

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA – UFU
RESIDÊNCIA EM CLÍNICA MÉDICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

CARLOS HENRIQUE PIRES ALVES DE SOUZA

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA NO TRATAMENTO DE LINFOMAS EM
CÃES E GATOS:
REVISÃO DE LITERATURA

UBERLÂNDIA
2026

CARLOS HENRIQUE PIRES ALVES DE SOUZA

**QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA NO TRATAMENTO DE LINFOMAS EM
CÃES E GATOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, área de concentração em Clínica Médica em Animais de Companhia, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista.

Orientadora: Dra. Carolina Franchi João Cardilli

UBERLÂNDIA
2026

CARLOS HENRIQUE PIRES ALVES DE SOUZA

**QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA NO TRATAMENTO DE LINFOMAS EM
CÃES E GATOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Programa de Residência em
Área Profissional da Saúde em Medicina
Veterinária da Universidade Federal de
Uberlândia, área de concentração em Clínica
Médica em Animais de Companhia, como
requisito parcial para obtenção do título de
Especialista.

Orientadora: Dra. Carolina Franchi João
Cardilli

Aprovado pelos membros da banca examinadora em
____/____/____, com menção _____

BANCA EXAMINADORA

UBERLÂNDIA
2026

RESUMO

Foi elaborada uma revisão de literatura a respeito do tópico “Quimioterapia Antineoplásica de Linfomas em Cães e Gatos”. Foram compilados e avaliados artigos científicos dos últimos 10 anos disponíveis na plataforma digital PubMed. Tal revisão de literatura busca sintetizar os conhecimentos mais recentes a respeito de condutas terapêuticas quimioterápicas descritas na literatura veterinária atual, buscando servir como fonte de dados para pesquisadores e médicos veterinários na pesquisa científica e prática clínica oncológica. O linfoma é uma neoplasia comum na clínica de cães e gatos cujo tratamento padrão é a quimioterapia antineoplásica, visando a remissão. A doença não é considerada curável com os protocolos terapêuticos disponíveis. Foram coletados dados de artigos científicos publicados nos últimos dez anos de pesquisa científica veterinária. A revisão descreve condutas quimioterapêuticas para cães e gatos, avaliando fisiopatologia, farmacologia, metodologia terapêutica, efeitos adversos e prognóstico. As informações mais relevantes foram relatadas e resumidas de forma objetiva e coerente. O principal objetivo da quimioterapia não é a cura, mas prolongar a sobrevida do paciente e promover o bem-estar. Ainda há muito a se estudar a respeito do linfoma canino e felino, e de quais são os melhores protocolos para tratamento de cada quadro específico de linfoma, visando maiores taxas de sucesso e tempos de sobrevida.

Palavras-Chave: linfoma; quimioterapia; terapia.

ABSTRACT

A literature review was conducted on the topic of "Antineoplastic Chemotherapy for Lymphomas in Dogs and Cats." Scientific articles from the last 10 years available on the PubMed digital platform were compiled and evaluated. This literature review aims to synthesize the most recent knowledge regarding chemotherapeutic approaches described in current veterinary literature, seeking to serve as a data source for researchers and veterinarians in scientific research and oncological clinical practice. Lymphoma is a common neoplasm in canine and feline clinics, and its standard treatment is antineoplastic chemotherapy, which achieves remission. The disease is not considered curable with the available therapeutic protocols. Data from scientific articles published in the last ten years of veterinary scientific research were collected. The review describes chemotherapeutic approaches for dogs and cats, evaluating pathophysiology, pharmacology, therapeutic methodology, adverse effects, and prognosis. The most relevant information was reported and summarized in an objective and consistent manner. The main goal of chemotherapy is not to cure, but to prolong the patient's survival and promote well-being. Much remains to be studied regarding canine and feline lymphoma, and the best treatment protocols for each specific type of lymphoma, leading to higher success rates and improved survival times.

Keywords: lymphoma; chemotherapy; therapy.

LISTA DE SIGLAS

ALDH	Aldeído desidrogenase
ALT	Alanina aminotransferase
ASC	Área de Superfície Corporal
ASP	L-asparaginase
AST	Aspartato aminotransferase
BHE	Barreira hematoencefálica
CCNU	Lomustina
CF	Citometria de fluxo
CHOP	Ciclofosfamida, Hidroxiadaurorubicina, Oncovind e Prednisolona
COP	Ciclofosfamida, vincristina e prednisona
COP	Ciclofosfamida, vincristina e prednisolona
CTCs	Células-tronco cancerígenas
DII	Doença inflamatória intestinal
DMR	Duração mediana da remissão
DOX	Doxorrubicina
DRM	Doença residual mínima
DTIC	Dacarbazina
EA	Efeitos Adverso
EA	Eventos adversos
FeLV	Vírus da leucemia felina
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
FP	Fibrose pulmonar
GI	Gastrointestinal
ICQ	Imunocitoquímica
ID	Intensidade de dose
ILD	Intervalo livre de doença
ILD	Intervalo livre de doença
ILP	Intervalo livre de progressão
LABG	Linfoma Alimentar de Baixo Grau
LCB	Linfócitos B
LCCT	Linfoma cutâneo de células T
L-COP	L-asparaginase, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LGL	Linfoma focal de alto grau
LLG	Linfoma linfocítico granular de grandes células
LNBP	Linfomas nodal periférico de células B

LTCG	Linfoma da zona T de alto grau
LTZ	Linfoma da zona T
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
MOPP	Mecloretamina, vincristina, prednisolona e procarbazina
NCI	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAAF	Punção aspirativa com agulha fina
PEG	Polietilenoglicol
QV	Qualidade de vida
RAB	Rabacfosadina
RC	Resposta completa
REAL	Classificação Revisada Europeia-Americana de Linfomas
RLM	Relação linfócito- monócito
RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SM	Sobrevida mediana
TLD	Toxicidade limitante da dose
TLD	Toxicidade limitante da dose
TMS	Tempo Mediano de Sobrevida
TMZ	Temozolomida
TRO	Taxas de resposta objetiva
TSG	Taxa de sobrevida global
VBL	Vimblastina
VCOG	Grupo Cooperativo de Oncologia Veterinária
WF	Classificação de Trabalho

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DOS LINFOMAS.....	11
1.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
2.	DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1	ETIOLOGIA DOS LINFOMAS.....	12
2.2	QUIMIOTERAPIA.....	12
2.3	LINFOMAS EM FELINOS.....	13
2.3.1	Diagnóstico.....	15
2.3.2	Quimioterapia.....	15
2.3.3	FIV e FeLV.....	16
2.3.4	CHOP e COP.....	17
2.3.4.1	<i>Protocolos alternativos ao CHOP e COP.....</i>	19
2.3.5	L-asparaginase.....	21
2.3.6	Vincristina.....	22
2.3.7	Doxorrubicina.....	23
2.3.8	Clorambucil.....	24
2.3.9	Glicocorticoides.....	24
2.3.10	Respostas aos protocolos quimioterápicos.....	25
2.3.11	Prognóstico do tratamento quimioterápico.....	26
2.4	LINFOMA CANINO.....	27
2.4.1	Diagnóstico.....	29
2.4.2	Quimioterapia.....	30
2.4.3	Protocolo CHOP.....	31
2.4.3.1	<i>Protocolos alternativos ao CHOP.....</i>	36
2.4.4	Doxorrubicina.....	38
2.4.5	Vincristina.....	40
2.4.6	Ciclofosfamida.....	41
2.4.7	Mitoxantrona.....	42
2.4.8	Glicocorticoides.....	43
2.4.9	Lomustina.....	44

2.4.10	L-asparaginase	45
2.4.11	Rabacfosadina	48
2.4.12	Dacarbazina	48
2.4.13	Avaliação da resposta terapêutica	49
2.4.14	Recidiva	50
2.4.15	Linfoma de células-T	52
2.4.16	Citotoxicidade na quimioterapia	54
2.4.17	Resistência à quimioterapia	58
2.4.18	Prognóstico da quimioterapia	60
3.	DISCUSSÃO.....	64
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

O câncer representa uma quebra na homeostase celular, resultando no crescimento e proliferação descontrolados dos tecidos, grande parte desse crescimento descontrolado é impulsionado por alterações em oncogenes e/ou genes supressores de tumor que controlam os processos celulares (Argyle; Pecceu, 2016). A incidência de câncer ao longo da vida em cães é semelhante à dos humanos, sendo que 25% dos cães será diagnosticado durante sua vida (Aragon *et al.*, 2025).

Devido à alta prevalência dessa neoplasia na clínica médica de animais de companhia, há a necessidade de uma melhor compreensão dessa condição e das técnicas terapêuticas designadas a tratá-la, nas suas variadas apresentações.

O linfoma é um câncer caracterizado pela expansão clonal de células linfoides (Hlavaty *et al.*, 2021; Bottari *et al.*, 2015; Hartley *et al.*, 2019). Os linfomas representam um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que se originam no sistema linfático e, assim como outros tipos de câncer, são explicados pelo conceito de carcinogênese em múltiplos estágios (Argyle; Pecceu, 2016). O linfoma canino pode ser classificado em subtipos utilizando o sistema REAL/OMS que compreende critérios anatômicos, morfológicos e imunofenotípicos (imunofenótipos de células B e células T) (Sutthigran *et al.*, 2024).

Geralmente surge nos tecidos linfoides, particularmente nos linfonodos (Sutthigran *et al.*, 2024). Os linfomas se originam em órgãos periféricos (linfáticos ou extralinfáticos) e são classificados como nodais, quando se originam nos linfonodos (por exemplo, multicêntricos ou mediastinais), ou extranodais (por exemplo, tímicos, gastrointestinais, cutâneos, oculares, renais ou espinhais) (Horta *et al.*, 2020; Bennett; Williamson; Taylor, 2023). Clinicamente, o comportamento biológico do linfoma é heterogêneo, mesmo após considerar fatores prognósticos bem estabelecidos, como imunofenótipo e subestágio (Benjamin *et al.*, 2021). Parte majoritária dos linfomas nodais primários são cânceres agressivos, que são rápida e uniformemente fatais sem tratamento (Wang; Lee; Liao, 2016). A doença permanece como uma das que apresentam alta mortalidade em espécies veterinárias (Argyle; Pecceu, 2016).

O linfoma é a neoplasia maligna mais comum em gatos (Thornton *et al.*, 2017, Gouldin *et al.*, 2015). O linfoma representa um terço de todos os tumores felinos (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). Um estudo recente mostrou que a incidência e a prevalência anuais foram de 34/100.000 e 48/100.000 gatos por ano,

respectivamente (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). O linfoma pode representar até 90 % das neoplasias hematopoiéticas em gatos (Horta *et al.*, 2020; Thornton *et al.*, 2017; Collette *et al.*, 2015; Krupa *et al.*, 2022). Em um estudo sueco, 2 % de todas as mortes anuais em gatos foram relacionadas ao linfoma (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

Os linfomas em cães constituem uma família diversa de cânceres, compreendendo mais de 30 entidades patológicas definidas (Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2017; Wilson-Robles *et al.*, 2017).

O linfoma representa 7–24 % de todos os tumores caninos (Lin; Wang, 2025). O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum diagnosticada em cães, representando aproximadamente 83 % de todas as neoplasias hematopoiéticas em cães (Hawkes *et al.*, 2024; Lin; Wang, 2025, Lenz *et al.*, 2023; Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). É comum na prática clínica, com uma frequência estimada de entre 21 e 120/100.000 cães (Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Wolf-Ringwall *et al.*, 2019; Sutthigran *et al.*, 2024; Wang; Lee; Liao, 2015; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016). 1 em cada 1000 cães recebe o diagnóstico de linfoma anualmente (Aragon *et al.*, 2025).

O linfoma canino continua sendo um dos cânceres mais responsivos à quimioterapia em cães (Moore, 2016). A quimioterapia convencional tem o potencial de induzir remissão e prolongar a vida (Thamm, 2019). Em alguns casos, apesar do tratamento adequado, a remissão não é alcançada e esses casos são considerados resistentes (Blaxill; Bennett, 2024). Cães não tratados geralmente morrem em 4 a 6 semanas (Wang; Lee; Liao, 2016).

1.1 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DOS LINFOMAS

Os protocolos de quimioterapia veterinária raramente são curativos, o linfoma inicialmente responde muito bem à quimioterapia padrão, com taxas de primeira remissão de aproximadamente 90%; no entanto, a resistência aos medicamentos ocorre na maioria dos casos, resultando na recorrência da doença (Argyle; Pecceu, 2016).

1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão de literatura foi elaborada a partir da seleção dos artigos científicos mais recentes referentes ao tema abordado. Foram usados artigos científicos disponíveis na plataforma Digital PubMed publicados nos últimos 10 anos. Foram usadas as palavras-chave: LYMPHOMA, DOG, CAT, CHEMOTHERAPY, CHOP, TREATMENT, PROTOCOL. Os achados foram avaliados levando em consideração a viabilidade da informação publicada, o tamanho da população e a congruência dos dados identificados e a relevância dos artigos ao tema da revisão.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ETIOLOGIA DOS LINFOMAS

A etiologia do linfoma em animais de companhia é geralmente desconhecida e provavelmente multifatorial; no entanto, certamente existe uma predisposição genética com certas associações de raça (Wilson-Robles *et al.*, 2017).

Viver em áreas industriais, a exposição a produtos químicos (domésticos) e herbicidas e viver perto de incineradores de resíduos, locais radioativos ou poluídos e a exposição a campos magnéticos demonstraram aumentar o risco de desenvolver linfomas (Zandvliet, 2016, Wilson-Robles *et al.*, 2017).

Não existe uma ligação comprovada entre infecção viral e o desenvolvimento de linfoma em cães, porém é possível que uma etiologia infecciosa possa influenciar a distribuição geográfica, a incidência e/ou o comportamento do linfoma em cães. Estudos relatam risco aumentado de desenvolvimento de linfoma em cães com trombocitopenia imunomediada (Wilson-Robles *et al.*, 2017).

2.2 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia citotóxica convencional é a base dos tratamentos atuais (Argyle; Pecceu, 2016). A base da atividade dos fármacos quimioterápicos é o direcionamento a células em divisão por meio da interferência com processos envolvidos na progressão do ciclo celular (Lee; Liao; Wang, 2021). As principais classes de fármacos citotóxicos atuam em várias etapas dos processos de replicação do DNA (fase S do ciclo celular) e subsequente divisão celular (fase M) (Lee; Liao; Wang, 2021).

Os fármacos quimioterápicos citotóxicos têm sido tradicionalmente administrados com base no princípio da dose máxima tolerada (DMT) (Argyle; Pecceu, 2016, Fournier *et al.*, 2017). A quimioterapia em altas doses tem como alvo as células sensíveis à quimioterapia (Argyle; Pecceu, 2016). Os agentes quimioterápicos citotóxicos geralmente apresentam curvas de dose-resposta lineares (Vos; Pellin; Vail, 2019).

Um protocolo com múltiplos agentes, combinando terapias com mecanismos de ação independentes, deve aumentar a probabilidade de resposta e minimizar o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, em comparação com protocolos com um único agente (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Ao elaborar um protocolo de quimioterapia com múltiplos fármacos, cada um deles deve ser eficaz isoladamente, não devem apresentar resistência cruzada e, idealmente, não devem exibir toxicidades sobrepostas (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020; Lee; Liao; Wang, 2021).

É indicado administrar tratamentos combinados em um estágio inicial da doença e em um esquema com período mínimo sem tratamento entre os ciclos para maximizar a destruição celular (Intile *et al.*, 2019).

A intensidade de dose (ID) (miligramas por metro quadrado de área de superfície corporal [ASC] por semana) é definida como a quantidade de agente quimioterápico administrada por unidade de tempo (Lenz *et al.*, 2023; Intile *et al.*, 2019). Regimes de quimioterapia tradicionais que incorporam múltiplos fármacos utilizam medicamentos com mecanismos de ação não sobrepostos para maximizar a ID e a resposta tumoral, minimizando a resistência tumoral aos fármacos e a toxicidade para o paciente (Lenz *et al.*, 2023).

Os principais protocolos empregados no tratamento de linfomas na clínica de animais de companhia são os protocolos CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina), vincristina (Oncovindin) e prednisolona) (Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Argyle; Pecceu, 2016, Hawkes *et al.*, 2024). A

principal mudança significativa nos últimos 20 anos foi a adoção de protocolos mais curtos, eliminando a fase de manutenção do tratamento (Argyle; Pecceu, 2016).

2.3 LINFOMA EM FELINOS

O linfoma é uma neoplasia maligna comum em gatos, representando até 41%

de todos os tumores malignos felinos e abrangendo uma ampla gama de subtipos anatômicos e histológicos (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020; Hlavaty *et al.*, 2021). Ele pode surgir em diversos locais, com a patogênese variando conforme o local de origem (Hlavaty *et al.*, 2021; Takahashi; Nagata; Kondo, 2023; Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

O linfoma felino é frequentemente descrito de acordo com a localização anatômica, o estágio clínico e as características celulares (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Os principais subtipos histológicos são o linfoma de baixo grau e o linfoma de grau intermediário ou alto, sendo este último caracterizado por um curso clínico mais agressivo (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020; Marques *et al.*, 2024).

Os linfomas felinos foram classificados de acordo com a formulação de trabalho do Instituto Nacional do Câncer (NCI WF) (Argyle; Pecceu, 2016). Com base na Classificação de Trabalho (WF) do Instituto Nacional do Câncer, a maioria dos linfomas felinos foi previamente classificada como de grau intermediário (35%) a alto (50%) (Collette *et al.*, 2015). Em um estudo recente mais de 70% dos casos de linfoma foram diagnosticados como linfoma de células intermediárias/grandes e caracterizados como de grau intermediário a alto (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

O linfoma podem ser classificado como nodal (mediastinal ou multicêntrico) ou extranodal (tímico, gastrointestinal, ocular, renal, cutâneo ou espinal) (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022).

O trato gastrointestinal é o local anatômico mais frequentemente afetado em gatos, principalmente em países com baixa prevalência de FeLV, representando de 27% a 72% dos linfomas felinos, (Collette *et al.*, 2015; Hlavaty *et al.*, 2021; Takahashi; Nagata; Kondo, 2023; Anna *et al.*, 2025; Gouldin *et al.*, 2015; Krupa *et al.*, 2022).

Os linfomas GI (também chamados de linfomas alimentares) compreendem até 55% das neoplasias GI felinas e são comumente classificados em três tipos com base na histopatologia: linfoma alimentar de baixo grau (LABG), linfoma alimentar de grau intermediário ou alto e linfoma linfocítico granular de grandes células (LLG) (Marques *et al.*, 2024; Gouldin *et al.*, 2015). Um estudo documentou que a maioria dos linfomas gastrointestinais felinos são de baixo grau (Gouldin *et al.*, 2015).

O LSA gastrointestinal de alto grau pode ocorrer como uma massa gástrica, intestinal delgada ou colônica discreta, ou como doença difusa, e a quimioterapia é considerada o tratamento padrão, o que envolve protocolos baseados em COP ou CHOP, com taxas de resposta relatadas de 47% a 74% (Gouldin *et al.*, 2015). Um

estudo constatou que a localização do trato gastrointestinal apresentou resposta significativamente pior (remissão completa de 30%) do que outras localizações (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Estudos recentes sugerem que a maioria dos gatos com linfoma gastrointestinal de pequenas células de baixo grau pode responder favoravelmente e desfrutar de Tempo Mediano de Sobrevida (TMS) na faixa de 2 a 3 anos quando um protocolo com clorambucil oral e prednisona é utilizado (Thamm, 2019). Três estratégias de dosagem diferentes foram relatadas: 15 mg/m² por via oral diariamente durante 4 dias, repetidos a cada 3 semanas; 20 mg/m² por via oral uma vez a cada 2 semanas e 2 mg/gato por via oral a cada 2 a 3 dias continuamente (Thamm, 2019).

2.3.1 Diagnóstico

De acordo com Horta *et al.* (2020) o diagnóstico de linfoma felino pode ser obtido por meio de análise citológica, há uma pequena chance de erro diagnóstico baseado apenas na citologia, especialmente para linfomas multicêntricos. Um diagnóstico mais preciso pode ser obtido por meio de histopatologia e imuno-histoquímica, utilizando o sistema de classificação definido como REAL (Classificação Revisada Europeia-Americana de Linfomas) e incorporado pela Organização Mundial da Saúde.

Localização anatômica, estágio e morfologia celular influenciam a escolha do tratamento e o resultado esperado (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

2.3.2 Quimioterapia

Os princípios básicos do tratamento para linfoma felino de grau intermediário a alto são muito semelhantes aos do linfoma canino (Thamm, 2019). No linfoma extranodal felino, o acompanhamento deve ser baseado no conhecimento das características fisiopatológicas associadas a cada sítio primário (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023). A quimioterapia é o principal tratamento para a maioria dos linfomas felinos, pois normalmente desenvolvem progressão sistêmica (Goto *et al.*, 2023; Thornton *et al.*, 2017; Anna *et al.*, 2025; Krupa *et al.*, 2022). Existem muitos protocolos de quimioterapia disponíveis para o tratamento do linfoma felino (Sunponsri *et al.*, 2022).

