

Rodolpho Junqueira Borduchi

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS COMO SUPORTE PARA O
TRATAMENTO DE CÃES COM LINFOMA

Araçatuba

2017

Rodolpho Junqueira Borduchi

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO SUPORTE PARA O TRATAMENTO DE CÃES COM LINFOMA

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientador: Prof^a Dr^a Flávia de Rezende Eugênio

Araçatuba

2017

ENCAMINHAMENTO

“Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que o Conselho de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis às bancas examinadoras do mesmo”

Rodolpho Junqueira Borduchi

Prof^a. Adjunto Flávia de Rezende Eugênio

ARAÇATUBA

Junho de 2017

Sumário

1. Resumo5

2. Introdução7

3. Materiais e Métodos10

4. Resultados e Discussão10

5. Conclusão15

6. Referências16

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO SUPORTE PARA O TRATAMENTO DE CÃES COM LINFOMA

Rodolpho Junqueira Borduchi

RESUMO

O linfoma é a neoplasia maligna hematopoiética de rápida evolução que mais comumente afeta cães. Devido ao fato de que essa doença é (ou irá se tornar) neoplasias sistêmicas, o pilar do tratamento para esses animais é a quimioterapia. Porém, um fator limitante dos antineoplásicos é a sua mielotoxicidade, especialmente a neutropenia. O transplante de medula óssea é uma opção promissora para reverter esse fator, possuindo a capacidade de reconstituir o sistema o hematopoiético de um receptor irradiado. O objetivo desta revisão sistemática é a abordagem do transplante de células tronco hematopoiéticas em cães com linfoma, como uma nova possibilidade de suporte para o tratamento desses animais. Foram encontrados 30 artigos e um livro texto, e selecionados para esta revisão 8 artigos. A partir deles pode-se concluir que o transplante de células tronco é efetivo em reverter a mielossupressão ocasionada pela irradiação total do corpo ou quimioterapia, seja ele advindo da medula óssea ou de sangue periférico.

Palavras-chave: Cães. Linfoma. Células tronco. Transplante.

TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS AS SUPPORT FOR THE TREATMENT OF DOGS WITH LYMPHOMA

Rodolpho Junqueira Borduchi

SUMMARY

Lymphoma is the rapidly evolving hematopoietic malignancy that most commonly affects dogs. Because this disease is or will behave as systemic neoplasia, the pillar of treatment for these animals is chemotherapy. However, a limiting factor for antineoplastic agents is their myelotoxicity, especially neutropenia. Bone marrow transplantation is a promising option to reverse this factor, having the capacity to reconstitute the hematopoietic system of an irradiated receptor. The objective of this systematic review is the approach of transplantation of hematopoietic stem cells in dogs with lymphoma as a new possibility of support for the treatment of these animals. We found 30 articles and one textbook, and selected for this review eight scientific papers. From them, it can be concluded that stem cell transplantation is effective in reversing myelosuppression caused by total body irradiation or chemotherapy, whether it is from the bone marrow or peripheral blood.

Keywords: Dogs. Lymphoma. Stem cells. Transplantation.

Introdução

O linfoma é a neoplasia maligna hematopoiética de rápida evolução que mais comumente afeta cães (Silva et al., 2010), o que, certamente contribui para o fato de que é o tumor mais tratado nessa espécie (Cápua et al., 2011). Segundo Silva et al., (2010) afeta primariamente os linfonodos ou outros órgãos linfoides sólidos como fígado e baço. Para Couto et al., (2010) a etiologia do linfoma é multifatorial, já que nenhum agente etiológico foi identificado, mas é evidente a presença de um componente genético, pois a neoplasia é altamente prevalente em certas raças e descendentes de uma mesma linhagem sanguínea. Cardoso et al., (2003) relatam que as maiores prevalências do linfoma ocorreram em cães SRD, além de os machos serem mais acometidos. A idade de maior desenvolvimento da doença segundo Couto et al., (2010) está entre seis e doze anos.

O linfoma pode ser classificado conforme o seu sítio anatômico, sendo que nesse sistema é dividido em multicêntrico, alimentar, mediastinal e extranodal. A forma multicêntrica é a mais prevalente (cerca de 80%) (Couto et al., 2010). De acordo com Cardoso et al., (2003), quanto ao aspecto de morfologia celular, os linfomas podem ser classificados em linfocíticos (bem diferenciados), mistos (diferenciação intermediária) e linfoblásticos (pouco diferenciados). Em humanos, o linfoma deve ser classificado histologicamente em Hodgkin ou não-Hodgkin. Os do primeiro tipo são caracterizados pela presença de células de Hodgkin, identificadas pela presença de células linfoides com nucléolos eosinofílicos exuberantes (Machado et al., 2004). Segundo Araújo et al., (2008), os linfomas de Não-Hodgkin constituem um grupo diverso de doenças (linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, o linfoma folicular pouco diferenciado, o linfoma de células do manto, o linfoma de células T periférico, o linfoma de grandes células anaplásico e o linfoma de Burkitt), e suas características vão depender do sítio primário acometido. Os cães podem desenvolver linfoma multicêntrico altamente agressivo, sendo comparado a linfoma Não-Hodgkin em humanos. Linfomas do tipo Hodgkin são raros em caninos, tendo apenas um relato no Japão (Marconato et al., 2013; Maeda et al., 1993). Quanto à classificação imunomorfológica, são divididos em linfoma de células T ou B, com base na origem das células tumorais (Cardoso et al., 2003). Sabe-se ainda, segundo Ponce et al., (2004), que cães com tumores derivados de células T têm prognóstico reservado.

