

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/02/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**CORRELAÇÃO DA ATIVIDADE DA LACTATO
DESIDROGENASE COM VARIÁVEIS CLÍNICO-
LABORATORIAIS EM CÃES COM LINFOMA
MULTICÊNTRICO DE ALTO GRAU**

Rafael Costa Bitencourt

Médico Veterinário

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**CORRELAÇÃO DA ATIVIDADE DA LACTATO
DESIDROGENASE COM VARIÁVEIS CLÍNICO-
LABORATORIAIS EM CÃES COM LINFOMA
MULTICÊNTRICO DE ALTO GRAU**

Rafael Costa Bitencourt

Orientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo dos Santos Horta

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para obtenção do título de
Mestre em Ciências Veterinárias.

B624c Bitencourt, Rafael Costa
Correlação da atividade da lactato desidrogenase com variáveis
clínico-laboratoriais em cães com linfoma multicêntrico de alto grau / Rafael
Costa Bitencourt. -- Jaboticabal, 2025
56 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Andrigo Barboza de Nardi
Coorientador: Rodrigo dos Santos Horta

1. Biomarcadores. 2. Doença residual mínima. 3. Enzima. 4. Neoplasia
linfoide. 5. Trombocitopenia. I. Título.

REGISTRO DE IMPACTO

Este estudo contribui para o avanço da oncologia veterinária ao propor a lactato desidrogenase (LDH) como biomarcador acessível e promissor no monitoramento terapêutico e na detecção precoce de recidivas em cães com linfoma multicêntrico de alto grau.

IMPACT STATEMENT

This study advances veterinary oncology by proposing lactate dehydrogenase (LDH) as an accessible and promising biomarker for therapeutic monitoring and early relapse detection in dogs with high-grade multicentric lymphoma.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: CORRELAÇÃO DA ATIVIDADE DA LACTATO DESIDROGENASE COM VARIÁVEIS CLÍNICOLABORATORIAIS EM CÃES COM LINFOMA MULTICÊNTRICO DE ALTO GRAU

AUTOR: RAFAEL COSTA BITENCOURT

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

COORIENTADOR: RODRIGO DOS SANTOS HORTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, área: Saúde Animal pela Comissão Examinadora:



Documento assinado digitalmente

ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Data: 25/02/2025 06:17:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente

NICOLE REGINA CAPACCHI HLAVAC VINCENZI

Data: 24/02/2025 10:34:28-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. NICOLE REGINA CAPACCHI HLAVAC VINCENZI (Participação Virtual)
Departamento de Anatomia / Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador/BA



Documento assinado digitalmente

MIRELA TINUCCI COSTA

Data: 24/02/2025 10:53:39-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. MIRELA TINUCCI COSTA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Jaboticabal, 24 de fevereiro de 2025

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Rafael Costa Bitencourt – Nascido em Itabuna, Bahia, Brasil, no dia 08 de novembro de 1996. Possui graduação em Medicina Veterinária (2014-2020) pela Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, Bahia. Durante a graduação, foi bolsista de projetos de iniciação científica nas áreas de Patologia Animal (2017-2018) e Clínica Médica de Cães e Gatos (2018-2019). Ainda na graduação, participou do projeto de extensão intitulado “Atendimento clínico ambulatorial médico veterinário” (2018-2019), bem como foi bolsista de iniciação à docência na disciplina Nutrição Clínica de Cães e Gatos (2017-2018). Realizou estágios ao longo do curso nas áreas de Clínica Médica e Cirúrgica de Cães e Gatos e Clínica Médica de Equinos. Por final, estágio curricular na Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal, na área de Oncologia Veterinária (2019), e na Universidade Federal da Bahia (UFBA) na área de Clínica Médica de Cães e Gatos (2019). Ao finalizar a graduação, ingressou no Programa de Residência Médico Veterinária (*lato sensu*), como bolsista pelo Ministério da Educação (MEC), no Hospital de Medicina Veterinária (HOSPMEV) da UFBA, com atuação na área de Clínica Médica de Carnívoros Domésticos (2020-2022). Durante a residência, realizou estágio na área de Anestesiologia e Medicina de Emergência Veterinária (2021). Em sequência, trabalhou em hospitais, atuando nas áreas de Clínica Médica Geral de Cães e Gatos e com atendimentos de urgência, emergência e acompanhamento de pacientes em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), bem como na coordenação do internamento do Hospital ANIMALMED, localizado em Salvador, Bahia. Atualmente, é mestrando do programa de Ciências Veterinárias em Clínica Médica Veterinária, com ênfase em Oncologia Veterinária, na UNESP – Câmpus de Jaboticabal (2023-2025), e faz parte do Serviço de Oncologia Veterinária (SOV) dessa mesma instituição.