As taxas de resposta relatadas para linfoma felino tratado com diversos protocolos de quimioterapia variam amplamente, de 22% a 95%, com tempos médios de sobrevida variando de 50 a 388 dias (Collette *et al.*, 2015).

Gatos tratados com protocolos curtos têm potencial para altas taxas de remissão e primeiras remissões duradouras, comparáveis às respostas observadas com protocolos de quimioterapia de maior duração (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Os eventos adversos da quimioterapia geralmente ocorrem dentro de 24 a 48 horas ou com atraso agudo, entre 2 e 14 dias após o tratamento (Sunpongsri *et al.*, 2022). Em felinos, a quimioterapia de manutenção a longo prazo pode estar associada a efeitos colaterais, incluindo toxicidade hematológica crônica, diminuição do apetite e perda de peso (Collette *et al.*, 2015). A elevação da ALT após a indução pode indicar uma doença caracterizada pela incapacidade do fígado de metabolizar substâncias no organismo, bem como azotemia, que é definida como anormalidades metabólicas causadas pela citólise das células tumorais, que ocorre espontaneamente ou como resultado da terapia (Sunpongsri *et al.*, 2022). Alguns gatos com linfoma gastrointestinal são bons candidatos ao tratamento quimioterápico (Marques *et al.*, 2024). A cirurgia como tratamento isolado não demonstrou prolongar significativamente o tempo de sobrevida de gatos com linfoma; tampouco a combinação de cirurgia e quimioterapia adjuvante demonstrou melhora significativa na sobrevida em comparação com a cirurgia isolada (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). A cirurgia pode ser benéfica para gatos com doença focal isolada (Marques *et al.*, 2024).

Para o linfoma felino de células intermediárias/grandes, o tratamento medicamentoso com protocolos de quimioterapia de longa duração é geralmente considerado o padrão de atendimento (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). A doença em estágio mais avançado é mais difícil de controlar eficazmente com quimioterapia (Marques *et al.*, 2024).

Os protocolos mais comumente utilizados para tratar linfoma em gatos empregam vincristina, ciclofosfamida e prednisona; com medicamentos adicionais às vezes usados, incluindo L-asparaginase e doxorubicina (Moore; Frimberger, 2023).

2.3.3 FIV e FeLV

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) desempenha um papel indireto na carcinogênese e aumenta o risco de linfoma em cinco vezes (Horta *et al.*, 2020). Gatos

infectados com FeLV em progressão apresentam um risco cerca de 60 vezes maior de desenvolver linfoma em comparação com gatos não infectados (SUNPONGSRI *et al.*, 2022). Aproximadamente 70% dos gatos com linfoma estão infectados com o vírus da leucemia felina (FeLV) (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). O mecanismo pelo qual gatos com antígeno FeLV positivo causam linfoma é a inserção de um provírus em vários locais diferentes no genoma do hospedeiro, próximo a um oncogene celular (mais comumente o myc) (Sunpongsri *et al.*, 2022). A maioria das mortes de gatos FeLV positivos está relacionada a doenças degenerativas ou infecções oportunistas associadas ao FeLV, mas até 23% desses gatos podem desenvolver neoplasias hematopoiéticas, principalmente linfoma (Horta *et al.*, 2020). Relatórios anteriores mostraram que o FeLV é um indicador prognóstico negativo (Lai *et al.*, 2025). O linfoma mediastinal (especialmente na era pré-vacinação em áreas de alta prevalência) é a forma mais comum de linfoma associado ao FeLV, seguido pelo linfoma multicêntrico (Sunpongsri *et al.*, 2022; Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022).

Os linfomas são neoplasias altamente quimiossensíveis, independentemente do status de FeLV (Horta *et al.*, 2020). Um estudo demonstrou que a quimioterapia COP foi bem tolerada em gatos com antígeno FeLV positivo e resultou em sobrevida comparável à de gatos não infectados (Sunpongsri *et al.*, 2022).

2.3.4 CHOP e COP

Os protocolos baseados em COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona) e em CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona) são os mais comuns (Hlavaty *et al.*, 2021; Collette *et al.*, 2015; Krupa *et al.*, 2022). Para o linfoma felino de células intermediárias/grandes, os protocolos de quimioterapia mais relatados são COP ou CHOP (Larsen; Andersson; Arendt, 2024; Anna *et al.*, 2025; Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). A duração dos protocolos COP e CHOP descritos varia de 25 semanas a tratamento vitalício (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

Ambos os protocolos COP e CHOP demonstraram eficácia, embora as taxas de resposta e os tempos de sobrevida possam variar (Anna *et al.*, 2025). A duração da remissão e os tempos de sobrevida obtidos com os protocolos CHOP são comparáveis aos dos protocolos COP (Anna *et al.*, 2025). Localizações mediastinais,

laringeas/traqueais, nasofaríngeas e do trato gastrointestinal apresentam boa resposta ao tratamento com os protocolos COP/CHOP (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). A escolha ideal entre os protocolos baseados em COP e CHOP para gatos com linfoma de alto grau ainda não está clara, com múltiplos estudos retrospectivos relatando resultados semelhantes com ambos os protocolos (Marques *et al.*, 2024).

As taxas de resposta nos protocolos baseados em CHOP variam de 38% a 95%, com uma taxa de sobrevida global (TSG) de 97 a 657 dias (Marques *et al.*, 2024, Sutthigran *et al.*, 2024). A duração da remissão com o protocolo CHOP é relatada entre 5 e 21 meses, e a sobrevida varia de 2 a 10 meses (Anna *et al.*, 2025). Originalmente, o CHOP incluía uma terapia de manutenção (com vincristina, clorambucil e metotrexato), mas sofreu diversas modificações (Horta *et al.*, 2020). A incorporação de doxorrubicina ao protocolo COP foi relatada como benéfica em estudos iniciais, mas as evidências são conflitantes (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Em estudos mais recentes a adição de doxorrubicina não parece oferecer vantagem de sobrevida em gatos (Krupa *et al.*, 2022). Foi sugerido que a qualidade de vida (QV) de gatos submetidos a um protocolo de tratamento de linfoma com ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (COP) pode ser superior à de gatos submetidos a um protocolo contendo doxorrubicina (protocolo tipo CHOP) (Thornton *et al.*, 2017). A quimioterapia, seja com ciclofosfamida, vincristina e prednisolona, ou um protocolo baseado em CHOP, com ou sem radioterapia, é frequentemente usada para gatos com linfoma sinonasal (Goto *et al.*, 2023). No entanto, o tempo mediano de sobrevida de gatos com linfoma sinonasal tratados apenas com quimioterapia é curto, variando de 98 a 154 dias (Goto *et al.*, 2023). O linfoma renal responde melhor a protocolos baseados em doxorrubicina, como o CHOP (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Os relatos recentes na literatura sobre linfoma felino tratado com protocolos baseados em CHOP parecem apresentar taxas de resposta e tempos de sobrevida geral ainda baixos (Collette *et al.*, 2015).

A quimioterapia COP, o protocolo mais popular para o linfoma felino, é bem tolerada (Sunponsri *et al.*, 2022). O protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina em altas doses, Oncovin (Antibióticos do Brasil) e prednisolona) é o mais popular em gatos diagnosticados com linfoma de grau intermediário a alto (Horta *et al.*, 2020). O regime COP proporciona as maiores taxas de resposta completa (RC), o maior intervalo livre de doença (ILD) e a maior sobrevida mediana, com toxicidade mínima relacionada ao tratamento (Horta *et al.*, 2020, Jaroensong; Piamwaree;

Suttasathuchana, 2022). As taxas de resposta completa dos protocolos COP variam de 33% a 75% (Pui Young Anna *et al.*, 2025). Os protocolos COP relatam durações de remissão de 3 a 8 meses e tempos de sobrevida de 2 a 9 meses (Anna *et al.*, 2025). Para protocolos baseados em COP, as taxas de resposta objetiva (TRO) variam de 39% a 96%, e a duração mediana da remissão (DMR) varia de 45 a 388 dias (Marques *et al.*, 2024).

A taxa de RC em estudos com gatos submetidos ao protocolo COP foi de 81,8% para Teske *et al.* (2012) e 61,5% para Frabizio *et al.* (2013) (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). A eficácia é melhor do que a prednisona isolada, mas inferior ao CHOP (Thamm, 2019).

Resultados de estudos sugerem que a quimioterapia com COP é segura como tratamento para gatos infectados com FeLV e com linfoma mediastinal (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). Localizações abdominais não alimentares e cutâneas apresentaram baixa resposta ao tratamento com COP (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). O período inicial de indução do tratamento ainda requer consultas semanais, sendo frequentemente continuado por um período mais longo do que os protocolos CHOP (Thamm, 2019).

2.3.4.1 Protocolos alternativos ao CHOP e COP

Estudos sugerem que um protocolo COP modificado, que utiliza uma dosagem menor de vincristina em combinação com ciclofosfamida e tratamento com vinblastina isoladamente (COVP), é seguro e eficaz, oferecendo uma alternativa de tratamento para gatos com linfoma de grandes células (Anna *et al.*, 2025). Considerando os efeitos mielossupressores da vinblastina, a administração de vinblastina em combinação com ciclofosfamida, conforme o protocolo COP, pode predispor à neutropenia grave (Anna *et al.*, 2025).

O protocolo CMOP, no qual a Doxorrubicina é substituída pela Mitoxantrona, é uma alternativa viável e bem tolerada ao CHOP para o tratamento do linfoma felino de células intermediárias a grandes, utilizando quimioterapia com múltiplos agentes (Lai *et al.*, 2025).

O protocolo VCM é um protocolo intensificado, semelhante ao CHOP, mas com metotrexato em vez de doxorrubicina e a inclusão de L-asparaginase (Horta *et al.*, 2020).

O protocolo VELCAP-C de 24 semanas (combinando vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisolona e L-asparaginase) resultou em RC em 43% dos casos em um estudo, mas a sobrevida mediastinal foi de apenas 62 dias (Horta *et al.*, 2020).

Um protocolo de resgate com múltiplos agentes à base de lomustina (LOPH: lomustina, vincristina, prednisolona, doxorubicina) tem sido usado para tratar gatos positivos para o vírus da leucemia felina (FeLV) (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). O protocolo foi criado devido à necessidade de um protocolo mais intensivo para gatos infectados com FeLV, com base na evidência de que a lomustina tem maior probabilidade de ser útil na fase de indução do que na fase de resgate, e que a doxorubicina pode contribuir para um intervalo livre de doença prolongado em gatos que alcançaram RC (Horta *et al.*, 2020). O LOPH é um protocolo intensivo que pode excluir a fase de manutenção (Horta *et al.*, 2020). Um protocolo com múltiplos agentes à base de lomustina pode ser vantajoso, potencialmente limitando a mielossupressão prolongada ou cumulativa associada à lomustina, que pode resultar em atrasos no tratamento e risco de recidiva (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Como um protocolo intensivo, o LOPH pode ser mais difícil de conduzir em gatos com linfoma, se comparado ao protocolo COP, e as complicações podem ser mais graves (Horta *et al.*, 2020). Horta *et al.* (2020) relatou que o protocolo LOPH foi bem tolerado por gatos com linfoma e viremia persistente por FeLV e resultou em uma melhor SM, quando comparado a estudos semelhantes com protocolos diferentes. Não houve diferença no ILD ou na SM entre as formas anatômicas do linfoma e o estágio clínico.

A mitoxantrona (5 mg/m² IV) pode ser usada para substituir a doxorubicina no protocolo LOPH em gatos com linfoma crônico em estágio II–IV.

Um estudo retrospectivo que investigou lomustina e prednisona para o tratamento de primeira linha de gatos com linfoma gastrointestinal de células intermediárias a grandes relatou uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 50% (RC de 22%), com uma duração de remissão média de aproximadamente 300 dias e TMS geral de aproximadamente 100 dias (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020).

2.3.5 L-asparaginase

A L-asparaginase (L-asp) é uma enzima comumente utilizada na medicina veterinária como parte de protocolos de quimioterapia com múltiplos agentes para neoplasias linfoproliferativas (Lin; Wang, 2025; Krupa *et al.*, 2022; Speas *et al.*, 2018;

Blake; Carr; Mauldin, 2016; Thiman, *et al.*, 2016). O uso de L-asparaginase é popular devido à facilidade de administração, baixa toxicidade e mínima mielossupressão (Speas *et al.*, 2018). Ela é eficaz, proporciona uma resposta rápida e está associada a uma baixa incidência de eventos adversos (EA) (Thiman *et al.*, 2016).

A L-asparaginase (ASP) é uma enzima bacteriana, derivada de *Escherichia coli* ou *Erwinia chrysanthemi*, que hidrolisa a asparagina (um aminoácido não essencial) em ácido aspártico, por meio de sua hidrólise em ácido aspártico e amônia, levando à diminuição dos níveis sistêmicos de L-asparagina, deplecionando a asparagina do sangue periférico, um aminoácido essencial para a sobrevivência das células linfoides (Lin; Wang, 2025; Krupa *et al.*, 2022; Speas *et al.*, 2018; Blake; Carr; Mauldin, 2016; Lai *et al.*, 2024). Células não cancerosas são capazes de sintetizar asparagina por transaminação do ácido L-aspártico com glutamina, através da ação da asparagina sintetase (Speas *et al.*, 2018; Blake; Carr; Mauldin, 2016). Células linfoides malignas apresentam deficiência ou baixos níveis da enzima asparagina sintetase, tornando-se dependentes das reservas extracelulares de asparagina (Krupa *et al.*, 2022; Speas *et al.*, 2018; Blake; Carr; Mauldin, 2016; Thiman *et al.*, 2016). A L-asparaginase diminui a síntese proteica, levando à morte celular (Krupa *et al.*, 2022; Blake; Carr; Mauldin, 2016; Lai *et al.*, 2024).

Estudos mais antigos sugerem que a L-asparaginase é menos eficaz em gatos com linfoma; trabalhos mais recentes revelam uma taxa de resposta global à L-asparaginase de 30% em linfomas felinos sem tratamento prévio (Blake; Carr; Mauldin, 2016). O gene ASNS codifica a asparagina sintetase, uma enzima que catalisa a biossíntese de L-aspartato (Tani *et al.*, 2021). Sugere-se que a superexpressão de ASNS esteja associada à resistência ao L-aspartato em casos de linfoma canino (Tani *et al.*, 2021).

As toxicidades relacionadas à L-asparaginase se dividem em duas categorias: aquelas relacionadas à hipersensibilidade à proteína estranha e aquelas relacionadas à diminuição da asparagina e à inibição da síntese proteica (Blake; Carr; Mauldin, 2016).

A pegaspargase parece ser segura e eficaz em gatos com linfoma de alto grau. Resultados mostram que 82% dos gatos com linfoma de alto grau podem alcançar uma resposta objetiva após uma única injeção de pegaspargase. Até o momento, a concentração plasmática de pegaspargase necessária para produzir uma resposta clínica em gatos permanece desconhecida. Sua incorporação em um protocolo de

quimioterapia COP é geralmente bem tolerada e pode conferir um benefício de sobrevida, especialmente em gatos com resposta completa à pegaspargase. O pré-tratamento com esteroides pareceu ser um fator prognóstico positivo para a resposta à pegaspargase. Os esteroides poderiam diminuir a resposta imune à pegaspargase e o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em gatos (Krupa *et al.*, 2022).

A eficácia da pegaspargase na depleção de asparagina em gatos pode ser influenciada pela dieta, devido à alta demanda por proteína dietética e ao fato de que uma alta taxa de metabolismo hepático de proteínas afeta as concentrações plasmáticas de aminoácidos (Krupa *et al.*, 2022).

2.3.6 Vincristina

A família dos alcaloides da vinca contém vários agentes semelhantes, incluindo a vincristina e a vinblastina (VBL), ambos originalmente derivados da planta *Catharanthus roseus* (vinca) (Lenz; Robat; Stein, 2016). O mecanismo de ação antitumoral dessa família de fármacos ocorre por meio de sua capacidade de inibir a proliferação celular durante a mitose, inibindo a formação de microtúbulos, o principal componente do fuso mitótico (Lenz; Robat; Stein, 2016). A vincristina atua na fase M do ciclo celular, interrompendo o aparelho do fuso mitótico e causando parada na metáfase e citotoxicidade (Lin; Wang, 2025).

A vinblastina parece ter eficácia semelhante à da vincristina no tratamento de linfoma em gatos (Anna *et al.*, 2025). Apesar de a vincristina e a vinblastina terem mecanismos de ação semelhantes, elas não são idênticas (Anna *et al.*, 2025). Frequentemente, apresentam indicações diferentes com perfis de resposta distintos em diferentes tumores, possivelmente diferentes mecanismos de resistência e diferentes perfis de toxicidade, sugerindo que podem ter efeito aditivo ou sinérgico (Anna *et al.*, 2025). A resistência cruzada devido ao tratamento prévio com outro alcaloide da vinca – vincristina como parte do protocolo CHOP – é uma preocupação clínica, todavia, a resistência cruzada entre os membros da família dos alcaloides da vinca demonstrou ser incompleta

(Lenz; Robat; Stein, 2016). Em gatos, a doxorrubicina geralmente atinge uma taxa de resposta de apenas 30%, enquanto a vincristina e a vinblastina alcançam taxas de resposta melhores (Anna *et al.*, 2025).

Os resultados de um estudo sugerem que a vinblastina pode servir como um

substituto viável para a vincristina no tratamento de gatos com linfoma, resultando em eficácia semelhante, mas com menos eventos adversos gastrointestinais (Anna *et al.*, 2025). Um estudo prospectivo recente em gatos com linfoma avaliou o uso de vincristina ou vimblastina no contexto de um protocolo baseado em COP (THAMM, 2019). Não houve diferença na taxa de resposta, ILP ou tempo de sobrevida entre os protocolos, mas a incidência de toxicidade gastrointestinal foi significativamente menor em gatos que receberam vimblastina do que naqueles que receberam vincristina (10% vs. 44%) (Thamm, 2019). A vincristina em gatos tem sido considerada o medicamento quimioterápico mais frequentemente associado a efeitos adversos (EA) (Anna *et al.*, 2025). A principal toxicidade da vincristina em altas doses (0,7 mg/m²) é gastrointestinal, podendo ocorrer constipação grave e megacólon, enquanto essa toxicidade parece ser menos comum em doses mais baixas (0,5 mg/m²) (Anna *et al.*, 2025). A vincristina causa a queda na contagem de neutrófilos em 7 a 9 dias (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022).

2.3.7 Doxorubicina

A hidroxidaunorubicina (doxorubicina) (DOX) é um dos principais fármacos utilizados para tratar linfoma em humanos e cães; no entanto, seu uso é extremamente controverso em gatos (Horta *et al.*, 2020). Estudos anteriores que investigaram os benefícios da adição de doxorubicina a protocolos com múltiplos agentes para linfoma felino apresentaram resultados mistos (Lai *et al.*, 2025). A doxorubicina demonstra eficácia como fármaco de manutenção para prolongar os ILD em gatos com linfoma previamente tratados com uma fase de indução de COP (Horta *et al.*, 2020). Protocolos com múltiplos agentes, incluindo doxorubicina (CHOP), proporcionaram RC em 38–74% dos gatos (Horta *et al.*, 2020). Como agente único de primeira linha (25 mg/m² ou 1 mg/kg a cada 21 dias), resultou em RC em apenas 26 (Horta *et al.*, 2020), 3% dos gatos (n = 5/19), com uma sobrevida mediana de 92 dias (Horta *et al.*, 2020). ILDs prolongados também foram observados em outros estudos que incluíram doxorubicina em gatos que alcançaram RC (Horta *et al.*, 2020). Como tratamento de resgate, a RC foi observada em apenas 9% dos gatos (n= 2/23) com ILDs de 1 (Horta *et al.*, 2020), 5 e 47 meses, respectivamente (Horta *et al.*, 2020). Como agente de manutenção, a doxorubicina aumentou significativamente a SM de gatos com linfoma (aproximadamente 18% estavam infectados com FeLV), após a

fase de indução de COP (Horta *et al.*, 2020).

A DOX monovalente parece ter menos atividade em gatos (Thamm, 2019) e também apresenta nefrotoxicidade nessa espécie (Lai *et al.*, 2025). A incorporação de doxorubicina em gatos pode introduzir efeitos adversos como mielossupressão, náuseas, vômitos, anorexia e toxicidade renal (Thornton *et al.*, 2017).

2.3.8 Clorambucil

O clorambucil é mais comumente usado para tratar linfoma gastrointestinal de baixo grau em gatos e é bem tolerado (Goto *et al.*, 2023). O clorambucil e a prednisolona são geralmente utilizados em gatos com linfoma gastrointestinal de pequenas células, levando à remissão clínica nesses animais (Takahashi *et al.*, 2021). O clorambucil foi considerado uma opção para o manejo a longo prazo do linfoma de células B nasofaríngeo sem massas em gatos (Takahashi *et al.*, 2021). A quimioterapia com clorambucil pode ser uma opção de tratamento útil para linfoma sinonasal felino recidivado após radioterapia e/ou quimioterapia baseada em CHOP (Goto *et al.*, 2023). Os efeitos adversos associados ao clorambucil são geralmente leves em comparação com os dos protocolos de resgate mencionados anteriormente (Goto *et al.*, 2023).

2.3.9 Glicocorticoides

A prednisolona interage com o receptor de glicocorticoides, induzindo assim a apoptose de células tumorais hematopoiéticas (Lee; Liao; Wang, 2021). A medicação com cortisona tem potencial linfólítico e a consequente redução da massa tumoral também melhora o quadro clínico (Hlavaty *et al.*, 2021). No linfoma extranodal felino, o tratamento com prednisolona isoladamente demonstrou eficácia em 7 de 10 gatos (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023). A prednisolona também pode ser eficaz contra o linfoma do ouvido médio (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023).

A maioria dos gatos que procuram tratamento para linfoma apresenta sintomas, o que os classifica como sendo de subestágio B (Anna *et al.*, 2025). Conforme a maioria dos linfomas felinos se desenvolve no trato gastrointestinal, os gatos frequentemente apresentam sinais clínicos de anorexia, perda de peso e letargia (Hlavaty *et al.*, 2021). Para melhorar a qualidade de vida desses pacientes, o

tratamento com glicocorticoides costuma ser iniciado imediatamente pelos clínicos, pois a cortisona aumenta o apetite e o bem-estar dos gatos (Hlavaty *et al.*, 2021). Muitos gatos recebem glicocorticoides por dias ou semanas antes do início da quimioterapia (Hlavaty *et al.*, 2021). Devido à sua alta eficácia, o uso de prednisolona como tratamento sintomático antes do diagnóstico pode retardar o diagnóstico de linfoma (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023).

Entre pacientes felinos com linfoma extranodal tratados com quimioterapia multidroga e que alcançaram remissão completa, os casos em que a prednisolona foi utilizada antes do início da quimioterapia apresentaram sobrevida significativamente menor (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023). Por outro lado, o pré-tratamento com corticosteroides não demonstra afetar a sobrevida livre de progressão do linfoma laríngeo ou traqueal em pacientes felinos (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023).

2.3.10 Resposta aos protocolos quimioterápicos

Os protocolos baseados em CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona) ou COP são comumente usados como terapia de primeira linha para linfoma de grau intermediário ou alto em gatos; as taxas de resposta relatadas giram em torno de 60% (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020; Marques *et al.*, 2024). Em gatos, COP e CHOP apresentam grandes variações nas taxas de RC (38% a 75%) e nos tempos de sobrevida (296 a 763 dias). As taxas de resposta à quimioterapia baseada em CHOP são menores em gatos com linfoma de grau intermediário a alto do que em cães (Thamm, 2019). De modo geral, gatos com linfoma de grau intermediário a alto apresentam prognóstico reservado (Collette *et al.*, 2015). No entanto, existe uma população de gatos dentro desse grupo que pode apresentar longos períodos livres de progressão e sobrevida (Collette *et al.*, 2015).

Gatos que atingem remissão completa podem apresentar períodos de primeira remissão duradouros (7 a 10 meses) (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020; Anna *et al.*, 2025).

Embora remissões de longa duração sejam documentadas em algumas populações de gatos, muitos ainda não respondem favoravelmente aos protocolos comuns de quimioterapia (Anna *et al.*, 2025). Para pacientes que não atingem RC, o prognóstico é pior (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020).

Protocolos de quimioterapia de resgate com agentes alternativos são utilizados após falha na reindução da remissão com o protocolo de primeira linha ou recidiva durante a terapia de primeira linha (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Os dados sugerem que gatos em estágios iniciais, que não atingiram RC, apresentaram boa possibilidade de se beneficiarem de tratamento de resgate, enquanto gatos em estágios avançados não obtiveram benefício (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

Vários protocolos de resgate com um ou múltiplos agentes são descritos para gatos (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Vários agentes quimioterápicos, como lomustina, mecloretamina, metotrexato, citarabina, actinomicina D e melfalano, foram relatadamente empregados para linfoma felino recidivado em vários locais (Goto *et al.*, 2023). As taxas de resposta foram tipicamente baixas, com sobrevida livre de progressão mediana variando de 14 a 61 dias (Goto *et al.*, 2023).

2.3.11 Prognóstico do tratamento quimioterápico

A resposta inicial à terapia é o fator prognóstico positivo mais significativo nos casos de linfoma felino (Marques *et al.*, 2024; Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Uma resposta positiva provavelmente indica sensibilidade intrínseca das células neoplásicas aos quimioterápicos e provavelmente confere uma vantagem de sobrevida (Blaxill; Bennett, 2024). Gatos que atingem RC apresentam sobrevida prolongada, independentemente do protocolo utilizado (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

Fatores que afetam o prognóstico do linfoma em gatos incluem o status de FeLV, a resposta à terapia, a localização anatômica, o estágio, o grau, o subestágio clínico e o peso corporal (Collette *et al.*, 2015, Anna *et al.*, 2025). Uma publicação recente identificou o fenótipo de células T como um indicador prognóstico negativo no linfoma felino (Lai *et al.*, 2025).

A baixa condição corporal no diagnóstico de linfoma é um indicador prognóstico negativo em gatos, reforçando a necessidade de ingestão calórica adequada (Thornton *et al.*, 2017).

Gouldin *et al.* (2015) constatou-se que um estágio clínico mais avançado tinha qualidades associadas ao ILD e à sobrevida global (SG) em gatos com linfoma focal de alto grau (LGL) tratados com cirurgia e quimioterapia adjuvante CHOP (Marques *et al.*, 2024).

As taxas de resposta e sobrevivência são menores em gatos do que em cães, com aproximadamente 40% a 45% dos gatos alcançando uma RC e aproximadamente 25% apresentando uma resposta parcial (RP). A duração mediana da RC é de 200 a 400 dias e a duração mediana da RP é de aproximadamente 80 dias (Thamm, 2019). O subtipo LGL em gatos também é frequentemente associado a uma menor taxa de resposta e menor duração da remissão em comparação com o I/HGAL (Marques *et al.*, 2024).

2.4 LINFOMA CANINO

Linfoma é uma doença comum em animais de companhia e a neoplasia mais comum em cães (Thamm, 2019, Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Parker *et al.*, 2024). O linfoma representa aproximadamente 83% de todas as neoplasias hematopoiéticas (Parker *et al.*, 2024; Tani *et al.*, 2021). Embora o linfoma canino (LC) seja frequentemente visto como uma doença única, ele engloba uma série de formas clínica e morfolologicamente distintas de neoplasia de células linfoides (Zandvliet, 2016).

Clinicamente, caracteriza-se por anorexia, letargia, febre, perda de peso e anemia. Em estágios avançados da doença, também podem ser observadas hepatoesplenomegalia e infiltração da medula óssea (Bottari *et al.*, 2015). A maioria dos cães apresenta anemia não regenerativa discreta a moderada, mas a anemia também pode surgir da perda sanguínea no linfoma gastrointestinal ou anemia hemolítica imunomediada (Zandvliet, 2016). Embora a contagem de leucócitos seja tipicamente normal, tanto leucocitose quanto leucopenia foram descritas (Zandvliet, 2016).

Existe um comportamento biológico distinto entre os graus histológicos de linfoma canino, sendo o linfoma de baixo grau caracterizado por uma progressão lenta, respostas incompletas aos protocolos de quimioterapia baseados em doxorrubicina e tempos de sobrevida mais longos (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

O linfoma multicêntrico é a forma mais comum e representa aproximadamente 80% de todos os linfomas caninos (Larsen; Andersson; Arendt, 2024; Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Lin; Wang, 2025; Sutthigran *et al.*, 2024). A forma multicêntrica é caracterizada por linfadenomegalia generalizada, com outros órgãos como fígado, baço e medula óssea também sendo comumente afetados (Larsen;

Andersson; Arendt, 2024; Lin; Wang, 2025; Sutthigran *et al.*, 2024). Existem formas extranodais que incluem linfoma mediastinal, abdominal (gastrointestinal (GI), hepático, esplênico, renal), cutâneo, ocular, do sistema nervoso central e pulmonar (Zandvliet, 2016).

Os subtipos mais comuns de linfomas caninos são o linfoma difuso de grandes células B, o linfoma de células T periféricas não especificado, o linfoma da zona T, o linfoma linfoblástico de células T e o linfoma da zona marginal (Sutthigran *et al.*, 2024).

A maioria dos linfomas caninos relatados são linfomas de linfócitos B (LCB), representando 60% a 70% de todos os diagnósticos de linfoma (Moore, 2016; Benjamin *et al.*, 2021, Hartley *et al.*, 2019). Os linfomas nodais periféricos de células B (LNBP) incluem principalmente o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), mas outros subtipos, como os linfomas do tipo Burkitt, e os linfomas da zona marginal, também estão representados (Hawkes *et al.*, 2024). O linfoma de células B de alto grau, especificamente o linfoma difuso de grandes células B, em cães apresenta um comportamento biológico agressivo (Al-Nadaf *et al.*, 2018). Os linfomas de células B de grau intermediário a alto representam aproximadamente 47% de todos os linfomas em cães, sendo o LDGCB o subtipo mais comum, representando aproximadamente 40% dos linfomas (Argyle; Pecceu, 2016; Hawkes *et al.*, 2024; Wolf-Ringwall *et al.*, 2019; Benjamin *et al.*, 2021).

O linfoma multicêntrico de células B de alto grau possui diversos protocolos quimioterápicos validados para indução da remissão (Tani *et al.*, 2021).

Subtipos menos comuns de células intermediárias da linhagem de células B, incluindo linfoma de Burkitt e linfoma da zona marginal nodal, demonstraram comportamento não indolente, resultando em desfechos semelhantes ou piores do que os relatados para o linfoma difuso de grandes células B (Benjamin *et al.*, 2021).

A maioria dos linfomas caninos de alto grau é de origem em células B e geralmente apresenta uma taxa de resposta completa mais alta à quimioterapia citotóxica, com tempos de remissão e sobrevida mais longos em comparação com linfomas de células T em cães (Lenz *et al.*, 2023, Parissenti *et al.*, 2019, Hartley *et al.*, 2019). Todavia, imunofenótipos específicos em linfomas de células T estão associados a uma melhor sobrevida e um intervalo livre de progressão (ILP) mais longo (Parissenti *et al.*, 2019). Existem subconjuntos de linfoma de células B associados a sobrevidas medianas tão baixas quanto às relatadas para o linfoma de células T, que podem exigir uma terapia mais personalizada (Wolf-Ringwall *et al.*,

2019).

Há variação no comportamento natural do linfoma de células T, bem como na resposta à terapia dos cães afetados (Moore, 2016). Diversos subtipos histopatológicos de LCT são reconhecidos em cães (Lenz *et al.*, 2023). Os principais tipos clinicamente relevantes de LT descritos são o linfoma da zona T (LTZ) e o LT de alto grau (LTCG) (Moore, 2016). Todos os LT que não são da zona T são considerados LTCG ou LTCG não indolentes (Moore, 2016). O linfoma de células T periféricas requer tratamento agressivo e apresenta prognóstico reservado, enquanto o linfoma da zona T geralmente segue um curso indolente, que muitas vezes requer apenas monitoramento (Wolf-Ringwall *et al.*, 2019).

2.4.1 Diagnóstico

O diagnóstico de linfoma em cães é rotineiramente feito por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para avaliação citológica, frequentemente em combinação com citometria de fluxo (CF) para fornecer informações de subclassificação e prognóstico (Wolf-Ringwall *et al.*, 2019). Embora a distinção entre linfoma de alto e baixo grau seja idealmente feita com base na avaliação histopatológica, a avaliação citológica do tamanho celular é comumente usada na prática para essa determinação e tem demonstrado boa correlação com as amostras histológicas (Al-Nadaf *et al.*, 2018). No entanto, a citologia pode ser insuficiente para o diagnóstico de linfoma canino de baixo grau ou para a caracterização de proliferações linfoides atípicas (Zandvliet, 2016). A designação de linfoma de pequenas células de baixo grau só pode ser feita histologicamente (Thamm, 2019). A biópsia histológica permite o diagnóstico de linfoma canino de baixo grau e também permite uma subclassificação adicional da leucemia (Zandvliet, 2016).

Uma biópsia excisional (remoção de um linfonodo completo) é preferível, mas em muitos casos uma biópsia incisional ou por corte transversal é suficiente (Zandvliet, 2016).

A imunocitoquímica (ICQ) pode ser benéfica na avaliação direta da morfologia celular em combinação com sua imunorreatividade (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

Além de determinar o fenótipo, a citometria de fluxo pode fornecer informações sobre o tamanho celular e o nível de expressão de antígenos para subclassificar ainda mais os linfomas (Al-Nadaf *et al.*, 2018). Um subgrupo de linfomas de células B de alto

grau, caracterizados por células grandes e baixa expressão de MHC classe II, apresenta tempos de sobrevida mediana (SM) semelhantes aos dos linfomas de células T de alto grau (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

Tanto a hipercalcemia quanto a linfadenopatia mediastinal são prováveis marcadores substitutos para linfomas com imunofenótipo de células T, um poderoso preditor de desfecho (Thamm, 2019).

Imunocitoquímica, imuno-histoquímica e citometria de fluxo são métodos para avaliar a expressão de antígenos de superfície celular e, portanto, o imunofenótipo (Marquardt *et al.*, 2019). Em contraste, o PARR, que testa o rearranjo dos loci dos receptores de células T ou B, é mais corretamente um teste de clonalidade do que de imunofenótipo (Marquardt *et al.*, 2019). Em alguns casos, as células T podem rearranjar seus loci de células B ou vice-versa, levando a conclusões errôneas quando o PARR é usado para imunofenotipagem (Marquardt *et al.*, 2019).

2.4.2 Tratamento quimioterápico

Dada a natureza sistêmica do linfoma multinodal canino a quimioterapia é considerada a terapia de escolha (Zandvliet, 2016; Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Bottari *et al.*, 2015; Sutthigran *et al.*, 2024). O objetivo é obter o máximo efeito (alta taxa de resposta completa, longa duração da resposta) com o mínimo de consultas (reduzindo o estresse e o desconforto tanto para o paciente quanto para o responsável), administrações de medicamentos (reduzindo a excreção de medicamentos no ambiente) e toxicidade (Zandvliet, 2016). Antibióticos antitumorais devem ser considerados o principal fármaco em protocolos quimioterápicos com múltiplos agentes para o tratamento de linfoma canino (Wang; Lee; Liao, 2016).

A quimioterapia é eficaz na indução da remissão em muitos pacientes (Aragon *et al.*, 2025). Os cães variam em sua capacidade de metabolizar e eliminar medicamentos; a mesma dosagem exerce perfis farmacocinéticos variados e, presumivelmente, efeitos diferentes em cada cão (Wang; Lee; Liao, 2015).

Ao considerar a opção de tratamento mais eficaz para linfoma canino, protocolos de quimioterapia descontínua com múltiplos agentes, como o CHOP, são frequentemente preferidos, pois essa abordagem pode auxiliar no retardo da resistência a múltiplos fármacos (Saba *et al.*, 2024; Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Lin; Wang, 2025; Lautscham *et al.*, 2017; Lenz *et al.*, 2023; Lenz *et al.*, 2023; Brown

et al., 2017; Sutthigran *et al.*, 2024).

A quimioterapia com associação de medicamentos antineoplásicos permite maior taxa de sobrevida relativamente alta e boa resposta terapêutica (Bottari *et al.*, 2015). Os protocolos iniciais consistiam em duas fases: um protocolo inicial mais intensivo para induzir a remissão completa (fase de indução), seguido posteriormente por um protocolo menos intensivo, ao longo da vida, com o objetivo de manter a remissão (fase de manutenção) (Zandvliet, 2016).

A quimioterapia oral pode ser eficaz para uma forma muito específica de linfoma canino: linfoma cutâneo de células T (LCCT) em cães (lomustina e prednisona) (Thamm, 2019). Cães diagnosticados com linfomas de baixo grau ou indolentes podem responder bem a um protocolo oral conservador, como prednisona e clorambucil; no entanto, para a maioria dos linfomas multicêntricos de grau intermediário ou alto em cães, nenhum protocolo oral eficaz foi identificado (Thamm, 2019).

No linfoma do sistema nervoso central, a barreira hematoencefálica (BHE) limita a penetração de fármacos citostáticos no cérebro e na medula espinhal (Zandvliet, 2016). São utilizados fármacos capazes de atravessar a BHE, como L-asparaginase, citosina arabinosídeo e compostos de nitrosureia (Zandvliet, 2016). Também pode ser feita a administração do fármaco dentro do espaço subaracnóideo (citosina arabinosídeo intratecal) (Zandvliet, 2016). O uso precoce de agentes anticancerígenos que penetram a barreira hematoencefálica, como a lomustina, pode ser útil para o linfoma do ouvido médio (Takahashi; Nagata; Kondo, 2023).

2.4.3 Protocolo CHOP

Os protocolos mais frequentemente utilizados baseiam-se no protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina), vincristina (Oncovin) e prednisona/prednisolona), com ou sem L-asparaginase (ou seja, L-CHOP), administrado semanalmente ou quinzenalmente, com cada fármaco administrado isoladamente em regime rotativo ao longo de 12 ou 25 semanas, em 12 a 17 tratamentos (Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Saba *et al.*, 2024; Siewert *et al.*, 2023; Lin; Wang, 2025; Lenz *et al.*, 2023; Lenz *et al.*, 2023; Lee; Liao; Wang, 2021; Silva *et al.*, 2025; Aragon *et al.*, 2025; Tani *et al.*, 2021).

Os efeitos sinérgicos da prednisolona, vincristina e doxorrubicina podem variar

quando combinadas com ciclofosfamida ou L-asparaginase (Lin; Wang, 2025). A ciclofosfamida e a doxorubicina atuam predominantemente na fase S e podem ter efeitos terapêuticos sobrepostos nas células tumorais (Lee; Liao; Wang, 2021). Existem diversas versões do protocolo CHOP que variam na ordem de administração dos medicamentos e na duração do tratamento (Siewert *et al.*, 2023; Benjamin *et al.*, 2021). Uma variedade de alterações nos protocolos convencionais baseados em CHOP, como a omissão de asparaginase ou corticosteroides e a substituição da ciclofosfamida injetável por via oral, podem ser usadas em cães com linfoma sem impacto na eficácia (Thamm, 2019).

O protocolo CHOP proporcionando taxas de remissão completa do câncer de aproximadamente 70% a 90%, intervalos livres de progressão medianos de aproximadamente 7 a 9 meses, e sobrevida global mediana de aproximadamente 9 a 14 meses, embora os benefícios dessa terapia não sejam iguais para todos os cães. (Siewert *et al.*, 2023; Lin; Wang, 2025; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2017; Wang; Lee; Liao, 2016; Lenz *et al.*, 2023; Brown *et al.*, 2017; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016; Tani *et al.*, 2021).

O protocolo CHOP, é o tratamento mais eficaz para o linfoma de células B de alto grau em cães, resultando na maior taxa de resposta e na maior duração de resposta (Benjamin *et al.*, 2021; Al-Nadaf *et al.*, 2018). Apesar das impressionantes taxas de resposta inicial de cães com linfoma de células B aos protocolos baseados em CHOP, uma parcela dos cães não responde à terapia e/ou apresenta tempos de sobrevida menores do que o esperado (Benjamin *et al.*, 2021). Recentemente, foi relatado que aproximadamente metade dos cães não completa o tratamento, sendo a progressão da doença durante o protocolo a causa em 70% dos casos (Silva *et al.*, 2025). Parte da explicação para a falta de resposta ao CHOP pode ser a resistência a múltiplos medicamentos (Moore, 2016).

Embora a ausência de uma resposta mensurável à vincristina e à ciclofosfamida durante as primeiras semanas de tratamento possa ser erroneamente interpretada como uma indicação de resposta geral ruim, não foi demonstrado que a ausência de resposta à vincristina e à ciclofosfamida preveja uma resposta ruim à doxorubicina dentro de um único protocolo baseado em CHOP (Benjamin *et al.*, 2021).

O protocolo foi proposto há mais de 20 anos (Hawkes *et al.*, 2024). Nas décadas de 1970 e 1980, protocolos compostos por ciclofosfamida, vincristina e

prednisona (COP) eram utilizados para indução da remissão, sendo geralmente seguidos por um período prolongado de terapia de manutenção, envolvendo principalmente prednisona e drogas citotóxicas como clorambucil e metotrexato (Lautscham *et al.*, 2017). Nas décadas de 1980 e 1990, a doxorrubicina foi adicionada ao protocolo de indução COP, determinando o protocolo denominado "CHOP" (Wilson-Robles *et al.*, 2017; Benjamin *et al.*, 2021). O uso do CHOP em cães foi extrapolado do tratamento do linfoma não Hodgkin em humanos, onde se observou resultados semelhantes, porém com menor toxicidade em comparação a protocolos mais complexos (Benjamin *et al.*, 2021).