“On ne voit bien qu’avec le cœur.
L’essentiel est invisible pour les
yeux.”

(Antoine de Saint-Exupéry)

Dedico este trabalho ao Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana (*in memoriam*), cuja sabedoria, generosidade e nobreza de espírito marcaram profundamente minha trajetória. Sua constante fé em meu potencial e o incentivo para alçar voos mais altos foram verdadeiras bússolas, guiando-me mesmo nos momentos mais desafiadores. Sua presença e exemplo, repletos de humanidade e inspiração, permanecerão eternamente vivos na minha memória e nos meus passos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha mais profunda gratidão aos meus pais, que, mesmo à distância, sempre se fizeram presentes, incentivando-me a prosseguir e a superar os desafios dessa trajetória acadêmica.

À minha família, especialmente aos meus irmãos e avós, por acreditarem incondicionalmente em mim e nos espaços que eu poderia conquistar.

Aos meus amigos, que mesmo distantes estiveram ao meu lado, em especial àqueles que compartilharam o dia a dia, oferecendo palavras de conforto e resiliência que foram fundamentais para continuar nessa jornada. Aqui, um agradecimento especial a Bianca Nicchio e a Flávia Abbude, amigas que levarei comigo para toda a vida. A verdadeira amizade transcende qualquer distância.

Aos amigos que conquistei em Jaboticabal, minha profunda gratidão por cada momento de apoio, pelas conversas e pelas risadas que suavizaram e alegraram o percurso da pós-graduação. Em especial, agradeço a Jeane Leyte, cuja humildade e altruísmo são virtudes que admiro profundamente e que estiveram comigo desde os primeiros meses aqui; e a Verônica Terrabuio, amiga que trouxe leveza e alegria aos dias mais simples, tornando-os inesquecíveis.

A Mariana Araújo, pela amizade, mesmo com os ocasionais “delays”, mas sempre marcada pelo conforto e pela lealdade de suas palavras, que foram fundamentais para minha jornada em um ambiente novo.

Ao meu eterno orientador e mentor, Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana (*in memoriam*), que abriu as portas da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Câmpus de Jaboticabal, acolhendo-me como seu orientando de mestrado e transformando um sonho em realidade. Serei eternamente grato por suas palavras sábias e por sua generosidade, que servirão de inspiração ao longo de toda a minha vida. Infelizmente, os bons partem cedo, e sua ilustre presença física fará falta para sempre.

Aos membros do Serviço de Oncologia Veterinária (SOV), que deixaram de ser apenas colegas e se tornaram amigos, sou imensamente grato pelo auxílio e suporte ao longo dessa jornada. Agradeço especialmente à Dra. Michelle Rocha, minha dupla de atendimento, que me ensinou valiosos conhecimentos sobre oncologia e sobre a vida; e a Adilson Paulo Marchioni, Lais

Menescal, Beatriz Furlan, Gabriel Carra e Natália Leite, pela ajuda e parceria inestimáveis.

Ao Laboratório de Patologia Clínica Veterinária (LPCV), registro meu agradecimento pelo acolhimento e suporte. Em especial, agradeço à Dra. Letícia Anai, a Maria Ângela Coelho e a Giovana Cruvinel, pelo auxílio no processamento e organização das amostras, que foram essenciais para os resultados desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi, pela generosidade ao aceitar a orientação, mesmo na reta final desta pesquisa, minha sincera gratidão.

Aos colaboradores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), especialmente ao Prof. Dr. Rodrigo dos Santos Horta, pela coorientação e pelas valiosas contribuições que foram fundamentais em todas as etapas do desenvolvimento deste projeto. À pós-graduanda Tatiana Gorestein, agradeço a dedicação em compartilhar seu tempo e por contribuir com dados essenciais para esta pesquisa.