A introdução do CHOP na década de 1990, levou a uma melhoria na sobrevida de pacientes caninos (Wilson-Robles *et al.*, 2017). Vários estudos sugerem que protocolos de poliquimioterapia descontínua, com duração total variando de 12 a 26 semanas e sem fase de manutenção, são tão ou até mais eficazes do que os protocolos contínuos mais antigos com terapia de manutenção (Lautscham *et al.*, 2017). Do ponto de vista prático, um protocolo de quimioterapia contínua está associado a maior estresse para o cão e custos de tratamento mais elevados, podendo, portanto, afetar a adesão do responsável (Lautscham *et al.*, 2017).

Foram desenvolvidas diversas variações deste protocolo, com a fase de indução variando em duração de 12 a 25 semanas (Vos; Pellin; Vail, 2019).

Desses protocolos, vários protocolos também utilizam uma fase de manutenção após a conclusão da fase de indução (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022).

A redução da dose é parte integrante do protocolo CHOP, visto que cães com menos de 10 kg já recebem doses reduzidas de quimioterapia para alguns medicamentos (por exemplo, a doxorrubicina é administrada na dose de 25 mg/m² em vez de 30 mg/m² para cães com menos de 10 kg) (Fournier *et al.*, 2017).

A L-asparaginase pode ser inclusa no denominado protocolo L-CHOP (Zandvliet, 2016). O protocolo CHOP é um dos protocolos mais comumente usados para tratamento de linfoma multicêntrico (Hawkes *et al.*, 2024, Siewert *et al.*, 2023). O tratamento com L-CHOP sem manutenção apresenta uma taxa de resposta global de 90-100% e uma SG prolongada de 12 meses (Lee; Liao; Wang, 2021). O protocolo L-CHOP mostrou-se um tratamento adequado para linfomas multicêntricos de células B e T, pois pode prolongar a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global em cães (Lee; Liao; Wang, 2021).

Cães submetidos à quimioterapia CHOP tradicionalmente toleram bem este tratamento, com efeitos adversos (EAs) aceitáveis, permitindo-lhes manter uma excelente qualidade de vida durante o tratamento (Siewert *et al.*, 2023).

O protocolo CHOP pode durar de 15 a 25 semanas (Wilson-Robles *et al.*, 2017). Embora um protocolo de 6 meses, ou seja, uma fase de indução seguida por um protocolo de manutenção curto, seja considerado o padrão de tratamento, protocolos de 12 e 15 semanas foram relatados e demonstram ser igualmente eficazes (Zandvliet, 2016, Lin; Wang, 2025). As diversas durações de tratamento dos protocolos baseados em CHOP, desde as tradicionais 25 semanas até as atuais 19 ou 15 semanas, alcançaram resultados semelhantes (Lin; Wang, 2025). No protocolo CHOP de 25 semanas a sobrevida livre de progressão mediana e a sobrevida global mediana foram de 209 dias e 321 dias, respectivamente (Lin; Wang, 2025).

O CHOP-19 foi introduzido como uma versão condensada (Hawkes *et al.*, 2024). O CHOP-19 mantém ID mais elevado na segunda metade do protocolo (Hawkes *et al.*, 2024). A ID dos quimioterápicos no CHOP-19, em comparação com o CHOP-25, pode proporcionar benefícios adicionais ao desafiar as células neoplásicas com diversos quimioterápicos mais cedo e com maior frequência, teoricamente diminuindo o tempo para o desenvolvimento e a replicação de populações resistentes à quimioterapia (Vos; Pellin; Vail, 2019). Em um estudo, a duração mediana da primeira remissão e o tempo de sobrevida para o protocolo CHOP de 19 semanas foram de 174 dias e 275 dias, respectivamente (Lin; Wang, 2025).

Tentativas de reduzir a duração do protocolo CHOP para 15 semanas produziram taxas de resposta semelhantes, embora com durações de remissão mais curtas (Silva *et al.*, 2025). Um estudo recente que investigou o protocolo CHOP de 15 semanas alcançou um intervalo livre de progressão mediano de 140 dias e uma sobrevida global mediana de 257 dias (Lin; Wang, 2025). Já foi descrito um protocolo CHOP de 15 semanas com alta intensidade de dose, que resultou em tempos de sobrevida semelhantes aos de controles históricos tratados com protocolos de quimioterapia CHOP mais prolongados (Vos; Pellin; Vail, 2019). A redução de quatro doses de vincristina no tratamento com o protocolo CHOP de 15 semanas pode potencialmente reduzir os efeitos adversos e a toxicidade associados à supressão da medula óssea e aos problemas gastrointestinais (Lin; Wang, 2025).

Um estudo prospectivo utilizando um protocolo CHOP de 12 semanas (CHOP-12) resultou em uma RC de 76,3% e uma duração mediana da primeira remissão de

243 dias (Vos; Pellin; Vail, 2019). O apelo de um protocolo CHOP-12 que resulta em tempo de sobrevida semelhante ao de um protocolo de 19 semanas é múltiplo, visto que um protocolo mais curto poderia resultar em maior intensidade de dose de alguns quimioterápicos sem "intervalos", e diminuiria o tempo e o ônus financeiro do protocolo padrão para os proprietários (Vos; Pellin; Vail, 2019).

No entanto, a redução da duração do tratamento, da intensidade relativa e da frequência de administração do fármaco citotóxico pode ter afetado a eficácia terapêutica e causado as diferenças significativas no tempo até a progressão e na sobrevida global entre os dois grupos de tratamento (Lin; Wang, 2025).

A maioria dos protocolos CHOP atuais suspende a terapia após 4 a 6 meses de tratamento, sendo realizadas reavaliações mensais para avaliar o estado de remissão (Thamm, 2019). Um estudo recente indicou uma aparente falta de benefício da terapia de "manutenção" após a conclusão deste período inicial de tratamento intensivo (Thamm, 2019). Como a quimioterapia de manutenção parece não apresentar benefícios adicionais no linfoma multicêntrico canino; protocolos descontínuos devem ser preferidos devido ao menor número de visitas ao hospital e aos custos de tratamento mais baixos (Lautscham *et al.*, 2017).

Uma versão com dose intensiva do protocolo original da Universidade de Wisconsin-Madison, sem fase de manutenção, na qual os cães recebem doses aumentadas de ciclofosfamida (250 vs. 200 mg/m²) e doxorrubicina (37,5 vs. 30 mg/m²), não apresentou diferença no intervalo livre de progressão ou na tempos medianos de sobrevida global ao comparar este grupo com um grupo controle histórico tratado com o protocolo padrão, mas a probabilidade de óbito por toxicose foi significativamente maior no grupo de alta dose (Siewert *et al.*, 2023).

Tradicionalmente, os EAs mais comuns associados à quimioterapia CHOP incluem mielossupressão e toxicidade gastrointestinal (Siewert *et al.*, 2023).

Protocolos do tipo COP (associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisona) também demonstraram eficácia no tratamento de linfomas caninos, particularmente em casos de linfoma difuso de grandes células B, representando cerca de 50% de todos os casos (Sayag *et al.*, 2020). O protocolo COP ou sua combinação com L-asparaginase (L-COP) tem se mostrado um protocolo de tratamento eficaz com menos efeitos adversos para cães (Lee; Liao; Wang, 2021; Sutthigran *et al.*, 2024).

O protocolo de quimioterapia de primeira linha para cães com linfoma à base

de L-asparaginase, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (L-COP) utiliza L-asparaginase como agente único durante a primeira semana do período de indução (Sayag *et al.*, 2020). Esse protocolo permite evitar os efeitos adversos relacionados à administração de Doxorubicina (Lee; Liao; Wang, 2021; Sutthigran *et al.*, 2024). O linfoma multicêntrico tratado com a combinação COP com L-asparaginase (L-COP) ou sem L-asparaginase apresentou uma taxa de remissão completa de 70-80% e sobrevida mediana de 6-7 meses (Lee; Liao; Wang, 2021). Esse tratamento possui uma fase de manutenção mais longa e SLP e SG mais curtas (Lee; Liao; Wang, 2021).

Cães com monocitose pré-tratamento tratados com o protocolo COP apresentaram baixa sobrevida global em 180 dias (Sutthigran *et al.*, 2024). Os monócitos apoiam a sobrevivência e a proliferação de células B neoplásicas e suprimem a proliferação de células T normais (Sutthigran *et al.*, 2024).

2.4.3.1 Protocolos alternativos ao CHOP

O protocolo LHOP de 19 semanas, que utiliza L-asparaginase em vez de ciclofosfamida, resulta em uma sobrevida livre de progressão mais longa e um tempo de sobrevida semelhante ao dos regimes de quimioterapia baseados em CHOP (Lin; Wang, 2025). O protocolo de quimioterapia LHOP de 19 semanas foi estabelecido como mais uma opção quimioterápica para o linfoma multicêntrico de grandes células canino (Lin; Wang, 2025). O protocolo proporciona uma SLP mais longa e uma SG semelhante quando comparado ao protocolo CHOP histórico no tratamento do linfoma multicêntrico canino (Lee; Liao; Wang, 2021). O protocolo LHOP também pode ser menos mielossupressor devido à substituição da ciclofosfamida pela L-asparaginase, que não é mielossupressora (Lin; Wang, 2025).

A temozolomida (TMZ) é um agente alquilante oral bifuncional (Silva *et al.*, 2025). Seu metabolismo e mecanismo de ação são semelhantes aos da dacarbazina, mas não requer ativação metabólica hepática pelo citocromo P450 (Silva *et al.*, 2025).

THOP, um novo protocolo de quimioterapia multiagente para linfoma canino de células B, consistindo em temozolomida, doxorubicina, vincristina e prednisona, é um protocolo bem tolerado, oferecendo uma duração de tratamento mais curta do que os protocolos padrão atuais, ao mesmo tempo que alcança remissões duradouras, obtendo uma taxa de resposta de 60–70% em cães com linfoma recidivado e refratário

(Silva *et al.*, 2025).

Um protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, prednisolona e procarbazona) também foi investigado para cães com linfoma recidivado/refratário, bem como um tratamento de primeira linha em combinação com L-asparaginase (Benjamin *et al.*, 2021). O regime MOPP contém mecloretamina e procarbazona, ambos agentes alquilantes não afetados pela resistência a múltiplos fármacos (Angelo; Cronin; Keys, 2019). Historicamente, o MOPP tem sido usado em cães com linfoma de células B e T como protocolo de resgate após o CHOP, com uma taxa de resposta relatada de 65% e duração mediana de 60 dias para os respondedores (Blake; Carr; Mauldin, 2016). No estudo relatado por Brodsky *et al.* (2009), a mediana de sobrevida livre de progressão para cães com linfoma de células T virgens tratados com MOPP foi de 189 dias, com uma sobrevida livre de progressão de 25% em 939 dias – uma melhora em relação à relatada anteriormente com o CHOP (Angelo; Cronin; Keys, 2019). O protocolo de quimioterapia LOPP é uma opção de tratamento viável para cães com linfoma de células T de alto grau (Benjamin *et al.*, 2021). Um estudo com 50 cães com linfoma de células T virgens, linfoma hipercalcêmico ou ambos, constatou que a indução com L-asparaginase seguida de MOPP resultou em maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em comparação com os controles históricos tratados com CHOP (Angelo; Cronin; Keys, 2019). Todavia, este protocolo de quimioterapia combinada demonstrou uma alta taxa de toxicidade (Benjamin *et al.*, 2021).

Um estudo sugeriu que, para cães com linfoma multicêntrico de células intermediárias a grandes, o tratamento com CMOP (ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina e prednisolona) é tão eficaz quanto o tratamento com CHOP (Marquardt *et al.*, 2019). O protocolo CMOP é uma terapia mais segura e menos dispendiosa para o linfoma canino do que o protocolo CHOP (Angelo; Cronin; Keys, 2019). Marquardt *et al.* (2019) relatou resposta completa ou parcial em todos os 44 cães tratados com CMOP, o que se compara favoravelmente às taxas de resposta relatadas anteriormente com CHOP, de 85% a 95%. Os resultados apoiam o uso do CMOP em cães nos quais a doxorrubicina representaria um risco inaceitável (Marquardt *et al.*, 2019). Quando o protocolo CMOP é aplicado na terapia de indução, a doxorrubicina pode ser reservada como parte da terapia de resgate combinada (Angelo; Cronin; Keys, 2019).

Protocolos de quimioterapia de manutenção baseados em CHOP e mitoxantrona (CHOP-MA) foram investigados para o tratamento de linfoma canino (Angelo; Cronin; Keys, 2019). A SLP e a SM nesse estudo foram de 302 dias e 622

dias, respectivamente (Angelo; Cronin; Keys, 2019).

O protocolo de combinação de lomustina, vincristina, procarbazina e prednisolona (LOPP) foi previamente avaliado como uma alternativa ao MOPP como protocolo de resgate para linfoma canino (Benjamin *et al.*, 2021). Esses estudos relatam taxas de resposta global entre 52% e 61% em casos de recidiva, tanto para fenótipos B quanto T, porém com altas taxas de toxicidade (Benjamin *et al.*, 2021).

A combinação de DOX com prednisona pode ser oferecida como uma alternativa ao CHOP (Silva *et al.*, 2025).

2.4.4 Doxorubicina

Em cães nos quais protocolos com múltiplos agentes não podem ser utilizados devido a limitações de tempo ou custo para o proprietário, protocolos com um único agente têm o potencial de melhorar o tempo de sobrevida, em comparação com o tratamento apenas com prednisona (Catalucci *et al.*, 2024). Adicionalmente, se um efeito colateral for encontrado, o fármaco responsável é facilmente identificado (Thamm, 2019). Várias terapias de agente único foram descritas e incluem uma monoterapia com (PEG-)L-asparaginase, doxorubicina, mitoxantrona, lomustina, ciclofosfamida, epirrubicina e mitoxantrona, com taxas de resposta completa relatadas variando de 25% a 76% e tempos médios de sobrevida variando de 52 a 230 dias (Catalucci *et al.*, 2024).

A Doxorubicina é um antibiótico antitumoral com um mecanismo multimodal de toxicidade celular que inclui a inibição das RNA e DNA polimerases e da topoisomerase II, intercalação e alquilação do DNA e geração de espécies reativas de oxigênio (Lee; Liao; Wang, 2021). Embora se acredite que a doxorubicina não seja específica para o ciclo celular, ela funciona de forma mais eficaz durante a fase S (Lee; Liao; Wang, 2021).

A Doxorubicina é o fármaco isolado mais eficaz para o tratamento de linfoma de alto grau canino (Al-Nadaf *et al.*, 2018). A doxorubicina é considerada o quimioterápico mais eficaz para o linfoma de células B canino, com uma taxa de resposta relatada de 84% a 100% e sobrevida de 6 meses quando usada como monoterapia (Benjamin *et al.*, 2021). Hosoya *et al.* (2007) observaram que pacientes tratados com quimioterapia combinada sem doxorubicina apresentavam um risco aproximadamente duas vezes maior de recidiva e morte do que pacientes tratados

com doxorubicina (Wang; Lee; Liao, 2015).

Foi descrito um protocolo de tratamento com DOX em monoterapia para linfoma de células B de alto grau, que consistia em uma indução inicial de 3 tratamentos administrados a cada 2 semanas, com tratamento adicional com DOX no momento da progressão tumoral (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

Quando administrado como um protocolo de agente único, a DOX é normalmente administrado uma vez a cada 3 semanas, por 5 a 6 tratamentos (Al-Nadaf *et al.*, 2018). A monoterapia com doxorubicina, seja como um protocolo contínuo (5 ou 6 vezes a cada 3 semanas) ou intermitente (indução seguida de doses adicionais no momento da progressão do tumor), é eficaz, mas ainda menos eficaz do que um protocolo multiagente baseado em doxorubicina, com menor SLP e SG, durações de remissão mais curtas (4 a 6 meses) e tempos de sobrevida reduzidos (5 a 9 meses), apesar de taxas de resposta relativamente semelhantes (74 a 88%) (Zandvliet, 2016; Al-Nadaf *et al.*, 2018).

A doxorubicina tem sido associada a diversos efeitos adversos, como mielossupressão, sintomas gastrointestinais e cardiotoxicidade (Thamm, 2019, Lin; Wang, 2025, Sutthigran *et al.*, 2024). A toxicidade gastrointestinal, dois a cinco dias após o tratamento, é uma sequela comum da administração de DOX, com até 2/3 dos cães desenvolvendo algum grau de toxicose gastrointestinal, sendo que < 15% desses casos são considerados graves ou potencialmente fatais (Kicenuik *et al.*, 2018, Al-Nadaf *et al.*, 2018).

A cardiotoxicidade da doxorubicina é cumulativa e irreversível (Angelo; Cronin; Keys, 2019). Existem duas categorias de cardiotoxicidade associada à doxorubicina: arritmias e lesão miocárdica (Marquardt *et al.*, 2019). As arritmias são tipicamente caracterizadas por contrações ventriculares prematuras e arritmias supraventriculares, embora outras anormalidades tenham sido relatadas (Marquardt *et al.*, 2019). A lesão miocárdica é mediada por danos oxidativos ao coração, em conjunto com a diminuição da atividade de eliminação de radicais livres (Marquardt *et al.*, 2019). A Cardiotoxicidade cumulativa dose-dependente tende a ocorrer tipicamente em doses > 180 a 240 mg/m², resultando em arritmias, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva (Kicenuik *et al.*, 2018). Em cães, a DL50 relatada para a doxorubicina é de 2,4 mg/kg de peso corporal (Kicenuik *et al.*, 2018).

Em cães que recebem doxorubicina, entre 7,4% e 17,7% desenvolvem anormalidades no ECG e entre 2% e 4% desenvolvem insuficiência cardíaca

congestiva (Marquardt *et al.*, 2019). Em um estudo, efeitos adversos cardíacos clínicos, incluindo anormalidades eletrocardiográficas e insuficiência cardíaca congestiva, desenvolveram-se em 18,3% dos cães após o tratamento com doxorubicina (Angelo; Cronin; Keys, 2019).

Cães de grande porte apresentam maior risco de desenvolver linfoma e cardiomiopatia dilatada (Angelo; Cronin; Keys, 2019). Em cães para os quais se acredita que a doxorubicina apresente alto risco de cardiotoxicidade, esse risco pode ser mitigado pelo uso de cardioprotetores (por exemplo, dexrazoxano) ou formulações alternativas de doxorubicina (doxorubicina lipossomal) ou pela substituição por um medicamento alternativo (Marquardt *et al.*, 2019). A doxorubicina lipossomal foi investigada em cães e demonstrou menor cardiotoxicidade em comparação com as formulações padrão de doxorubicina, e a epirubicina apresentou resultados semelhantes aos associados à doxorubicina (Marquardt *et al.*, 2019).

Toxicidades hematológicas também são comumente relatadas após a administração de DOX e, embora a maioria seja leve, podem ser graves o suficiente para causar complicações fatais (Al-Nadaf *et al.*, 2018). Cães de pequeno porte (<10 kg) são mais suscetíveis à mielossupressão após a administração de doxorubicina (DOX) na dose padrão por área de superfície corporal (30 mg/m²) (Siewert *et al.*, 2023).

A doxorubicina também apresenta potencial de causar necrose cutânea grave se extravasada (Thamm, 2019). A doxorubicina é metabolizada principalmente por células do fígado, células renais e glóbulos vermelhos, e a depuração renal dos metabólitos da doxorubicina é baixa (Lejeune *et al.*, 2025).

2.4.5 Vincristina

A vincristina (VCR) é um alcaloide da vinca que se liga à tubulina e inibe a montagem dos microtúbulos (Lee; Liao; Wang, 2021). A vincristina exibe forte atividade citorredutora no linfoma canino, degradando os microtúbulos citoplasmáticos e induzindo a parada do ciclo celular na transição da fase G2 para a fase M (Lin; Wang, 2025). A vincristina, apesar da eficácia questionável em cães com linfoma multicêntrico, pode ser uma opção terapêutica (Benjamin *et al.*, 2021). Sato *et al.* demonstraram, por meio de análise molecular, que a vincristina proporciona forte atividade citorredutora em pacientes caninos submetidos ao tratamento CHOP para

linfoma (Vos; Pellin; Vail, 2019).

2.4.6 Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente mostarda nitrogenado comumente utilizado em protocolos quimioterápicos com múltiplos agentes para tratamento de linfoma em cães e gatos (Jaroensong; Piamwaree; Suttasathuchana, 2022). É um agente alquilante que alquila ou se liga ao DNA, causando a ligação cruzada das cadeias de DNA e RNA e inibindo a síntese proteica (Lin; Wang, 2025).

A ciclofosfamida apresenta um efeito citorredutor menor do que a vincristina e a doxorrubicina (Lin; Wang, 2025). Dois estudos investigaram a eficácia de cada fármaco em cães com linfoma tratados com o protocolo CHOP e constataram que a ciclofosfamida apresentou o efeito terapêutico mais fraco em comparação com os demais fármacos (Lee; Liao; Wang, 2021). O número de células de linfoma no sangue periférico após a primeira administração de vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina diminuiu em 100%, 51,7% e 96,3% dos cães, respectivamente, conforme determinado pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (Lee; Liao; Wang, 2021).

A forma oral da ciclofosfamida pode ser facilmente administrada em casa e fornece quantidades equivalentes de metabólitos ativos e efeitos terapêuticos em comparação com a forma intravenosa para o tratamento de cães com recidiva (Lee; Liao; Wang, 2021). A análise farmacocinética comparando CYC oral versus injetável em cães e gatos sugere que, embora haja uma diferença significativa na exposição plasmática ao fármaco original, a exposição ao metabólito ativo da CYC, 4-hidroxíciclofosfamida, é bastante semelhante entre as duas vias de administração, sugerindo eficácia equivalente (Thamm, 2019).

Uma vantagem da CYC injetável é que a dose apropriada pode ser administrada com maior precisão do que a obtida com comprimidos, especialmente em gatos e cães menores (Thamm, 2019). Um estudo recente constatou que o método de administração de ciclofosfamida (dose única versus dose dividida) não impactou a resposta, a SLP nem o tempo de sobrevida (Benjamin *et al.*, 2021).

Cães com linfoma apresentam recidiva com maior frequência após a administração de ciclofosfamida do que após a administração de vincristina e doxorrubicina (Lee; Liao; Wang, 2021; Hawkes *et al.*, 2024). A recidiva durante o protocolo com CHOP como tratamento de primeira linha tem sido temporalmente

associada à administração de ciclofosfamida, o que sugere que sua atividade antineoplásica pode ser menor em comparação com outros fármacos citotóxicos no mesmo protocolo (Silva *et al.*, 2025).

A ciclofosfamida é um agente alquilante que requer ativação metabólica, mas não é afetada pela bomba de efluxo de fármacos glicoproteica pleiotrópica (bomba PGP) (Silva *et al.*, 2025). Todavia, outros mecanismos de resistência, como o aumento da expressão da O6-alquilguanina DNA alquiltransferase, têm sido propostos como mecanismos de resistência celular (Silva *et al.*, 2025).

Embora a maioria das estatísticas geradas sobre a eficácia dos protocolos de quimioterapia multiagente para linfoma tenha utilizado ciclofosfamida injetável, muitos médicos substituem a CYC oral na mesma dose (Thamm, 2019).

A ciclofosfamida e a doxorrubicina atuam principalmente na fase S e podem apresentar efeitos citotóxicos sobrepostos nas células tumorais (Lin; Wang, 2025).

2.4.7 Mitoxantrona

A mitoxantrona é um fármaco antineoplásico sintético di-hidroxiantracenediona que compartilha mecanismos de ação semelhantes aos agentes quimioterápicos antracíclicos, incluindo a capacidade de se ligar a ácidos nucleicos para inibir a síntese de DNA e RNA (Intile *et al.*, 2019). Essa intercalação entre as cadeias de DNA cria quebras de fita simples e dupla e induz apoptose (Intile *et al.*, 2019). A mitoxantrona tem sido usada na fase de manutenção do protocolo CHOP e também é eficaz como agente único no tratamento de cães com linfoma, com taxas de resposta completa variando entre 26 e 47% quando usada isoladamente (Marquardt *et al.*, 2019; Intile *et al.*, 2019). Um estudo recente mostrou que a mitoxantrona e a doxorrubicina têm eficácia equivalente em um protocolo de primeira linha com múltiplos fármacos para linfoma em cães (Marquardt *et al.*, 2019).

Ao contrário da doxorrubicina, a mitoxantrona não sofre redução de um elétron. Isso leva à diminuição da geração de espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, à redução dos danos aos miócitos cardíacos (Marquardt *et al.*, 2019). Logo, ela tem sido usada como alternativa no tratamento de pacientes com câncer que não toleram os efeitos adversos da doxorrubicina, e também é usada para substituir a doxorrubicina após a dose vitalícia ter sido atingida (Wang; Lee; Liao, 2016).

Em um estudo, a mitoxantrona foi administrada na dose de 5,0 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 semanas, e a taxa de resposta foi de 41% (Wang; Lee; Liao, 2016). Células tumorais resistentes à mitoxantrona podem desenvolver resistência cruzada à doxorubicina (Wang; Lee; Liao, 2016). A toxicidade limitante da dose (TLD) da mitoxantrona em cães é a mielossupressão (Intile *et al.*, 2019).

2.4.8 Glicocorticoides

Os glicocorticoides induzem a apoptose de linfócitos e linfoblastos e são rotineiramente utilizados no tratamento do linfoma canino (Zandvliet, 2016). Corticosteroides isoladamente demonstraram induzir remissão pelo menos parcial em muitos cães com linfoma por seu efeito citotóxico direto, além de promoverem melhora sintomática (Thamm, 2019). Existem estudos prospectivos e controlados que sugerem que a prednisona/prednisolona pode não afetar a taxa de resposta, a SLP ou a SG em cães com linfoma (Al-Nadaf *et al.*, 2018). A Dexametasona e a prednisona podem apresentar benefícios diferentes no tratamento do linfoma e do linfoma recidivado, embora a eficácia de um em relação ao outro não seja bem compreendida (Cawley *et al.*, 2020). Corticosteroides orais (mais comumente prednisona/prednisolona na dose inicial de 2 mg/kg/dia por via oral, posteriormente reduzida gradualmente ao longo de 1 a 3 semanas para 0,5 a 1 mg/kg/dia) são um tratamento razoável para alguns tutores se a quimioterapia for recusada (Thamm, 2019). O uso isolado de corticosteroides para o tratamento paliativo de cães com linfoma tem sido associado a taxas de resposta que variam de 17% a 84% e tempos médios de sobrevida que variam de 30 a 60 dias (Catalucci *et al.*, 2024).

Cães com linfoma são tipicamente mais velhos e, portanto, podem apresentar comorbidades (por exemplo, diabetes mellitus e hiperadrenocorticism) ou necessitar de tratamento com medicamentos (por exemplo, AINEs para osteoartrite) que contraindicariam o uso de glicocorticoides (Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016).

A administração de corticosteroides antes da aplicação da quimioterapia em pacientes com linfoma em pequenos animais influencia negativamente o resultado terapêutico em cães e gatos devido à resistência a medicamentos induzida por corticosteroides (Hlavaty *et al.*, 2021). Estudos demonstraram que o pré-tratamento com glicocorticoides antes do início da quimioterapia resulta em menores taxas de resposta, períodos de remissão mais curtos e menor sobrevida global (Zandvliet,

2016; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016; Lautscham *et al.*, 2017; Catalucci *et al.*, 2024). Uma teoria é que a administração prévia de glicocorticoides pode atrasar o encaminhamento para quimioterapia ou dificultar o estadiamento pré- tratamento (Catalucci *et al.*, 2024).

Ao se ligarem ao seu receptor, os glicocorticoides (prednisolona, dexametasona) podem translocar-se para o núcleo, onde se ligam a elementos responsivos a glicocorticoides na região promotora, regulando assim a transcrição gênica (Hlavaty *et al.*, 2021). Os corticosteroides aumentam a expressão celular da glicoproteína P *in vitro*, e uma maior expressão tumoral da glicoproteína P, uma bomba de efluxo de fármacos associada à membrana celular, conferindo resistência a múltiplos fármacos (Tani *et al.*, 2021; Parker *et al.*, 2024; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016). O pré-tratamento com prednisolona altera a suscetibilidade das células FT-1 e MS4 ao tratamento com doxorrubicina ou vincristina *in vitro* (Hlavaty *et al.*, 2021; Takahashi; Nagata; Kondo, 2023). Os glicocorticoides podem selecionar uma população celular mais resistente (Catalucci *et al.*, 2024).

Diferentemente de outros quimioterápicos, a L-asparaginase não é influenciada pela glicoproteína P para transportar o agente citotóxico do espaço intracelular para o extracelular (Lee; Liao; Wang, 2021).

Os resultados sugerem que a omissão da prednisona de um protocolo de quimioterapia baseado em CHOP não leva a uma melhora no tempo de sobrevida livre de progressão em cães com linfomas nodais periféricos (Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016).

2.4.9 Lomustina

A lomustina, um agente alquilante oral da subclasse das nitrosoureias, foi previamente avaliada como tratamento para cães com linfoma resistente (Catalucci *et al.*, 2024). A lomustina age por meio da ligação covalente de grupos alquila às moléculas de DNA, o que resulta em intermediários reativos e danos ao DNA devido a quebras de dupla fita (Benjamin *et al.*, 2021).

A lomustina (CCNU), sozinha ou em combinação com outros medicamentos, é comumente oferecida aos proprietários para o tratamento de seus cães diagnosticados com linfoma cutâneo (epiteliotrópico) de células T (Laprais; Olivry, 2016). Retinoides ou PEG (polietilenoglicol) L-asparaginase parecem oferecer tempos

médios de sobrevida mais longos, mas esses medicamentos não estão disponíveis rotineiramente (Laprais; Olivry, 2016).

Protocolos de resgate com múltiplos agentes à base de lomustina demonstraram eficácia favorável no tratamento do linfoma canino (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Alguns tutores podem considerar a quimioterapia, como a terapia oral com lomustina, menos invasiva e, portanto, estar mais dispostos a considerá-la para seus cães (Blaxill; Bennett, 2024).

Os efeitos adversos mais comumente relatados associados à administração de lomustina em cães incluem mielossupressão e hepatotoxicidade (Catalucci *et al.*, 2024; Blaxill; Bennett, 2024). Um estudo indicou que a eficácia da prednisona e da lomustina como terapia de primeira linha para linfoma multicêntrico canino não era melhor do que a monoterapia com prednisona (Thamm, 2019).

2.4.10 L-asparaginase

Muitos clínicos iniciam rotineiramente o tratamento de cães com linfoma subestágio B com L-ASP na indução (Al-Nadaf *et al.*, 2018). Em cães, a L-asparaginase é um agente ativo, não apresenta resistência cruzada com outros quimioterápicos comumente utilizados e atinge taxas de resposta de >70% em cães com linfoma (não categorizado por imunofenótipo) (Moore, 2016). A L-asparaginase é mais ativa na fase G1 e pode ter um efeito sinérgico com a doxorrubicina e a vincristina, induzindo assim mais mortes de células de linfoma e conferindo tempos de remissão mais longos (Lin; Wang, 2025; Lee; Liao; Wang, 2021).

Estudos anteriores demonstraram que a exclusão da L-asparaginase e/ou da prednisona dos protocolos baseados em CHOP não impacta a taxa de resposta, a duração da primeira remissão ou o tempo de sobrevida (Lenz *et al.*, 2023).

Embora o uso de L-ASP na indução não influencie o prognóstico de cães com linfoma tratados com o protocolo CHOP, dois estudos relataram que o L-ASP pode ser útil na fase de indução do tratamento e pode ou não influenciar a remissão e os tempos de sobrevida com doxorrubicina isoladamente; no entanto, os resultados têm sido inconsistentes (Al-Nadaf *et al.*, 2018). A adição de L-asparaginase parece melhorar a taxa de resposta à quimioterapia em estudo (Moore, 2016). Um estudo anterior determinou que o uso concomitante de RAB (rabacfosadina) e L-asparaginase era seguro e eficaz (Parker *et al.*, 2024).

A L-asparaginase pode ser administrada por via subcutânea ou intramuscular (Lee; Liao; Wang, 2021). Estudos indicam que a injeção intramuscular de L-asparaginase pode resultar em uma resposta mais rápida à quimioterapia, um tempo de remissão mais longo e uma SG mais prolongada em cães com linfoma, em comparação com a injeção subcutânea (Lee; Liao; Wang, 2021).

Reações adversas à L-ASP não são comuns em cães (Speas *et al.*, 2018). As reações relatadas anteriormente incluem anafilaxia, pancreatite, diminuição da síntese proteica, coagulopatias, hepatotoxicidade e, mais recentemente, encefalopatia hiperamonêmica (Speas *et al.*, 2018). Tais efeitos são atribuídos à contaminação por endotoxinas bacterianas ou à inibição da síntese proteica secundária à depleção de asparagina (Lai *et al.*, 2024).

Os efeitos adversos mais comuns do LASP em cães são reações de hipersensibilidade mediadas por IgE e pancreatite; portanto, a prevenção pré-tratamento e o monitoramento pós-tratamento devem ser realizados (Lin; Wang, 2025; Thiman, *et al.*, 2016). Os sinais de reação anafilática incluem vômito agudo, diarreia, edema facial, urticária, prurido e, raramente, colapso devido a choque anafilático (Thiman, *et al.*, 2016). Estudos recentes não encontraram aumento significativo na incidência de imunorreatividade da lipase pancreática canina antes e depois do tratamento com L-asparaginase (Lin; Wang, 2025).

Os efeitos tóxicos observados associados ao emprego de L-asparaginase foram leucopenia e, particularmente, neutropenia (neutrófilos inferiores a 1.500 células/ μ l) (Lee; Liao; Wang, 2021).

A administração concomitante de L-asparaginase com vincristina pode causar mielossupressão, pois a L-asparaginase diminui a depuração hepática da vincristina e aumenta sua toxicidade (Lee; Liao; Wang, 2021). A L-asparaginase e a vincristina têm efeitos diretos na função renal (Sutthigran *et al.*, 2024).

A hiperamonemia subclínica em cães com linfoma ou leucemia após a administração de L-asp parece ser comum (Speas *et al.*, 2018). A asparagina é desaminada pela asparaginase, o que leva à degradação de amônia e ácido aspártico, resultando no acúmulo de amônia no plasma (Speas *et al.*, 2018). O metabolismo da glutamina também é desviado para a síntese de asparagina, que é imediatamente desaminada pela asparaginase, levando à produção de amônia (Speas *et al.*, 2018).

A L-asparaginase foi recentemente substituída em muitos países por sua versão pegilada, a L-asparaginase pegilada (pegaspargase) (Krupa *et al.*, 2022). A

pegaspargase apresenta muitas vantagens, incluindo menor imunogenicidade, resultando em menores taxas de reações de hipersensibilidade e redução no desenvolvimento de anticorpos contra o produto asparaginase (Krupa *et al.*, 2022). Estudos encontraram respostas clínicas com dosagens de 10 a 30 UI/kg em pacientes caninos (Krupa *et al.*, 2022).

Outra preocupação importante relacionada à administração de L-asparaginase é a formação de anticorpos e o desenvolvimento de resistência ao medicamento (Lee; Liao; Wang, 2021). Os anticorpos podem potencialmente reduzir ou neutralizar a atividade da asparaginase de diferentes maneiras, incluindo o aumento da depuração por opsonização e a ligação de complexos Ig-fármaco a receptores Fc, bem como a inibição direta por impedimento estérico ou pela ligação ao sítio catalítico apropriado (Lee; Liao; Wang, 2021). Em um estudo anterior, a prevalência média de anticorpos foi de 30% (3/10) em cães tratados com uma única dose de L-asparaginase, e a prevalência aumentou para 57% (4/7) após duas injeções de L-asparaginase (Lee; Liao; Wang, 2021). No entanto, a via de administração pode afetar a frequência de formação de anticorpos (Lee; Liao; Wang, 2021). A atividade mínima da asparaginase sérica pode ser usada para detectar cães que potencialmente desenvolveram anticorpos neutralizantes, os quais podem então ser tratados com L-ASP derivado de *Erwinia* ou com a forma pegilada (Cawley *et al.*, 2020).

2.4.11 Rabacfosadina

A rabafosadina (RAB, Tanovea-CA1; VetDC, Fort Collins, CO), anteriormente conhecida como VDC-1101 ou GS-9219, é um novo pró-fármaco antineoplásico análogo de nucleotídeo (Cawley *et al.*, 2020). Cães com linfoma multicêntrico que apresentam um ILP curto com quimioterapia inicial baseada em CHOP provavelmente terão ILP e tempo de sobrevivência pós-resgate mais curtos com tratamentos de resgate baseados em L-asparaginase e prednisona (LAP) ou RAB (Parker *et al.*, 2024). Estudos anteriores relataram uma diminuição significativa do ILP em cães com linfoma de células T tratados com RAB, em comparação com tumores homólogos de células B (Cawley *et al.*, 2020; Parker *et al.*, 2024).

Os efeitos adversos da RAB incluem efeitos gastrointestinais, dermatopatia e fibrose pulmonar (FP) (Saba *et al.*, 2024). A FP é um evento adverso conhecido do RAB (Saba *et al.*, 2024). A causa da FP associada ao RAB é desconhecida (Saba *et*

al., 2024).

A combinação RAB/DOX é um tratamento eficaz para linfoma canino não tratado previamente (Saba *et al.*, 2024).

2.4.12 Dacarbazina

A dacarbazina ou 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC) é um agente alquilante atípico com atividade antitumoral multifatorial relatada (Kezer *et al.*, 2017). Tem sido usada como agente único e em combinação com doxorrubicina e CCNU para o tratamento de linfoma recidivante e hemangiossarcoma (Kezer *et al.*, 2017).

Em cães com linfoma resistente, a dacarbazina combinada com agentes antracíclicos, seja doxorrubicina ou dactinomicina, resultou em taxas de resposta global de 53–71%, respostas numericamente robustas para essa população de pacientes (Intile *et al.*, 2019). Um mecanismo de ação proposto é que os fármacos podem afetar as células em diferentes momentos do ciclo celular (Intile *et al.*, 2019). A doxorrubicina afeta o metabolismo do ciclo celular principalmente durante a fase S enquanto a dacarbazina pode afetar células na fase G2 (Intile *et al.*, 2019).

A principal toxicidade limitante da dose (TLD) do DTIC em cães é a toxicidade gastrointestinal (Intile *et al.*, 2019).

2.4.13 Avaliação da resposta terapêutica

A resposta à terapia é avaliada pela mensuração física do tamanho dos linfonodos; a remissão clínica completa é definida como o retorno dos linfonodos ao tamanho normal (Parissenti *et al.*, 2019). O documento de consenso do Grupo Cooperativo de Oncologia Veterinária (VCOG), que descreve os critérios de avaliação da resposta ao tratamento do linfoma nodal periférico em cães, é agora o padrão para medir a resposta à doença (Al-Nadaf *et al.*, 2018). A avaliação do tamanho dos linfonodos, utilizada concomitantemente com uma ferramenta molecular adjuvante, pode fornecer uma estimativa da carga tumoral em lesões não-alvo, além dos linfonodos periféricos (Lee; Liao; Wang, 2021).

A variação nas taxas de resposta entre diferentes estudos que utilizaram protocolos de tratamento semelhantes pode ser atribuída a diversos fatores, como a

intensidade do tratamento, diferentes distribuições anatômicas e o estágio da doença (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

A resposta ao tratamento continua sendo um importante fator prognóstico para cães com linfoma (Benjamin *et al.*, 2021).

Os parâmetros hematológicos e bioquímicos do sangue são cruciais para a avaliação e o monitoramento do linfoma multicêntrico canino durante a quimioterapia (Sutthigran *et al.*, 2024).

2.4.14 Recidiva

Apesar de uma forte resposta inicial na maioria dos cães com linfoma multicêntrico tratados com quimioterapia, a recidiva continua sendo comum, e geralmente ocorre dentro de 10 meses após o diagnóstico (Blaxill; Bennett, 2024; Wolf-Ringwall *et al.*, 2019). A quimioterapia convencional baseada em CHOP resulta em altas taxas de resposta em cães, mas a grande maioria dos cães eventualmente sofrerá uma recaída, com menos de 25% dos pacientes apresentando tempos de sobrevida superiores a 2 anos (Curran; Thamm, 2015).

Muitos cães apresentam progressão da doença durante o protocolo CHOP ou recidiva em até 6 meses após a conclusão, sendo necessários protocolos adicionais de quimioterapia para o tratamento desses animais (Parker *et al.*, 2024; Lenz *et al.*, 2023).

A recidiva, a toxicidade cumulativa dos medicamentos e a resistência limitam as opções de resgate disponíveis (Silva *et al.*, 2025). Quando ocorre progressão do linfoma, a resistência adquirida ou inerente aos medicamentos pode reduzir a eficácia de certos quimioterápicos, e o uso de medicamentos com mecanismos de resistência alternativos pode ser recomendado (Blaxill; Bennett, 2024).