À Dra. Ludmila Moroz, pela inspiração no estudo das neoplasias linfoproliferativas, especialmente o mieloma múltiplo e os linfomas caninos, o que despertou em mim um profundo interesse por essa área.

À equipe da Universidade de São Paulo (USP), Câmpus de Pirassununga, agradeço pela parceria e pela realização dos PCRs. Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Heidge Fukumasu e à pós-graduanda Jéssika Lesbon, por todo o apoio técnico e científico.

Aos pacientes que acompanhei durante esta pesquisa, expresso minha eterna gratidão. Alguns ainda estão presentes, enquanto outros já partiram, mas todos permanecerão na minha memória. Agradeço a contribuição, ainda que de forma inconsciente, enriquecendo este trabalho com o afeto único e a inocência de cada um.

Por fim, estendo minha gratidão a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para o sucesso deste trabalho. Cada gesto, orientação e palavra de apoio foram indispensáveis para a realização desse sonho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Página
Resumo	iii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	v
Lista de tabelas	vi
Lista de figuras	vii
Certificados CEUA	viii
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1. Introdução	1
2. Revisão de literatura	2
2.1 Lactato desidrogenase (LDH)	2
2.2 Linfoma multicêntrico canino	4
2.2.2 Introdução	4
2.2.2 Etiologia	5
2.2.3 Classificações clínicas	5
2.2.4 Estadiamento clínico	6
2.2.5 Diagnóstico	7
2.2.6 Exames laboratoriais	8
2.2.7 Tratamento	8
2.2.8 Prognóstico	9
2.2.9 Perspectivas futuras e novas abordagens	10
Referências	10
CAPÍTULO 2 - “SERUM LACTATE DEHYDROGENASE AS A PROGNOSTIC INDICATOR IN CANINE HIGH-GRADE MULTICENTRIC LYMPHOMA: CORRELATION WITH CLINICAL AND LABORATORY VARIABLES”	14
Abstract	16
1. Introduction	17
2. Materials and methods	17
3. Results	20
4. Discussion	22
5. Conclusion	26

Acknowledgments	26
References	27
CAPÍTULO 3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	35

CORRELAÇÃO DA ATIVIDADE DA LACTATO DESIDROGENASE COM VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM CÃES COM LINFOMA MULTICÊNTRICO DE ALTO GRAU

RESUMO - A lactato desidrogenase (LDH) é amplamente reconhecida como biomarcador prognóstico nos linfomas humanos, mas a sua aplicabilidade prognóstica e preditiva nos linfomas caninos ainda é pouco investigada na medicina veterinária. Este estudo revisou a literatura sobre a LDH e o linfoma multicêntrico (LM) nos cães e explorou a relação dessa enzima com o LM, com base em dados previamente relatados. Adicionalmente, foi elaborado um artigo científico como parte desta dissertação, no qual os níveis séricos da LDH total foram mensurados em dois grupos distintos: controle (G1, n = 7), composto por cães saudáveis com exames laboratoriais dentro da normalidade, e grupo de cães diagnosticados com LM de alto grau (G2, n = 20). O diagnóstico baseou-se nos exames clínico e citopatológico e pelo “Polymerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangement” (PARR). Ambos os grupos foram submetidos a hemograma e análises bioquímicas (alanina aminotransferase [ALT], fosfatase alcalina [FA], creatinina, ureia, proteínas totais [PTs], albumina, globulinas e bilirrubinas total, direta e indireta), no tempo 0 (T0). Ressalta-se que, nesse mesmo período, os cães do G2 que apresentaram trombocitopenia foram testados para ehrlichiose e anaplasiose, pela técnica de imunocromatografia. No G2, os níveis da LDH total foram avaliados no T0, antes do tratamento, e no tempo 1 (T1), após 42 dias de quimioterapia com protocolo CHOP-19 semanas. Os linfonodos periféricos aumentados de volume foram mensurados, no seu maior diâmetro, em ambos os momentos para classificar a resposta ao tratamento em doença progressiva (DP), doença estável (DE), remissão completa (RC) ou remissão parcial (RP). As análises estatísticas incluíram os testes de Kruskal-Wallis, Wilcoxon, correlação de Pearson e modelos de efeitos mistos com termos de interação. O nível de significância estatística foi definido como $p \leq 0,05$. Como resultados, os níveis séricos da LDH total foram significativamente mais elevados nos cães com LM de alto grau (mediana = 545,5) em comparação aos cães saudáveis (mediana = 143, $p = 0,001$). No G2, cães com trombocitopenia apresentaram níveis iniciais da LDH total mais altos (mediana = 746, $p = 0,006$) e maior redução após o tratamento (-1011,72, $p = 0,004$). Os resultados indicaram que a LDH total é um biomarcador valioso no auxílio diagnóstico e monitoramento do tratamento de cães com LM de alto grau, correlacionando-se com trombocitopenia e apresentando resposta dinâmica à quimioterapia. Elevações persistentes dos níveis da LDH total podem sugerir doença residual mínima (DRM) e maior risco de recidiva precoce, o que reforça a importância da dosagem dessa enzima no acompanhamento pós-tratamento. Estudos futuros são recomendados para validar seu uso em conjunto com outros biomarcadores na oncologia veterinária.

Palavras-chave: Biomarcadores, doença residual mínima, enzima, neoplasia linfóide, trombocitopenia

CORRELATION OF LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITY WITH CLINICAL AND LABORATORY VARIABLES IN DOGS WITH HIGH GRADE MULTICENTRIC LYMPHOMA

ABSTRACT - Lactate dehydrogenase (LDH) is widely recognized as a prognostic biomarker in human lymphomas, but its prognostic and predictive applicability in canine lymphomas remains underexplored in veterinary medicine. This study reviewed the literature on LDH and multicentric lymphoma (ML) in dogs and investigated the association between this enzyme and ML based on previously reported data. Additionally, a scientific article was developed as part of this dissertation, wherein total serum LDH levels were evaluated in two groups: a control group (G1, n = 7), consisting of healthy dogs with normal laboratory test results, and dogs diagnosed with high-grade ML group (G2, n = 20). Diagnosis in G2 was based on clinical examination, cytopathology, and the Polymerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangement (PARR). Both groups underwent complete blood count (CBC) and biochemical analyses, including alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), creatinine, blood urea nitrogen (BUN), total proteins (TPs), albumin, globulins, and bilirubin (total, direct, and indirect) at baseline (T0). Notably, at this same point, dogs in G2 presenting thrombocytopenia were evaluated for ehrlichiosis and anaplasmosis by immunochromatography. In G2, total LDH levels were assessed at T0, prior to treatment, and at T1, after 42 days of chemotherapy using a 19-week CHOP protocol. Peripheral lymph nodes were measured at both time points to classify the treatment response as progressive disease (PD), stable disease (SD), complete remission (CR), or partial remission (PR). Statistical analyses included Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests, Pearson's correlation, and mixed-effects models with interaction terms. The level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$. The results revealed that total serum LDH levels were significantly higher in dogs with high-grade ML (median = 545.5) compared to healthy dogs (median = 143, $p = 0.001$). In G2, dogs with thrombocytopenia had higher baseline total LDH levels (median = 746, $p = 0.006$) and showed greater reductions after treatment (-1011.72, $p = 0.004$). These findings indicate that total LDH is a valuable biomarker for aiding in the diagnosis and monitoring of treatment in dogs with high-grade ML, correlating with thrombocytopenia and demonstrating dynamic responses to chemotherapy. Persistently elevated total LDH levels suggest minimal residual disease (MRD) and an increased risk of early relapses, underscoring the importance of this biomarker in post-treatment follow-up. Further studies are recommended to validate its use in combination with other biomarkers in veterinary oncology.