As terapias de resgate são utilizadas com o objetivo de tentar induzir a remissão em um paciente com linfoma que não respondeu ao tratamento de primeira linha ou restabelecer a remissão em um paciente que apresentou recidiva após tratamento prévio (Intile *et al.*, 2019). Uma recidiva durante o protocolo de primeira linha normalmente requer o uso de medicamentos alternativos (ou seja, medicamentos não incluídos no protocolo inicial), enquanto uma recidiva após a conclusão do protocolo de primeira linha permite a inclusão de medicamentos usados no protocolo original (Zandvliet, 2016). No entanto, a resistência a múltiplos fármacos muitas vezes torna o

tratamento de pacientes que se tornaram resistentes ao CHOP um desafio (Lenz; Robat; Stein, 2016). As taxas de resposta para os protocolos de resgate mais comuns utilizados no tratamento do linfoma canino variam entre 30% e 72%, com duração da resposta entre 1 e 5 meses (Intile *et al.*, 2019).

Cães com linfoma que não respondem à quimioterapia com CHOP antes da conclusão do protocolo geralmente apresentam um prognóstico ruim a longo prazo (Parker *et al.*, 2024; Benjamin *et al.*, 2021). A duração da primeira remissão obtida com CHOP demonstra afetar a duração das remissões subsequentes após a reindução com CHOP (Parker *et al.*, 2024; Lenz *et al.*, 2023). Um estudo mostrou que cães que recidivaram após a conclusão de um protocolo baseado em CHOP puderam ser retratados com CHOP para uma segunda remissão com duração de aproximadamente metade da duração da primeira remissão (Lenz *et al.*, 2023). A duração mediana da segunda remissão nesse estudo foi de 159 dias, e 78% dos cães alcançaram remissão completa com o retratamento (Lenz *et al.*, 2023).

Existem vários mecanismos invocados para explicar a recidiva do linfoma após a quimioterapia, incluindo a resistência intrínseca aos medicamentos ou a regulação positiva induzida de bombas de efluxo de medicamentos, enzimas metabolizadoras de medicamentos e mecanismos de reparo de danos ao DNA induzidos por medicamentos (Hartley *et al.*, 2019).

Um fator crucial na tomada de decisão no tratamento do linfoma é a duração da primeira remissão (Bennett; Williamson; Taylor, 2023). O período exato de suspensão da quimioterapia antes da recomendação de mudança de protocolo ainda não está claro (Blaxill; Bennett, 2024).

Não há um protocolo de resgate inicial claramente superior descrito para linfoma multicêntrico canino resistente ou recidivante (Blaxill; Bennett, 2024). Muitos proprietários optam por um tratamento menos agressivo na recidiva do tumor, mesmo sem resistência medicamentosa à terapia, o que pode encurtar o tempo de sobrevida (Lee; Liao; Wang, 2021).

Diversos protocolos de resgate para cães com linfoma recidivado ou refratário foram relatados, incluindo MOPP (mustargen, vincristina, procarbazina e prednisona), DMAC (dexametasona, melfalano, actinomicina D e ciclofosfamida), MOMP (mecloretamina, vincristina, melfalano e prednisona), LOPP (lomustina, vincristina, procarbazina e prednisona), ADIC (doxorubicina e dacarbazina), DTIC (dacarbazina) em monoterapia, lomustina com ou sem L-asparaginase, L-asparaginase e

prednisona (LAP) e rabacfosadina (RAB), entre muitos outros (Lenz; Robat; Stein, 2016; Parker *et al.*, 2024). A carmustina tem sido usada como substituta da mecloretamina (protocolo BOPP) para linfoma recidivado, com uma taxa de resposta relatada de 50% e uma alta taxa de toxicidade concomitante (Benjamin *et al.*, 2021).

A lomustina tem sido descrita como um agente eficaz no tratamento de linfoma recidivado devido à ausência de resistência cruzada com outros fármacos (Lautscham *et al.*, 2017). A monoterapia com VBL é eficaz e bem tolerada como um segundo protocolo de resgate para o tratamento de linfoma canino (Lenz; Robat; Stein, 2016).

Protocolos de resgate geralmente resultam em taxas de resposta mais baixas, durações de resposta mais curtas (2 a 3 meses) e tendem a apresentar maior toxicidade do que os protocolos de primeira linha (Zandvliet, 2016). As taxas de resposta secundária, definidas como a porcentagem de cães que atingem remissão completa ou parcial, variam de 35 a 77% (Lenz; Robat; Stein, 2016). A duração da remissão é semelhante entre os protocolos, com uma mediana de 61 dias (43 a 84 dias) (Lenz; Robat; Stein, 2016).

A recidiva do câncer após a quimioterapia tem sido atribuída, em parte, à presença de células-tronco cancerígenas (CTCs), que impulsionam o crescimento tumoral e a metástase e são altamente resistentes aos efeitos da quimioterapia citotóxica (Hartley *et al.*, 2019). O tratamento com quimioterapia citotóxica seleciona populações de CTCs resistentes a medicamentos, que eventualmente impulsionam a recorrência do tumor (Hartley *et al.*, 2019).

A doença residual mínima (DRM) é um remanescente de células neoplásicas que sobrevivem durante ou após o tratamento quimioterápico (Sirivisoot *et al.*, 2018). Pode ser um indicador de recidiva tumoral e do resultado do tratamento (Sirivisoot *et al.*, 2018).

2.4.15 Linfoma de células-T

Os resultados clínicos de pacientes com LCT nodal de alto grau, de qualquer subtipo, são caracterizados por curtos períodos de sobrevida (Lenz *et al.*, 2023). O linfoma de grandes células T periférico tem sido historicamente uma doença mais difícil de tratar, apresentando um prognóstico pior em diversos estudos (Saba *et al.*, 2024). O linfoma de alto grau de células T é uma doença agressiva, com taxas de RC para quimioterapia baseada em CHOP de até 40% (Moore, 2016). Quando tratados

com o protocolo CHOP, cães com linfoma de células T de alto grau apresentam tempos de remissão e sobrevida significativamente menores em comparação com os relatados para cães com linfoma de células B de alto grau (Thamm, 2019; Lenz *et al.*, 2023). Protocolos baseados em CHOP são subótimos, e os tempos de sobrevida dependem de protocolos de resgate (geralmente lomustina, L-asparaginase e mecloretamina/procarbazina) (Moore, 2016). Apesar do tratamento com quimioterapia baseada em CHOP, a maioria dos cães com LCT sucumbe à doença em até 8 meses (Lenz *et al.*, 2023). A duração da primeira remissão em cães com linfoma de células T foi relatada anteriormente como sendo entre 1,7 e 6,3 meses, e a sobrevida global de 4 a 9 meses, o que é significativamente menor em comparação com os 5 a 11 meses e 11 a 13 meses, respectivamente, relatados para cães com linfoma de células B (Benjamin *et al.*, 2021).

Estudos anteriores relataram as taxas de resposta, o intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevida global para cães com linfoma de células T não indolente tratados com protocolo de quimioterapia com múltiplos agentes: (1) ILD mediana de 189 dias e SG de 270 dias; (2) ILD mediana de 175 dias e SG de 237 dias; e (3) ILD mediana de 104 dias e SG de 235 dias (Benjamin *et al.*, 2021).

A resistência a múltiplos fármacos é considerada importante em linfomas de células T virgens e linfomas hipercalcêmicos, pois foi constatado que expressam níveis mais elevados do transportador ABC (ATP-binding cassette), associado à resistência à doxorrubicina, vincristina e prednisona (Angelo; Cronin; Keys, 2019).

A taxa de resposta a uma dose única de doxorrubicina para cães com linfoma de células T é de 50%, em comparação com uma taxa de resposta de 100% para cães com linfoma de células B, sugerindo que a DOX pode ser um fármaco menos eficaz para o tratamento de linfoma de células T em cães (Al-Nadaf *et al.*, 2018). Um subconjunto de cães com linfoma de células T de alto grau que apresentam sobrevida longa quando tratados (Moore, 2016). O verdinexor (Laverdia-CA1; Dechra Veterinary Products), um inibidor seletivo da exportação nuclear, tem sido utilizado no tratamento do linfoma não Hodgkin de células T em cães (Vlodaver *et al.*, 2024).

As informações da citometria de fluxo são frequentemente suficientes para orientar o plano de tratamento de pacientes caninos com linfoma de células T (Wolf-Ringwall *et al.*, 2019).

Linfócitos T neoplásicos apresentam níveis muito baixos das proteínas AGT e MGMT, o que torna os agentes alquilantes uma boa opção de tratamento, visto que

essas células frequentemente são incapazes de reparar eficazmente o DNA danificado por alquilação ou metilação (Benjamin *et al.*, 2021). O uso de agentes alquilantes, como lomustina e procarbazina, na terapia de primeira linha pode ser mais apropriado do que a ciclofosfamida para a terapia de primeira linha do linfoma de células T de alto grau, podendo prolongar a sobrevida dos pacientes (Moore, 2016). A procarbazina é um agente alquilante não clássico que requer ativação metabólica e resulta na metilação de ácidos nucleicos (Benjamin *et al.*, 2021).

Os agentes alquilantes da nitrosourea apresentam mecanismos de ação e resistência significativamente diferentes em comparação com fármacos como os alcaloides da vinca e as antraciclinas, e não deve haver resistência cruzada adquirida (Blaxill; Bennett, 2024). Todavia, a ciclofosfamida e a lomustina são ambos agentes alquilantes, e alguma resistência cruzada a esses dois agentes foi identificada de forma inconsistente *in vitro* (Parker *et al.*, 2024). Os linfomas podem desenvolver resistência celular a agentes alquilantes, provavelmente influenciada por uma maior capacidade de reparar lesões alquiladas através da regulação positiva da produção e eficácia das proteínas de reparo AGT ou MGMT (Benjamin *et al.*, 2021).

Embora alguns possam argumentar que os protocolos ricos em agentes alquilantes (em comparação com os protocolos baseados em CHOP) são superiores no tratamento do linfoma de células T periféricas de grandes células, isso não foi comprovado em nenhum ensaio clínico prospectivo (Saba *et al.*, 2024).

O linfoma da zona T apresenta um prognóstico mais favorável (Lenz *et al.*, 2023). Não há uma escolha claramente superior para linfoma da zona T entre clorambucil e prednisona versus protocolos combinados (Moore, 2016). Pode ser que, para alguns cães com Linfoma de Zona T sem sinais clínicos, a quimioterapia não seja necessária (Moore, 2016). Cães com Linfoma de Zona T assintomáticos podem ter seus linfonodos e hematologia monitorados até que a progressão seja evidente ou o paciente apresente sinais clínicos da doença antes de iniciar a quimioterapia (Moore, 2016).

2.4.16 Citotoxicidade na quimioterapia

A maioria dos protocolos de quimioterapia citotóxica em medicina veterinária é projetada para apresentar baixo risco de eventos adversos (Lenz *et al.*, 2023). Os EAs são tradicionalmente considerados indesejáveis em oncologia veterinária, pois não se

alinham com os objetivos do tratamento (Siewert *et al.*, 2023).

Os responsáveis devem ser alertados sobre os riscos da quimioterapia em cães submetidos a terapia antineoplásica, especialmente em cães de alto risco ou com aumento das doses cumulativas de quimioterápicos, o que frequentemente ocorre quando múltiplos protocolos de quimioterapia são utilizados (Blaxill; Bennett, 2024). A quimioterapia deve permitir uma boa qualidade de vida durante todo o tratamento (Fournier *et al.*, 2017).

Diferentes estratégias para aliviar os efeitos adversos da quimioterapia podem ser empregadas e geralmente dependem do médico e das expectativas do tutor (Fournier *et al.*, 2017). A implementação de bons cuidados profiláticos, como antieméticos, protetores gástricos, estimulantes de apetite (e, em alguns casos, sondas de alimentação temporárias), pode ser uma medida eficaz para melhorar o bem-estar percebido e real do paciente (Thornton *et al.*, 2017). Cuidados de suporte, incluindo medicação profilática, modificações na dose (adiamento da dose, redução da dose ou ambos), substituição de medicamentos e, em última instância, a suspensão da quimioterapia, são opções consideradas no tratamento de animais de estimação (Fournier *et al.*, 2017).

As doenças concomitantes do paciente devem ser consideradas na escolha do protocolo de quimioterapia (Lin; Wang, 2025). Numerosos fármacos, incluindo quimioterápicos, são metabolizados pelo fígado e eliminados pelos rins (Sutthigran *et al.*, 2024). Cães que apresentam azotemia tendem a ter uma diminuição na depuração de fármacos e um risco aumentado de toxicidade induzida pela quimioterapia (Sutthigran *et al.*, 2024). Recomenda-se a redução da dose de quimioterápicos metabolizados no fígado, como a vincristina, em cães com disfunção hepática (Speas *et al.*, 2018).

A quimioterapia pode causar toxicidade gastrointestinal, que se manifesta como vômitos e diarreia (Aragon *et al.*, 2025). Em um estudo recente com gatos com linfoma, 75% dos gatos tratados com um protocolo contendo L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona) apresentaram anorexia (Thornton *et al.*, 2017). A vincristina pode causar íleo paralítico (Lin; Wang, 2025). Fatores biológicos (câncer) e/ou ambientais (quimioterapia) podem ter impactos adversos na saúde intestinal e levar à disbiose, um desequilíbrio entre microrganismos benéficos e patogênicos, com função microbiana alterada (Aragon *et al.*, 2025). A manutenção da microbiota intestinal durante a quimioterapia pode ser importante para melhorar a

qualidade de vida (Aragon *et al.*, 2025).

A quimioterapia pode impedir a replicação celular e induzir apoptose por meio de danos ao DNA (Wang; Lee; Liao, 2015). Como as células em divisão ativa são sensíveis a danos no DNA, a quimioterapia é eficaz contra neoplasias de crescimento rápido (Wang; Lee; Liao, 2015). Outras células em rápida divisão, como as células-tronco da medula óssea, também são danificadas por medicamentos quimioterápicos, resultando em mielossupressão, que é um dos efeitos colaterais mais comuns da quimioterapia (Wang; Lee; Liao, 2015). Quase todos os fármacos citotóxicos resultam em certo grau de supressão da medula óssea, tipicamente caracterizada por neutropenia e trombocitopenia (Wang; Lee; Liao, 2015).

Como as células com menor tempo de vida são as mais suscetíveis, a mielossupressão geralmente se manifesta como uma diminuição na contagem de neutrófilos (Wang; Lee; Liao, 2015). Antes de cada administração de quimioterapia, recomenda-se a realização de um hemograma completo para avaliar a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) e determinar se a administração da quimioterapia pode prosseguir conforme o planejado (Fournier *et al.*, 2017). Os valores de corte de CAN publicados na medicina veterinária variam de $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ a $2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, sendo $2,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ o valor mais comumente relatado (Fournier *et al.*, 2017). O uso de uma contagem de neutrófilos de 1500 células/ μL ou superior para autorizar a administração de quimioterapia foi descrito por Fournier *et al.* como um ponto de corte clinicamente apropriado que permitiria a duração mais condensada de cada tratamento em cada protocolo e, portanto, proporcionaria a maior intensidade de dose potencial (Vos; Pellin; Vail, 2019).

A neutropenia no nadir durante a administração da quimioterapia é uma razão comum para atraso na dose, redução da dose ou uma combinação de ambas as ações (Siewert *et al.*, 2023). Atrasos no tratamento e reduções de dose diminuem a DM (Fournier *et al.*, 2017). Reduzir o limite de CAN para o nível mais baixo tolerável pode evitar reduções desnecessárias de dose e manter a dose de medicamento (DM) durante todo o tratamento (Fournier *et al.*, 2017).

Estudos anteriores mostraram que cães de pequeno porte apresentavam níveis mais elevados de neutropenia do que cães de grande porte quando administrados com drogas citotóxicas em doses baseadas na área da superfície corporal (Angelo; Cronin; Keys, 2019).

Não há correlação entre a dose total (mg) nem a dose por peso corporal (mg/kg)

e a contagem absoluta de neutrófilos no nadir (Siewert *et al.*, 2023). Assim como os valores de corte de CAN pré-quimioterapia, múltiplos valores de corte de CAN que indicam a necessidade de administração de antibióticos profiláticos também têm sido utilizados (Fournier *et al.*, 2017). Há poucas evidências que sustentem um valor específico de CAN que aumente o risco de sepse (Fournier *et al.*, 2017). Os valores de corte publicados variam de $1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ a $2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Fournier *et al.*, 2017). Devido à preocupação com o uso indiscriminado de antibióticos, também é necessário avaliar criticamente as políticas de prescrição atuais (Fournier *et al.*, 2017).

As células cancerígenas frequentemente apresentam deficiência na maioria das enzimas antioxidantes cruciais, como catalase, glutathione peroxidase e superóxido dismutase (Bottari *et al.*, 2015). Muitos fármacos anticancerígenos convencionais, incluindo vimblastina, doxorrubicina, camptotecina, cisplatina e inostamicina, exibem atividades antitumorais por meio da geração de EROs espécies reativas de oxigênio (EROs) (Bottari *et al.*, 2015). A quimioterapia para linfoma leva ao aumento de radicais livres e, conseqüentemente, causa danos celulares (Bottari *et al.*, 2015).

Padrões únicos de bandas de rRNA foram identificados em eletroferogramas de RNA de amostras de pacientes tratados com quimioterapia, e esse efeito foi posteriormente denominado “disrupção de RNA” (Parissenti *et al.*, 2019). A análise dos padrões de fragmentação de rRNA utilizando os eletroferogramas de RNA levou à criação de um Índice de Disrupção de RNA (IDR), que quantifica especificamente o grau de fragmentação de rRNA em uma determinada amostra (Parissenti *et al.*, 2019).

Diversos fármacos quimioterápicos induzem a disrupção do RNA *in vitro*, incluindo paclitaxel, docetaxel, carboplatina, cisplatina, etoposídeo, vincristina, irinotecano e doxorrubicina (Parissenti *et al.*, 2019). Valores elevados de RDI tumoral foram posteriormente associados não apenas à resposta patológica completa (pCR), mas também à melhora da sobrevida livre de doença (Parissenti *et al.*, 2019).

2.4.17 Resistência à quimioterapia

A resistência à quimioterapia é uma das principais causas de falha no tratamento do linfoma canino (Tani *et al.*, 2021). O desenvolvimento de resistência a medicamentos leva à progressão e recorrência da doença (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Embora o linfoma canino seja responsivo à quimioterapia, ele pode

apresentar resistência a fármacos antineoplásicos devido a genes de multirresistência (Lee; Liao; Wang, 2021). A pressão seletiva criada pelo uso de um único fármaco favorece o desenvolvimento de resistência a medicamentos (Argyle; Pecceu, 2016). A terapia em altas doses permite que a população de células resistentes se expanda, um processo conhecido como "liberação competitiva" (Argyle; Pecceu, 2016). O desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos é frequentemente uma consequência inevitável dos tratamentos quimioterápicos convencionais, tornando desnecessárias novas abordagens (Argyle; Pecceu, 2016). Foi levantada a hipótese de que protocolos que incluem uma fase de manutenção com fármacos citostáticos "mais fracos" podem promover o desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos, o que pode levar a uma diminuição da sobrevida global em cães tratados com tais protocolos (Lautscham *et al.*, 2017).

A resistência celular a agentes quimioterápicos, além de outros mecanismos, está frequentemente associada ao aumento do efluxo de fármacos causado pela superexpressão de proteínas transportadoras de membrana (Hlavaty *et al.*, 2021). Genes associados ao transporte de fármacos, modulação da morte celular, desintoxicação de agentes anticancerígenos e reparo do DNA são conhecidos como fatores de resistência a fármacos (Tani *et al.*, 2021). Tani *et al.* identificaram seis genes associados à resistência aos quimioterápicos utilizados no regime CHOP em cães com linfoma de células B multicêntrico de alto grau (Tani *et al.*, 2021).

A superexpressão de transportadores da família ABC, promovem o efluxo de um amplo espectro de fármacos anticancerígenos contra o seu gradiente de concentração utilizando energia proveniente do ATP, é o mecanismo mais importante de resistência a múltiplos fármacos (Argyle; Pecceu, 2016; Hlavaty *et al.*, 2021). A alta expressão do gene ABCB1 foi observada em um subconjunto de cães com linfoma que desenvolveram resistência a quimioterápicos (Tani *et al.*, 2021). Enquanto a resistência medicamentosa em linfomas de células T foi associada ao aumento da expressão de ABCG2, a resistência farmacológica adquirida em linfomas de células B tendeu a estar associada à superexpressão de ABCB1 (Zandvliet, 2016).

As células que formam esferas tumorais em condições de cultura celular não aderentes e sem soro ou com baixo teor de soro exibem propriedades de células-tronco cancerígenas (CTCs), incluindo resistência à quimioterapia e aumento da atividade da aldeído desidrogenase (ALDH) (Hartley *et al.*, 2019). A família de enzimas ALDH é responsável pela desintoxicação celular, pelo metabolismo de fármacos

quimioterápicos e pela sinalização do ácido retinoico para manter o fenótipo de CTC (Hartley *et al.*, 2019).