Keywords: Biomarkers, enzyme, lymphoid neoplasia, minimal residual disease, thrombocytopenia

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase
CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais
DE – Doença estável
DMT – Dose máxima tolerada
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DP – Doença progressiva
DRM – Doença residual mínima
FA – Fosfatase alcalina
G1 – Grupo 1
G2 – Grupo 2
LC – Linfoma canino
LDH – Lactato desidrogenase
LLA – Leucemia linfoblástica aguda
LM – Linfoma multicêntrico
NAD⁺ – Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo hidrogenado
OMS – Organização Mundial da Saúde
PARR – “PCR for Antigen Receptor Rearrangement” ou PCR para Rearranjo de Antígenos
PBA – Punção biópsia aspirativa
PCR – “Polymerase Chain Reaction” ou Reação em Cadeia da Polimerase
PTs – Proteínas totais
RC – Remissão completa
RP – Remissão parcial
SOV – Serviço de Oncologia Veterinária
T0 – Tempo 0
T1 – Tempo 1
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
UNESP – Universidade Estadual Paulista
USP – Universidade de São Paulo
UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

LISTA DE TABELAS

Página

CAPÍTULO 1

Tabela 1. Estadiamento clínico do linfoma multicêntrico (LM) canino, de acordo com o proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS)	6
---	---

CAPÍTULO 2

Table 1. Summary measures of numeric variables of the study in group 1 (G1), composed of 7 healthy mixed breed dogs	30
Table 2. Summary measures of numeric variables of the study in group 2 (G2), composed of 20 dogs with high-grade multicentric lymphoma (ML)	30
Table 3. Comparison of the median serum total lactate dehydrogenase (LDH) dosage between group 1 (G1) and group 2 (G2) by Kruskal-Wallis test	31
Table 4. Comparison of the median difference in serum total lactate dehydrogenase (LDH) dosage after six weeks of chemotherapy (T1) in each categorical variable using Kruskal-Wallis test	31
Table 5. Correlation tests between difference in serum total lactate dehydrogenase (LDH) dosage after six weeks of chemotherapy (T1) and each numerical variable by Pearson's correlation test	33

LISTA DE FIGURAS

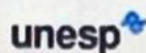
Página

CAPÍTULO 1

- Figura 1. Esquema da reação da lactato desidrogenase (LDH), com a conversão do piruvato a lactato ou vice-versa, na conversão reversa 3
- Figura 2. Fotografia de cão da raça Boxer, com diagnóstico de linfoma multicêntrico (LM), apresentando aumento de volume em linfonodo submandibular 6

CAPÍTULO 2

- Figure 1. Boxplots graphics of total serum lactate dehydrogenase (LDH) dosage differences between 42 days after CHOP protocol chemotherapy (T1) and at first presentation (T0) to each categorical variable in group 2 composed of dogs diagnosed with high-grade multicentric lymphoma (ML). Complete remission (CR), lactate dehydrogenase (LDH), progressive disease (PD), and partial remission (PR) 34



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Correlação da atividade da enzima lactato desidrogenase com variáveis clínico-laboratoriais em cães diagnosticados com linfoma**", protocolo nº 327/24, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aureo Evangelista Santana, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado "*Ad referendum*" pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP.

Vigência do Projeto	01/03/2024 a 06/03/2025
Espécie / Linhagem	<i>Canis familiaris</i>
Nº de animais	Mínimo de 40 de cães
Peso / Idade	Variável / 7 a 14 anos
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Hospitais Veterinários da FCAV/UNESP e EV/UFGM

Jaboticabal, 07 de março de 2024.

Dra. Helena Cristina Delgado Brito
Coordenadora – CEUA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

DECLARAÇÃO

Declaramos que o trabalho de pesquisa intitulado “**Correlação da atividade da enzima lactato desidrogenase com variáveis clínico-laboratoriais em cães diagnosticados com linfoma**”, sob orientação do Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA e Certificado CEUA protocolo nº 327/2024, aprovado em reunião ordinária em 20 de março de 2024, teve a substituição de seu orientador para o Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI e alteração de título para: “Correlação da atividade da enzima lactato desidrogenase com variáveis clínico-laboratoriais em cães diagnosticados com linfoma multicêntrico, assim como a diminuição na quantidade de animais utilizados no experimento: de 40 para 30, com aprovação das alterações em reunião ordinária de 27 de novembro de 2024.

Jaboticabal, 27 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
gov.br
HELENA CRISTINA DELGADO BRITO
Data: 03/12/2024 12:11:28-0300
Verifique em <https://validar.jfj.gov.br>

Helena Cristina Delgado Brito

Coordenadora – CEUA

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1. Introdução

O linfoma é uma das neoplasias mais incidentes nos cães e, também, representa uma parcela significativa dos tumores hematopoiéticos diagnosticados nessa espécie. Apesar de ser rara a cura completa, a maioria dos pacientes apresenta uma boa resposta aos protocolos quimioterápicos eleitos, com eficaz controle da doença e melhora na qualidade de vida do animal.

O linfoma canino (LC) possui diversas semelhanças aos comportamentos biológico e clínico do linfoma não-Hodgkin humano, o que destaca sua relevância na medicina veterinária e reforça seu potencial como modelo de estudo na oncologia comparada. Esses fatores enaltecem a necessidade de avanços contínuos no diagnóstico precoce, no estadiamento clínico adequado e no desenvolvimento de terapias mais eficazes e específicas na oncologia veterinária.

Nesse contexto, a lactato desidrogenase (LDH) surge como um biomarcador promissor, que já é amplamente investigado e utilizado na prática médica humana. Essa enzima desempenha um papel essencial no metabolismo da glicose, e alterações séricas nos seus níveis estão associadas a algumas doenças nos humanos, inclusive a processos neoplásicos. Contudo, sua aplicação na medicina veterinária, especialmente no LC, permanece restrita a poucos estudos.

O LC é relevante não apenas por sua alta incidência na espécie, mas também pelas suas diferentes apresentações clínicas, bem como pelo desafio da previsão da recidiva tumoral nos pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico, principalmente no linfoma multicêntrico (LM), a forma mais prevalente da doença nos cães. Nesse sentido, a detecção da doença residual mínima (DRM) destaca-se como um fator primordial, pois comprova a eficácia do tratamento e possibilita a detecção precoce de recidivas.

Apesar das técnicas avançadas, como a citometria de fluxo, a imunoistoquímica e/ou imunocitoquímica e o “PCR for Antigen Receptor Rearrangement” (PARR), persiste o desafio de identificar precocemente biomarcadores menos invasivos e mais acessíveis na prática clínica veterinária. Com essa perspectiva, a LDH apresenta potencial para complementar os métodos diagnósticos disponíveis, além de fornecer dados valiosos para o estadiamento clínico, prognóstico e monitoramento terapêutico.

Nesse contexto, objetivou-se com essa revisão de literatura explorar o papel da LDH e os estudos já realizados tanto na medicina veterinária quanto na medicina humana sobre essa enzima, bem como apresentar aspectos clínico-laboratoriais do LM canino de alto grau.

Em sequência, no próximo capítulo, será apresentado um artigo científico, cujo objetivo foi realizar a dosagem da LDH sérica total em dois grupos distintos: cães saudáveis e com exames laboratoriais dentro da normalidade (grupo 1, G1), e cães diagnosticados com LM de alto grau (grupo 2, G2). Além disso, teve-se como objetivo estabelecer correlações estatísticas dos valores da dosagem sérica da LDH total com outros fatores prognósticos já descritos previamente para o LM de alto grau nos cães.

5. Conclusion

Lactate dehydrogenase (LDH) is an established prognostic marker in non-Hodgkin lymphoma in humans, where its elevation reflects tumor burden and cellular turnover. However, its role in veterinary medicine, particularly in canine high-grade ML, remains underexplored. Canine lymphoma shares significant similarities with human non-Hodgkin lymphoma, making it a valuable model for comparative oncological research.

The strong correlation between LDH levels and thrombocytopenia, along with significant reductions after chemotherapy, suggests its potential as a dynamic marker of disease status. Persistent elevation may indicate MRD and increased relapse risk, underscoring the importance of post-treatment monitoring. Nonetheless, LDH should be interpreted alongside other prognostic factors, and future studies should assess its combined use with additional biomarkers to improve clinical utility in veterinary oncology.

Acknowledgments

The author extends heartfelt gratitude to Professor PhD Áureo Evangelista Santana (*in memoriam*) for his invaluable contributions and the foundational investments he made in this study. His expertise and dedication have significantly shaped the direction and success of this research.