A superexpressão da P-gp está associada à resistência a uma variedade de fármacos anticancerígenos, incluindo doxorrubicina e vincristina (Hlavaty *et al.*, 2021). Células de linfoma com fenótipo MDR são resistentes a fármacos que são substratos da P-gp, incluindo vincristina, doxorrubicina, mitoxantrona e prednisona (Intile *et al.*, 2019). Agentes alquilantes não são substratos da glicoproteína-p e raramente apresentam resistência cruzada, tornando-os opções atraentes para o tratamento de cães com linfoma resistente (Intile *et al.*, 2019).

A superexpressão das proteínas relacionadas à resistência a múltiplos fármacos 1–9 (MRP1-9, ABCC1-6, ABCC10-12), outros membros da superfamília ABC, está associada à resistência a um grupo inteiro de fármacos anticancerígenos em diferentes tipos de tumores (Hlavaty *et al.*, 2021).

A função normal da proteína relacionada à resistência pulmonar (LRP) é a de ribonucleoproteína do vault (ribonucleoproteína citoplasmática) principal, que regula o transporte de substâncias entre o núcleo e o citoplasma (Hlavaty *et al.*, 2021). O envolvimento direto da LRP na resistência a múltiplos fármacos está bem documentado em neoplasias hematológicas (Hlavaty *et al.*, 2021).

A resistência farmacológica intrínseca é mais comum em linfomas de células T do que em linfomas de células B (Zandvliet, 2016).

Intervenções terapêuticas para reverter a resistência a fármacos causada pela superexpressão de proteínas com potencial de resistência a múltiplos fármacos baseiam-se no uso concomitante de inibidores desses transportadores com o fármaco terapêutico (Hlavaty *et al.*, 2021).

Fármacos não quimioterápicos que são substratos ABC ("ersatzdrogues") estão sendo explorados como um meio de suprimir fenótipos de resistência a múltiplos fármacos (MDR) (Argyle; Pecceu, 2016).

Inibidores da glicoproteína P que podem ser úteis no tratamento da resistência medicamentosa incluem PSC833 (Valspodar®) e o inibidor da tirosina quinase masitinibe (Zandvliet, 2016). Medicamentos que não são substratos típicos para os transportadores ABC ABCB1 e ABCG2 incluem agentes alquilantes e L-asparaginase (Zandvliet, 2016).

O masitinibe, em concentrações iguais ou superiores a 1 µM, foi capaz de reverter a resistência à doxorrubicina por meio da inibição da função da MDR1

exercendo um leve efeito antiproliferativo sobre as células linfoides caninas (Hlavaty *et al.*, 2021). Além disso, 1,25 μ M de masitinibe diminuiu significativamente a resistência à doxorrubicina em células HEK293 e H460 com superexpressão de BCRP, inibindo sua atividade de transporte (Hlavaty *et al.*, 2021).

2.4.18 Prognóstico da quimioterapia

Embora os protocolos atuais sejam considerados os mais eficazes para o linfoma canino, a doença não é considerada curável em cães (Wolf-Ringwall *et al.*, 2019; Curran; Thamm, 2015). Embora a remissão completa possa ser alcançada em aproximadamente 80% dos casos de linfoma canino, a maioria dos cães adquire resistência aos quimioterápicos durante ou após a indução da remissão, levando à falha do tratamento (Tani *et al.*, 2021). Praticamente todos os cães tratados apresentarão recidiva e, por fim, sucumbirão ao linfoma original, independentemente do protocolo de tratamento (Hartley *et al.*, 2019).

O prognóstico para cães tratados com quimioterapia é relatado como altamente variável, afetado por fatores como imunofenótipo tumoral, grau histopatológico, estágio e subestágio, bem como vários outros fatores relacionados ao câncer ou ao tratamento (Lautscham *et al.*, 2017; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016). A natureza heterogênea do linfoma em cães pode dificultar a comparação da sobrevida e da resposta à terapia, especialmente considerando que poucos cães apresentam classificação histopatológica definitiva de seus tumores (Wilson- Robles *et al.*, 2017).

Muitos fatores, incluindo idade, sexo, raça, neutropenia, estágio e subestágio do tumor, imunofenótipo, hipercalcemia, anemia, trombocitopenia, grau histopatológico, índice mitótico, localização anatômica, antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), aneuploidia e índices de proliferação têm sido propostos como influenciadores do prognóstico (Lin; Wang, 2025; Lautscham *et al.*, 2017; Lenz *et al.*, 2023; Parissenti *et al.*, 2019).

O estágio do tumor, o grau, o imunofenótipo e a resposta clínica à quimioterapia demonstraram ter um efeito comprovado na sobrevida do paciente (Lin; Wang, 2025; Lautscham *et al.*, 2017; Lenz *et al.*, 2023; Parissenti *et al.*, 2019; Wang; Lee; Liao, 2015). O linfoma de células T, estágio V, subestágio b, hipercalcemia, anemia, linfadenopatia mediastinal cranial, infiltração significativa da medula óssea, alto índice

de proliferação e pré-tratamento com corticosteroides representam fatores prognósticos negativos (Wang; Lee; Liao, 2015; Thamm, 2019; Bennett; Williamson; Taylor, 2023; Wilson-Robles *et al.*, 2017; Curran; Thamm, 2015).

Parâmetros hematológicos e bioquímicos sanguíneos durante o período pré-tratamento têm se mostrado valiosos fatores prognósticos para a sobrevida em linfomas caninos, como hematócrito, leucocitose, leucopenia, relação linfócito-monócito (RLM), contagem de plaquetas, concentração de globulina e concentração de albumina (Bottari *et al.*, 2015; Sutthigran *et al.*, 2024). A trombocitopenia tem sido associada a um prognóstico desfavorável em cães com linfoma (Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2017; Lautscham *et al.*, 2017). A trombocitopenia em cães com linfoma pode estar relacionada à destruição autoimune de plaquetas, sequestro esplênico, infiltração da medula óssea, mielodisplasia ou consumo de plaquetas induzido por um estado pró-inflamatório (Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2017; Lautscham *et al.*, 2017).

A presença de neutrofilia ao diagnóstico também é forte preditor de diminuição da SLP e da SG (Curran; Thamm, 2015). A leucocitose prejudica a taxa de resposta completa e a sobrevida global em cães com linfoma (Sutthigran *et al.*, 2024).

Linfócitos neoplásicos podem circular no sangue (Lee; Liao; Wang, 2021). A presença de linfócitos neoplásicos circulantes pode ser indicativa de infiltração mais significativa da medula óssea, o que tem sido associado a piores desfechos (Benjamin *et al.*, 2021).

O imunofenótipo é um forte preditor da duração da remissão (Moore, 2016, Al-Nadaf *et al.*, 2018). O imunofenótipo de células T e o subestágio b da Organização Mundial da Saúde (OMS) (ou seja, sinais clínicos de doença ao diagnóstico) têm sido repetidamente identificados como fortes preditores de diminuição da SLP e da SG em cães com quadro de linfoma tratados com quimioterapia (Catalucci *et al.*, 2024; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2017; Wilson-Robles *et al.*, 2017; Curran; Thamm, 2015). Não há consenso consistente sobre o verdadeiro impacto do estágio clínico no prognóstico de cães com linfoma (Catalucci *et al.*, 2024).

Foi relatada associação entre o aumento da concentração sérica da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), da contagem de monócitos e da contagem de neutrófilos com a diminuição da SLP em cães com linfoma tratados com um protocolo CHOP (Curran; Thamm, 2015).

Estudos indicam que a hipoalbuminemia tem um efeito potencial na sobrevida de pacientes com essa doença devido ao aumento do risco de toxicidade induzida pela quimioterapia, resposta à inflamação sistêmica, estado nutricional precário e resposta subótima à quimioterapia (Sutthigran *et al.*, 2024). Em cães com linfoma multicêntrico tratados com o protocolo COP, a monocitose ou azotemia pré-tratamento correlacionou-se com pior prognóstico (Sutthigran *et al.*, 2024).

A localização anatômica, particularmente a presença de doença no mediastino anterior, é um fator prognóstico identificado com frequência (Horta *et al.*, 2020, Bennett; Williamson; Taylor, 2023). A doença gastrointestinal em cães apresenta um prognóstico pior do que a doença multicêntrica ou nodal (Bennett; Williamson; Taylor, 2023).

O sexo feminino é relatado como um fator prognóstico positivo para cães com linfoma (Catalucci *et al.*, 2024).

Resultados publicados recentemente mostraram que cães com eventos adversos significativos durante o tratamento de linfoma apresentaram melhor prognóstico (Curran; Thamm, 2015). Eventos adversos que indicam efeitos citotóxicos da quimioterapia, como neutropenia, podem ser indicadores de exposições relativamente maiores ao medicamento devido a diferenças individuais na depuração e/ou metabolismo do fármaco (Curran; Thamm, 2015). Cães que não necessitam de ajustes de dose devido a eventos adversos podem estar recebendo doses relativamente baixas e, portanto, apresentar SLP reduzida (Curran; Thamm, 2015).

Diversos estudos sugeriram que a neutropenia induzida pela quimioterapia em cães com linfoma tratados com um protocolo de quimioterapia com múltiplos fármacos, em particular a ciclofosfamida, prolonga a duração da primeira remissão e tempo de sobrevida (Hawkes *et al.*, 2024; Siewert *et al.*, 2023; Fournier *et al.*, 2017; Wang; Lee; Liao, 2015). A supressão da medula óssea, e a neutropenia em particular, podem ser indicativas de uma dosagem mais eficaz (Fournier *et al.*, 2017; Wang; Lee; Liao, 2015). A neutropenia induzida por quimioterapia pode ser um indicador útil para prever a resposta tumoral (Wang; Lee; Liao, 2015). A dose da quimioterapia pode ser aumentada gradualmente até que a neutropenia ocorra sem toxicidade inaceitável (Wang; Lee; Liao, 2015).

Cães que necessitaram de redução de dose e atrasos no tratamento apresentaram tempos significativamente maiores até a progressão da doença e tempos de sobrevida específicos para linfoma (Hawkes *et al.*, 2024; Siewert *et al.*,

2023). Atrasos no tratamento também têm sido associados a melhores resultados (Fournier *et al.*, 2017).

O tempo de sobrevida livre de progressão fornece uma avaliação mais significativa da eficácia de um protocolo quimioterápico do que o tempo de sobrevida global, pois este último pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo o uso de múltiplos protocolos de resgate subsequentes e critérios variáveis dos tutores para eutanásia (Marquardt *et al.*, 2019). A sobrevida é afetada por fatores como a disposição dos tutores em submeterem-se a quimioterapia repetida, por razões financeiras ou logísticas, e a decisões dos tutores quanto à continuidade do tratamento ou à eutanásia (Bennett; Williamson; Taylor, 2023).

3 DISCUSSÃO

O linfoma é uma neoplasia de grande recorrência na clínica médica de cães e gatos (Thornton *et al.*, 2017; Lin; Wang, 2025). O tratamento se baseia principalmente na quimioterapia citotóxica, da qual múltiplos protocolos foram descritos e testados (Argyle; Pecceu, 2016).

O principal protocolo utilizado na rotina clínica são o CHOP e o COP, que tendem a proporcionar melhores taxas de resposta e maior sobrevida (Hawkes *et al.*, 2024). A remissão com o protocolo CHOP em cães é relatada entre 5 e 21 meses, e a sobrevida varia de 2 a 10 meses (Anna *et al.*, 2025).

Não existe uma relação comprovada entre infecção viral e o desenvolvimento de linfoma em cães, porém é possível que uma etiologia infecciosa possa influenciar a distribuição geográfica, a incidência e/ou o comportamento do linfoma em cães (Wilson-Robles *et al.*, 2017).

O tratamento visa induzir a remissão e manter o câncer sob remissão durante o máximo de tempo possível (Thamm, 2019). A conduta do Médico Veterinário deve levar em consideração o bem-estar do paciente que está sendo submetido ao tratamento, assim como as circunstâncias do responsável pelo animal (Zandvliet, 2016).

O diagnóstico de linfoma em cães e gatos é rotineiramente feito por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para avaliação citológica, frequentemente em combinação com citometria de fluxo (CF) para fornecer informações de subclassificação e prognóstico (Wolf- Ringwall *et al.*, 2019). Há uma pequena chance de erro diagnóstico baseado apenas na citologia, especialmente para linfomas multicêntricos (Horta *et al.*, 2020).

A citologia pode ser insuficiente para o diagnóstico de linfoma canino de baixo grau ou para a caracterização de proliferações linfoides atípicas e a designação de linfoma de pequenas células de baixo grau só pode ser feita histologicamente (Thamm, 2019). Um diagnóstico mais preciso pode ser obtido por meio de histopatologia e imuno-histoquímica, utilizando o sistema de classificação definido como REAL (Classificação Revisada Europeia-Americana de Linfomas) e incorporado pela Organização Mundial da Saúde (Horta *et al.*, 2020).

Seria ideal que todos os pacientes tratados fossem submetidos a exames histopatológicos e de imunohistoquímica para fins de diagnóstico, estadiamento

oncológico, imunofenotipagem, e prognóstico (Marquardt *et al.*, 2019). Muitas vezes, no contexto da clínica e pesquisa, carecem recursos por parte dos veterinários e responsáveis para realizar exames mais elaborados, muitas vezes a conduta terapêutica (e os dados disponíveis para pesquisa) são baseados apenas em testes mais acessíveis, como a citologia por punção aspirativa (Zandvliet, 2016; Al-Nadaf *et al.*, 2018).

Embora a distinção entre linfoma de alto e baixo grau seja idealmente feita com base na avaliação histopatológica, a avaliação citológica do tamanho celular é comumente usada na prática para essa determinação e tem demonstrado boa correlação com as amostras histológicas (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

Localização anatômica, estágio e morfologia celular influenciam a escolha do tratamento e o resultado esperado (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

O linfoma, em cães e em gatos, é uma neoplasia que pode se manifestar em diversas modalidades, cada qual com apresentação clínica, prognóstico e resposta à quimioterapia distintas (Benjamin *et al.*, 2021). Foram elaborados diversos protocolos para o tratamento de linfomas (Argyle; Pecceu, 2016). Apesar da prevalência do emprego do CHOP e COP na rotina clínica, outros protocolos podem se mostrar mais adequados ou indicados, conforme o quadro neoplásico de cada paciente responde aos protocolos pré-estabelecidos (Parker *et al.*, 2024). É importante salientar que os pacientes que recidivam mais precocemente com os protocolos CHOP também tendem a apresentar pior resposta aos protocolos de resgate empregados (Parker *et al.*, 2024; Benjamin *et al.*, 2021).

Ambos os protocolos COP e CHOP demonstraram eficácia, embora as taxas de resposta e os tempos de sobrevida possam variar (Anna *et al.*, 2025). A duração da remissão e os tempos de sobrevida obtidos com os protocolos CHOP são comparáveis aos dos protocolos COP (Anna *et al.*, 2025). A escolha ideal entre os protocolos baseados em COP e CHOP para gatos com linfoma de alto grau ainda não está clara, com estudos retrospectivos relatando resultados semelhantes com ambos os protocolos (Marques *et al.*, 2024).

A incorporação de doxorrubicina ao protocolo COP foi relatada como benéfica em estudos iniciais em gatos, mas as evidências são conflitantes (Larsen; Andersson; Arendt, 2024). Em estudos mais recentes a adição de doxorrubicina não parece oferecer vantagem de sobrevida em gatos (Krupa *et al.*, 2022). Foi sugerido que a qualidade de vida (QV) de gatos submetidos a um protocolo COP pode ser superior à

de gatos submetidos a um protocolo CHOP (Thornton *et al.*, 2017).

Em cães nos quais protocolos com múltiplos agentes não podem ser utilizados devido a limitações de tempo ou custo para o responsável, protocolos com um único agente têm o potencial de melhorar o tempo de sobrevida (Catalucci *et al.*, 2024). Várias monoterapias são descritas, taxas de resposta completa relatadas variando de 25% a 76% e tempo médio de sobrevida variando de 52 a 230 dias (Catalucci *et al.*, 2024). A Doxorubicina é o fármaco isolado mais eficaz para o tratamento de linfoma de alto grau canino (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

A ciclofosfamida apresenta um efeito citorredutor menor do que a vincristina e a doxorubicina (Lin; Wang, 2025). Estudos constataram que a ciclofosfamida apresentou o efeito terapêutico mais fraco em comparação com os demais fármacos empregados no protocolo CHOP (Lee; Liao; Wang, 2021).

Embora um protocolo de seis meses, ou seja, uma fase de indução seguida por um protocolo de manutenção curto, seja considerado o padrão de tratamento, protocolos de 12 e 15 semanas foram relatados e demonstram ser igualmente eficazes (Zandvliet, 2016; Lin; Wang, 2025). As diversas durações de tratamento dos protocolos baseados em CHOP, desde as tradicionais 25 semanas até as atuais 19 ou 15 semanas, alcançaram resultados semelhantes (Lin; Wang, 2025).

Um estudo prospectivo utilizando um protocolo CHOP de 12 semanas (CHOP-12) resultou em uma taxa de remissão completa (RC) de 76,3% e uma duração mediana da primeira remissão de 243 dias (Vos; Pellin; Vail, 2019). O apelo de um protocolo CHOP-12 que resulta em tempo de sobrevida semelhante ao de um protocolo de 19 semanas é múltiplo, visto que um protocolo mais curto poderia resultar em maior intensidade de dose de alguns quimioterápicos sem "intervalos", e diminuiria o tempo e o ônus financeiro do protocolo padrão para os responsáveis (Vos; Pellin; Vail, 2019). No entanto, a redução da duração do tratamento, da intensidade relativa e da frequência de administração do fármaco citotóxico pode ter afetado a eficácia terapêutica e causado as diferenças significativas no tempo até a progressão e na sobrevida global entre os dois grupos de tratamento (Lin; Wang, 2025).

Os protocolos iniciais consistiam em duas fases compostas por um protocolo de indução, seguido por um protocolo de manutenção (Zandvliet, 2016). Um estudo indicou uma aparente falta de benefício da terapia de "manutenção" após a conclusão deste período inicial de tratamento intensivo (Thamm, 2019). Como a quimioterapia de manutenção parece não apresentar benefícios adicionais no linfoma multicêntrico

canino, protocolos descontínuos devem ser preferidos devido ao menor número de visitas ao hospital e aos custos de tratamento mais baixos (Lautscham *et al.*, 2017).

Quando tratados com o protocolo CHOP, cães com linfoma de células T de alto grau apresentam tempos de remissão e sobrevida significativamente menores em comparação com os relatados para cães com linfoma de células B de alto grau (Thamm, 2019; Lautscham *et al.*, 2017; Lenz *et al.*, 2023; Brown *et al.*, 2017; Al-Nadaf *et al.*, 2018).

Alguns protocolos alternativos ao CHOP são estudados como possíveis protocolos de indução ou resgate para pacientes que recidivam durante ou após o protocolo CHOP. Dentre eles, o THOP, consistindo em temozolomida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, é bem tolerado, oferecendo uma duração de tratamento mais curta do que os protocolos padrão atuais, ao mesmo tempo que alcança remissões duradouras, obtendo uma taxa de resposta de 60–70% em cães com linfoma recidivado e refratário (Silva *et al.*, 2025). Tal protocolo pode proporcionar respostas e sobrevida comparáveis aos protocolos baseados em CHOP, exigindo menos consultas clínicas e uma duração total de tratamento mais curta (Silva *et al.*, 2025).

O protocolo LHOP de 19 semanas, que utiliza L-asparaginase em vez de ciclofosfamida, resulta em uma sobrevida livre de progressão mais longa e um tempo de sobrevida semelhante ao dos regimes de quimioterapia baseados em CHOP (Lin; Wang, 2025). O protocolo proporciona uma SLP mais longa e uma SG semelhante quando comparado ao protocolo CHOP histórico no tratamento do linfoma multicêntrico canino (Lee; Liao; Wang, 2021). Tal protocolo pode promover menor mielossupressão devido à substituição da ciclofosfamida pela L-asparaginase, que não é mielossupressora (Lin; Wang, 2025).

O protocolo de combinação de lomustina, vincristina, procarbazina e prednisolona (LOPP) foi previamente avaliado como uma alternativa ao MOPP como protocolo de resgate para linfoma canino (Benjamin *et al.*, 2021). Esses estudos relatam taxas de resposta global entre 52% e 61% em casos de recidiva, tanto para fenótipos B quanto T, porém com altas taxas de toxicidade (Benjamin *et al.*, 2021).

A administração de corticosteroides antes da aplicação da quimioterapia em pacientes com linfoma em pequenos animais influencia negativamente o resultado terapêutico em cães e gatos devido à resistência a medicamentos induzida por corticosteroides (Hlavaty *et al.*, 2021). Estudos demonstraram que o pré-tratamento com glicocorticoides antes do início da quimioterapia resulta em menores taxas de

resposta, períodos de remissão mais curtos e menor sobrevida global (Zandvliet, 2016; Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016; Lautscham *et al.*, 2017; Catalucci *et al.*, 2024). Uma teoria é que a administração prévia de glicocorticoides pode atrasar o encaminhamento para quimioterapia ou dificultar o estadiamento pré- tratamento (Catalucci *et al.*, 2024).

O pré-tratamento com prednisolona altera a suscetibilidade das células FT-1 e MS4 ao tratamento com doxorrubicina ou vincristina *in vitro* (Hlavaty *et al.*, 2021; Takahashi; Nagata; Kondo, 2023). Existem estudos prospectivos e controlados que sugerem que a prednisona/prednisolona pode não afetar a taxa de resposta, a SLP ou a SG em cães com linfoma (Al-Nadaf *et al.*, 2018). Outros estudos sugerem que a omissão da prednisona de um protocolo de quimioterapia baseado em CHOP não leva a uma melhora no tempo de sobrevida livre de progressão em cães com linfomas nodais periféricos (Childress; Ramos-Vara; Ruple, 2016). Tal fenômeno deve ser levado em consideração ao se decidir quanto à prescrição de corticosteroides no tratamento de pacientes com quadro de linfoma.

A variação nas taxas de resposta entre diferentes estudos que utilizaram protocolos de tratamento semelhantes pode ser atribuída a diversos fatores, como a intensidade do tratamento, diferentes distribuições anatômicas e o estágio da doença (Larsen; Andersson; Arendt, 2024).

Devido à sua natureza citotóxica, toda a quimioterapia apresenta efeitos adversos, que podem variar de leves a graves. Cabe ao clínico compreender e prevenir tais efeitos, e orientar os responsáveis sobre a possibilidade de tais manifestações. A maioria dos protocolos de quimioterapia citotóxica em medicina veterinária é projetada para apresentar baixo risco de eventos adversos (Lenz *et al.*, 2023). Os EAs são tradicionalmente considerados indesejáveis em oncologia veterinária, tendo em mente a qualidade de vida e bem estar do paciente (Siewert *et al.*, 2023).

Os responsáveis devem ser alertados sobre os riscos da quimioterapia em pacientes submetidos a terapia antineoplásica, especialmente os de alto risco ou com aumento das doses cumulativas de quimioterápicos, o que frequentemente ocorre quando múltiplos protocolos de quimioterapia são utilizados (Blaxill; Bennett, 2024). Diferentes estratégias para aliviar os efeitos adversos da quimioterapia podem ser empregadas e geralmente dependem do médico e das expectativas do responsável (Fournier *et al.*, 2017).

Como as células com menor tempo de vida são as mais suscetíveis, a mielossupressão geralmente se manifesta como uma redução na contagem de neutrófilos (Wang; Lee; Liao, 2015). Antes de cada administração de quimioterapia, recomenda-se a realização de um hemograma para avaliar a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) e determinar se a administração da quimioterapia pode prosseguir conforme o planejado (Fournier *et al.*, 2017). Os valores de corte de CAN publicados na medicina veterinária variam de $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ a $2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, sendo $2,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ o valor mais comumente relatado (Fournier *et al.*, 2017).

A resposta à terapia é avaliada pela mensuração física do tamanho dos linfonodos; a remissão clínica completa é definida como o retorno dos linfonodos ao tamanho normal (Parissenti *et al.*, 2019). O documento de consenso do Grupo Cooperativo de Oncologia Veterinária (VCOG) descreve os critérios de avaliação da resposta ao tratamento do linfoma nodal periférico em cães e é agora o padrão para medir a resposta à doença (Al-Nadaf *et al.*, 2018).

As células neoplásicas são, por diversos métodos, capazes de desenvolver resistência aos fármacos quimioterápicos empregados, o que pode acarretar recidivas do quadro tumoral e falta de resposta ao tratamento (Tani *et al.*, 2021). A quimioterapia com múltiplos fármacos busca superar o desenvolvimento da resistência farmacológica por meio do emprego de agentes com mecanismos de atuação complementares (Smallwood; Harper; Blackwood, 2020). Todavia, a resistência aos protocolos quimioterápicos e as recidivas do quadro neoplásico ainda tendem a ocorrer (Argyle; Pecceu, 2016).

O mecanismo de resistência farmacológica aos quimioterápicos ainda não foi completamente elucidado, tal fator representa um grande desafio na prática oncológica (Argyle; Pecceu, 2016). Apesar de uma forte resposta inicial na maioria dos cães com linfoma multicêntrico tratados com quimioterapia, a recidiva continua sendo comum, e geralmente ocorre dentro de 10 meses após o diagnóstico (Blaxill; Bennett, 2024; Wolf- Ringwall *et al.*, 2019). A recidiva do câncer após a quimioterapia tem sido atribuída, em parte, à presença de células-tronco cancerígenas (CTCs), que impulsionam o crescimento tumoral e a metástase e são altamente resistentes aos efeitos da quimioterapia citotóxica (Hartley *et al.*, 2019).

A recidiva, a toxicidade cumulativa dos medicamentos e a resistência limitam as opções de resgate disponíveis (Silva *et al.*, 2025). Protocolos de resgate geralmente resultam em taxas de resposta mais baixas, durações de resposta mais

curtas (2 a 3 meses) e tendem a apresentar maior toxicidade do que os protocolos de primeira linha (Zandvliet, 2016).

Quando ocorre progressão do linfoma, a resistência adquirida ou inerente aos medicamentos pode reduzir a eficácia de certos quimioterápicos, e o uso de medicamentos com mecanismos de resistência alternativos pode ser recomendado (Blaxill; Bennett, 2024). Intervenções terapêuticas para reverter a resistência a fármacos causada pela superexpressão de proteínas com potencial de resistência a múltiplos fármacos baseiam-se no uso concomitante de inibidores desses transportadores com o fármaco terapêutico (Hlavaty *et al.*, 2021).

A doença residual mínima (DRM) é um remanescente de células neoplásicas que sobrevivem durante ou após o tratamento quimioterápico e pode ser um indicador de recidiva tumoral e do resultado do tratamento (Sirivisoot *et al.*, 2018). O monitoramento da DRM pode ser um método útil para detectar linfomas caninos refratários (Sirivisoot *et al.*, 2018).

Ainda existe muito estudo a ser feito quanto aos protocolos de quimioterapia para cães e gatos com quadro de linfoma. No contexto da pesquisa, a natureza heterogênea dos linfomas, características específicas de cada paciente e circunstâncias fora do controle de pesquisadores dificultam a padronização e previsibilidade dos resultados de pesquisa, gerando possíveis divergências de conclusões.

Dessa forma, o trabalho do oncologista veterinário é de orientar a sua conduta conforme a apresentação clínica e resposta de cada paciente, que tende a ser singular, de caso em caso, além de levar em consideração fatores externos, como a disponibilidade do responsável de ter disposição financeira ao tratamento.

É necessário maior fomento das pesquisas à cerca dos melhores protocolos para cada paciente. Pesquisas vindouras são necessárias para investigar as lacunas presentes na literatura atual.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O linfoma é uma neoplasia de reincidente na clínica médica de cães e gatos, não sendo considerado uma neoplasia curável. A quimioterapia visa induzir a remissão da neoplasia e prolongar a sobrevida, favorecendo a qualidade de vida. O tratamento preconizado é a quimioterapia à base de múltiplos agentes. Nesse contexto, os protocolos CHOP e COP são considerados o tratamento padrão. Existe uma grande variabilidade entre os protocolos quimioterápicos disponíveis, com fatores prognósticos favoráveis e desfavoráveis descritos na literatura. Há necessidade de se investigar quais são os melhores protocolos conforme cada tipo de linfoma. O ideal seria a realização de ensaios clínicos duplo-cegos para se comparar os diferentes protocolos. Os protocolos devem sempre ser demonstravelmente eficazes em induzir a remissão e prolongar a sobrevida do paciente, sem prejudicar a qualidade de vida do paciente, considerando a perspectiva e circunstâncias do responsável. O oncologista veterinário deve estar constantemente se atualizando para fundamentar suas decisões nos dados científicos mais confiáveis e recentes

REFERÊNCIAS

- AL-NADAF, S. *et al.* Retrospective analysis of doxorubicin and prednisone as first-line therapy for canine B-cell lymphoma. **BMC Veterinary Research**, v. 14, n. 1, 20 nov. 2018.
- 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**, v. 60, n. 7, p. 430–437, 21 fev. 2019.
- ANNA, P. Y. *et al.* Use of cyclophosphamide, vincristine, prednisolone and vinblastine for the treatment of large cell lymphoma in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 39, n. 2, p. e70066, 2025.
- ARAGON, J. *et al.* Impacts of vincristine and prednisolone chemotherapy on the canine gut microbiota in dogs undergoing treatment for lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 23, n. 3, p. 388–400, 6 maio 2025.
- BENJAMIN, S. E. *et al.* Response-based modification of CHOP chemotherapy for canine B-cell lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 3, p. 541–550, 26 mar. 2021.
- BENNETT, P.; WILLIAMSON, P.; TAYLOR, R. Review of canine lymphoma treated with chemotherapy – outcomes and prognostic factors. **Veterinary Sciences**, v. 10, n. 5, p. 342, 11 maio 2023.
- BLAKE, M. K.; CARR, B. J.; MAULDIN, G. E. Hypersensitivity reactions associated with L-asparaginase administration in 142 dogs and 68 cats with lymphoid malignancies: 2007–2012. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 57, n. 2, p. 176–182, fev. 2016.
- BLAXILL, J. E.; BENNETT, P. F. Evaluation of clinical response and prognostic factors in canine multicentric lymphoma treated with first rescue therapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 22, n. 2, p. 265–277, 22 abr. 2024.
- BOTTARI, N. B. *et al.* Oxidative stress in dogs with multicentric lymphoma: Effect of chemotherapy on oxidative and antioxidant biomarkers. **Redox Report**, v. 20, n. 6, p. 267–274, 2015.
- BROWN, P. M. *et al.* LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. 108–113, 16 maio 2017.
- CATALUCCI, C. *et al.* Use of lomustine and prednisolone as first-line treatment in canine multicentric lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 22, n. 3, p. 422–428, set. 2024.
- CAWLEY, J. R. *et al.* Concurrent use of rabacfosadine and L-asparaginase for relapsed or refractory multicentric lymphoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal**

Medicine, v. 34, n. 2, p. 882–889, mar. 2020.

CHILDRESS, M. O.; RAMOS-VARA, J. A.; RUPLE, A. A randomized controlled trial of the effect of prednisone omission from a multidrug chemotherapy protocol on treatment outcome in dogs with peripheral nodal lymphomas. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 249, n. 9, p. 1067–1078, 21 out. 2016.

_____. Retrospective analysis of factors affecting clinical outcome following CHOP-based chemotherapy in dogs with primary nodal diffuse large B-cell lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. e159–e168, 20 nov. 2017.

COLLETTE, S. A. *et al.* Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma with a modified University of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004–2012). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, p. 136–146, 25 jun. 2015.

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**, v. 14, p. 147–155, 17 ago. 2015.

FOURNIER, Q. *et al.* Impact of pretreatment neutrophil count on chemotherapy administration and toxicity in dogs with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 384–393, 4 dez. 2017.

GOTO, S. *et al.* Successful rescue treatment using chlorambucil for presumed recurrence of sinonasal lymphoma in a cat. **JFMS Open Reports**, v. 9, n. 1, p. 20551169231157325, 2023.

GOULDIN, E. D. *et al.* Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: Retrospective study of 20 cases. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 2, p. 328–335, 3 set. 2015.

HARTLEY, G. *et al.* Cancer stem cell populations in lymphoma in dogs and impact of cytotoxic chemotherapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 17, n. 1, p. 69–79, 1 mar. 2019.

HAWKES, C. *et al.* Comparison of CHOP-19 and CHOP-25 for treatment of peripheral nodal B-cell lymphoma in dogs: A European multicenter retrospective cohort study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 38, n. 6, p. 3193–3205, 18 out. 2024.

HLAVATY, J. *et al.* Effect of prednisolone pre-treatment on cat lymphoma cell sensitivity towards chemotherapeutic drugs. **Research in Veterinary Science**, v. 138, p. 178–187, set. 2021.

HORTA, R. S. *et al.* LOPH: A novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an area endemic for feline leukemia virus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 2, p. 1098612X2092689, 20 jul. 2020.

INTILE, J. L. *et al.* Evaluation of the tolerability of combination chemotherapy with mitoxantrone and dacarbazine in dogs with lymphoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 55, n. 2, p. 101–109, 2019.

JAROENSONG, T.; PIAMWAREE, J.; SUTTASATHUCHANA, P. Effects of chemotherapy on hematological parameters and CD4+/CD8+ ratio in cats with mediastinal lymphoma and seropositive to feline leukemia virus. **Animals**, v. 12, n. 3, p. 223–223, 18 jan. 2022.

KEZER, K. A.; BARBER, L. G.; JENNINGS, S. H. Efficacy of dacarbazine as a rescue agent for histiocytic sarcoma in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. 77–80, 17 abr. 2017.

KICENUK, K. S. *et al.* Successful management of doxorubicin overdose and extravasation in a dog with lymphoma. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, n. 10, p. 1079–1084, out. 2018.

KRUPA, A. *et al.* Pegylated asparaginase in feline high-grade lymphoma: Clinical results of single injection and continued incorporation into a modified COP regimen. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. e203–e213, 24 jun. 2022.

LAI, Y. Y. *et al.* L-LOP/LOPP for the treatment of canine gastrointestinal/hepatosplenic lymphoma. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, 23 maio 2024.

LAI, N. A. *et al.* Comparison of outcomes in feline intermediate- to large-cell lymphoma treated with CMOP (cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine and prednisolone) instead of CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 27, n. 5, 1 maio 2025.

LAPRAIS, A.; OLIVRY, T. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, dez. 2016.

LARSEN, E.; ANDERSSON, A. M.; ARENDT, M. Outcome of treatment with a 10-week COP protocol in cats with intermediate or large cell lymphoma: 27 cases (2014–2023). **Journal of Small Animal Practice**, v. 65, n. 11, p. 807–816, 7 ago. 2024.

LAUTSCHAM, E. M. *et al.* Comparison of a CHOP-LAsp-based protocol with and without maintenance for canine multicentric lymphoma. **Veterinary Record**, v. 180, n. 12, p. 303–303, mar. 2017.

LEE, J. J.; LIAO, A. T.; WANG, S.-L. L-asparaginase, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (LHOP) chemotherapy as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma. **Animals**, v. 11, n. 8, p. 2199, 26 jul. 2021.

LEJEUNE, A. *et al.* Safety, efficacy and doxorubicin pharmacokinetics during cannabidiol/cannabidiolic acid rich hemp oil use in dogs with lymphoma undergoing

CHOP chemotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 39, n. 4, p. e70179, 2025.

LENZ, J.; ROBAT, C.; STEIN, T. J. Vinblastine as a second rescue for the treatment of canine multicentric lymphoma in 39 cases (2005–2014). **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 8, p. 429–434, 1 jun. 2016.

LENZ, J. A. *et al.* Calculation of dose intensity and comparison of published methods using a cohort of canine T-cell lymphoma patients undergoing CHOP-based chemotherapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 21, n. 2, p. 339–348, 16 mar. 2023.

LIN, Y. C.; WANG, S. L. Comparison of the efficacy of 15- and 19-week chemotherapy protocols based on vincristine, L-asparaginase, doxorubicin, and prednisolone for dogs with multicentric lymphoma. **Animals**, v. 15, n. 4, p. 522, 12 fev. 2025.

MARQUARDT, T. M. *et al.* 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**, v. 254, n. 2, p. 236–242, 15 jan. 2019.

MARQUES, G. B. *et al.* Feline high-grade and large granular lymphocyte alimentary lymphomas treated with COP- or CHOP-based chemotherapy: A multi-centric retrospective study of 57 cases. **Veterinary and Comparative Oncology**, 14 fev. 2024.

MOORE, A. S. Treatment of T cell lymphoma in dogs. **Veterinary Record**, v. 179, n. 11, p. 277, 17 set. 2016.

MOORE, A. S.; FRIMBERGER, A. E. Treatment of feline intermediate to high-grade alimentary lymphoma: A retrospective evaluation of 55 cats treated with the VAPC combination chemotherapy protocol (2017–2021). **Veterinary and Comparative Oncology**, 28 dez. 2023.

PARISSENTI, A. M. *et al.* RNA disruption indicates CHOP therapy efficacy in canine lymphoma. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, dez. 2019.

PARKER, A. S. *et al.* Early progression during or after cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy indicates poor outcome with rescue protocols in dogs with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 38, n. 4, p. 2282–2292, 1 jul. 2024.

SABA, C. F. *et al.* Alternating rabacfosadine and doxorubicin for treatment of naïve canine lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, 14 abr. 2024.

SAYAG, D. *et al.* Proof-of-concept study: Evaluation of plasma and urinary electrolytes as markers of response to L-asparaginase therapy in dogs with high-grade lymphoma. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 49, n. 3, p. 476–483, set. 2020.

SIEWERT, J. M. *et al.* Individualized chemotherapy drug dose escalation in dogs with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 37, n. 6, p. 2402–2409, 3 out. 2023.

SILVA, A. T. *et al.* Pilot study of a novel first-line protocol (THOP) for intermediate–large B-cell lymphoma in dogs. **Veterinary Sciences**, v. 12, n. 3, p. 251, 6 mar. 2025.

SIRIVISOOT, S. *et al.* Monitoring minimal residual disease in canine lymphomas treated with modified L-COP or L-CHOP protocols. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 66, n. 1, p. 66–84, mar. 2018.

SMALLWOOD, K.; HARPER, A.; BLACKWOOD, L. Lomustine, methotrexate and cytarabine chemotherapy as a rescue treatment for feline lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1098612X2097206, 12 nov. 2020.

SPEAS, A. L. *et al.* Plasma ammonia concentration after L-asparaginase therapy in 27 dogs with high-grade lymphoma or leukemia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 2, p. 130–139, 22 fev. 2018.

SUNPONGSRI, S. *et al.* Effectiveness and adverse events of cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone chemotherapy in feline mediastinal lymphoma naturally infected with feline leukemia virus. **Animals**, v. 12, n. 7, p. 900–900, 31 mar. 2022.

SUTTHIGRAN, S. *et al.* Hematological and blood biochemistry parameters as prognostic indicators of survival in canine multicentric lymphoma treated with COP and L-COP protocols. **Veterinary World**, p. 344–355, fev. 2024.

TAKAHASHI, K. *et al.* Long-term management of a cat with nasopharyngeal lymphoma by chlorambucil. **Open Veterinary Journal**, v. 11, n. 2, p. 217, 2021.

TAKAHASHI, T.; NAGATA, H.; KONDO, H. B-cell lymphoma of the middle ear treated with multidrug chemotherapy in a cat. **Veterinary Sciences**, v. 10, n. 9, p. 585–585, 21 set. 2023.

TANI, A. *et al.* Construction and validation of a scoring system to predict resistance to chemotherapeutic drugs using gene expression profiles in canine lymphoma. **Research in Veterinary Science**, v. 137, p. 208–216, 15 maio 2021.

THAMM, D. H. Novel treatments for lymphoma. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p. 903–915, set. 2019.

THIMAN, J. *et al.* Prospective evaluation of the safety of compounded bulk material L- asparaginase in dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 572–577, 17 abr. 2016.

THORNTON, L. A. *et al.* Owner perceptions of their cat's quality of life when treated with a modified University of Wisconsin–Madison protocol for lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 356–361, 1 jun. 2017.

VLODAVER, E. M. *et al.* Efficacy of verdinexor for the treatment of naïve canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: An open-label pilot study. **Veterinary Dermatology**, v. 35, n. 5, p. 536–546, out. 2024.

VOS, N.; PELLIN, M.; VAIL, D. M. A comparison of 12- and 19-week CHOP protocols using non-randomized, contemporaneous controls. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 17, n. 3, p. 276–284, 29 maio 2019.

WANG, S. L.; LEE, J.; LIAO, A. Chemotherapy-induced neutropenia is associated with prolonged remission duration and survival time in canine lymphoma. *Veterinary Journal*, v. 205, n. 1, p. 69–73, 1 jul. 2015.

WANG, S. L.; LEE, J. J.; LIAO, A. T. Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 57, n. 3, p. 271, mar. 2016.

WANG, S. L.; LEE, J. J.; LIAO, A. T. Assessment of temporal association of relapse of canine multicentric lymphoma with components of the CHOP protocol: Is cyclophosphamide the weakest link? *Veterinary Journal*, v. 213, p. 87–89, jul. 2016.
WILSON-ROBLES, H. *et al.* Geographical differences in survival of dogs with non-Hodgkin lymphoma treated with a CHOP-based chemotherapy protocol. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 4, p. 1564–1571, 17 abr. 2017.

WOLF-RINGWALL, A. *et al.* Prospective evaluation of flow cytometric characteristics, histopathologic diagnosis and clinical outcome in dogs with naïve B-cell lymphoma treated with a 19-week CHOP protocol. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, n. 3, p. 342–352, 25 nov. 2019.

ZANDVLIET, M. Canine lymphoma: A review. **Veterinary Quarterly**, v. 36, n. 2, p. 76– 104, 8 mar. 2016.