References

1. Wu Y, Lu C, Pan N, et al. Serum lactate dehydrogenase activities as systems biomarkers for 48 types of human diseases. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-92430-6
2. Klein R, Nagy O, Tóthová C, Chovanová F. Clinical and Diagnostic Significance of Lactate Dehydrogenase and Its Isoenzymes in Animals. *Vet Med Int.* 2020;2020:1-11. doi:10.1155/2020/5346483
3. Liberti M V., Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211-218. doi:10.1016/j.tibs.2015.12.001
4. Barba I, Carrillo-Bosch L, Seoane J. Targeting the Warburg Effect in Cancer: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2024;25(6). doi:10.3390/ijms25063142
5. Claps G, Faouzi S, Quidville V, et al. The multiple roles of LDH in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(12):749-762. doi:10.1038/s41571-022-00686-2
6. Dumontet C, Draï J, Bienvenu J, et al. Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia.* 1999;13:811-817. <http://www.stockton-press.co.uk/leu>
6. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2015;113(9):1389-1396. doi:10.1038/bjc.2015.361
7. Kottmann RM, Kulkarni AA, Smolnycki KA, et al. Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor- β . *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):740-751. doi:10.1164/rccm.201201-0084OC
8. Zanatta R, Abate O, D'angelo A, Miniscalco B, Mannelli A. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) and LDH Isoenzymes in Canine Lymphoma. *Vet Res Commun.* 2003;1:449-452.
9. Marconato L, Crispino G, Finotello R, Mazzotti S, Salerni F, Zini E. Serum lactate dehydrogenase activity in canine malignancies. *Vet Comp Oncol.* 2009;7(4):236-243. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00196.x
11. Zandvliet M. Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly.* 2016;36(2):76-104. doi:10.1080/01652176.2016.1152633
12. Lucroy MD, Christopher MM, Kraegel SA, Simonson ER, Madewell BR. Anaemia Associated with Canine Lymphoma. *Comparative Haematology International.* 1998;8:1-6.
13. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clinical Laboratory Haematology.* 2005;27:1-13.

14. Coady M, Fletcher DJ, Goggs R. Severity of Ionized Hypercalcemia and Hypocalcemia Is Associated With Etiology in Dogs and Cats. *Front Vet Sci.* 2019;6(276). doi:10.3389/fvets.2019.00276
15. Tvedten H. Classification and Laboratory Evaluation of Anemia. In: Weiss DJ, Wardrop K. J, eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. Sixth Edit. Blackwell Publishing Ltd; 2010:672-699.
16. Marconato L, Crispino G, Finotello R, Mazzotti S, Zini E. Clinical relevance of serial determinations of lactate dehydrogenase activity used to predict recurrence in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236(9):969-974.
17. Vail DM, Michels GM, Khanna C, Selting KA, London CA, VCOG. Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0)- a veterinary cooperative oncology group (VCOG) consensus document. *Vet Comp Oncol.* 2010;8(1):28-37. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00200.x
18. Martín-Ambrosio Francés M, Seth M, Sharman M, et al. Causes of thrombocytopenia in dogs in the United Kingdom: A retrospective study of 762 cases. *Vet Med Sci.* 2023;9(4):1495-1507. doi:10.1002/vms3.1091
19. Plantureux L, Crescence L, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Effects of platelets on cancer progression. *Thromb Res.* 2018;164:S40-S47. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.035
20. Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized hypercalcemia in dogs: A retrospective study of 109 cases (1998-2003). *J Vet Intern Med.* 2009;23(3):514-519. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0288.x
21. Schenck PA, Chew DJ, Nagode LA, Rosol TJ. Disorders of calcium: Hypercalcemia and hypocalcemia. In: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. Vol 4. Elsevier Inc.; 2006:120-194. doi:10.1016/B0-72-163949-6/50009-6
22. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059
23. Matiz ORS, Santilli J, Anai LA, et al. Prognostic significance of Ki67 and its correlation with mitotic index in dogs with diffuse large B-cell lymphoma treated with 19-week CHOP-based protocol. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 2018;30(2):263-267. doi:10.1177/1040638717743280
24. Wolf-Ringwall A, Lopez L, Elmslie R, 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. *Vet Comp Oncol.* 2020;18(3):342-352. doi:10.1111/vco.12553
25. Kiupel M, Teske E, Bostock D. Prognostic Factors for Treated Canine Malignant Lymphoma. *Vet Pathol.* 1999;36(4):292-300.

26. Haythornthwaite B. What prognostic information does flow cytometry provide in canine B-cell lymphoma? *Veterinary Evidence*. 2022;7(1). doi:10.18849/ve.v7i1.381