Os sinais clínicos do linfoma canino são diversos, dependendo de sua localização e da extensão da neoplasia (Cápua et al., 2011). Na maior parte dos casos, os sintomas são limitados a linfadenopatia regional ou generalizada, sem muitas repercussões clínicas, tendo uma leve inapetência e perda de peso. Já os animais com doença sistêmica evidente, a inapetência moderada a profunda, perda de peso, letargia e vômito estão normalmente presentes. Outros sinais incluem, dependendo de seu lugar no organismo, poliúria e polidipsia, diarreia, efusões torácicas e/ou abdominais (Vail et al., 2009; Couto et al., 2010). As alterações hematológicas encontradas são igualmente variadas, sendo a anemia a alteração hematológica mais comum nesses pacientes (Cápua et al., 2011), mas eles também podem cursar com leucocitose por neutrofilia e monocitose, além da trombocitopenia. A linfocitose não é comum nesses pacientes, e ainda, se presente, é baixa. Para o diagnóstico, é interessante considerar os sinais clínicos e os achados de exame físico e laboratorial, contudo, para instituir o tratamento deve-se confirmar o diagnóstico citológico, histopatológico ou molecularmente (Couto et al., 2010).

Após estabelecimento do diagnóstico, deve-se discutir com o proprietário o prognóstico e as opções terapêuticas para o animal. Devido ao fato de que linfomas são (ou irão se tornar) neoplasias sistêmicas, o pilar do tratamento para esses animais é a quimioterapia (Couto et al., 2010). Segundo Cápua et al., (2011) a indução da remissão completa ocorre em cerca de 60 a 90% dos cães com a quimioterapia convencional, dando uma sobrevida de seis a 12 meses. Os autores afirmam que o protocolo com a capacidade de promover a mais longa remissão e tempo de sobrevivência é o de Madison-Wisconsin, que é composto por L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina. O TMO é uma opção promissora para reverter o fator limitante da quimioterapia, a mielotoxicidade. Esse fator obriga o veterinário reduzir as doses dos fármacos e prolongar o intervalo entre os ciclos quimioterápicos (Silva et al., 2010). A neutropenia é a mais frequente e mais grave das citopenias ocasionadas pela quimioterapia, sendo a ciclofosfamida o antineoplásico de maior mielotoxicidade utilizado no tratamento do linfoma (Lanore & Delprat et al., 2004).

Nakage et al., (2006) caracterizaram o TCTH como uma injeção intravenosa de progenitores hematopoiéticos que se desenvolvem em microambientes

especializados, nos quais se diferenciam, proliferam e amadurecem. As CTH podem ser definidas como células pluripotentes que dão origem a todas as células heterogêneas funcionais do sangue, possuindo a capacidade de reconstituir o sistema hematopoiético de um receptor irradiado, sendo que estas podem ser identificadas com o auxílio de um anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno de superfície CD 34 (Gasper et al., 2000; Nakage et al., 2006). Ainda segundo Gasper et al., (2000), o TCTH pode ser oriundo de medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical. Existem dois tipos de TCTH, o alogênico e o autólogo. O primeiro é aquele relativo a um receptor da mesma espécie, mas geneticamente diferente do doador (Benjamin et al. 1995). Já o transplante autólogo se refere a retirada temporária de CTH do receptor, seguida pela mielossupressão, feita pela quimioterapia ou radioterapia, e logo após, a reinfusão das CTH (Gasper et al., 2000). O transplante alogênico pode carrear antígenos para o receptor, tendo a possibilidade de desencadear a doença do enxerto contra o hospedeiro. Já o transplante autólogo não conduz a essa doença, estando relacionado a uma menor mortalidade decorrente do tratamento quando comparado ao alogênico (Saruta et al., 2017). Existe ainda um fator coadjuvante ao TCTH, que reduz os efeitos deletérios imunossupressores pré-transplante, que é o fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) (Cápua et al., 2010). Estes são glicoproteínas que estimulam a proliferação celular, diferenciação e comprometimento pela ligação a receptores específicos nas células hematopoiéticas. O G-CSF é específico, exercendo os seus efeitos principalmente sobre as linhagens de neutrófilos (Lane et al., 2012). Contudo, segundo Cápua et al., (2010), o uso dessa citocina pode reduzir os valores dos megacariócitos e plaquetas de cães, provavelmente por induzir uma hiperagregação plaquetária.

Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática é identificar e analisar publicações em periódicos nacionais e internacionais, na área de clínica de pequenos animais e oncologia, que abordem o transplante de células tronco hematopoiéticas em cães com linfoma, como uma nova possibilidade de suporte para o tratamento desses animais.

O presente trabalho trata de uma revisão de literatura sistemática, onde o objetivo é realizar uma avaliação dos efeitos do transplante de células tronco hematopoiéticas como suporte para o tratamento de cães com linfoma.

Materiais e métodos

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de fevereiro a maio de 2017 e utilizou como fonte de pesquisa os seguintes bancos de dados: Pub Med, periódico capes, Google Acadêmico e livros da biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Campus de Araçatuba-UNESP.

O estudo teve como principais questionamentos: “O transplante de medula óssea é capaz de reverter a mielossupressão causada pela quimioterapia? Quais principais vantagens e complicações desta terapia?” Essas perguntas geraram a seguinte estratégia de busca nos bancos de dados: “Canine lymphoma AND Canine lymphoma bone marrow transplantation AND Canine lymphoma hematopoietic cell transplantation”.

Por estratégia de busca, levantou-se trinta artigos. E, a partir da leitura dos resumos dos artigos e análise do conteúdo dos livros-textos, foram selecionados oito trabalhos, uma vez que discorriam sobre o transplante de células tronco em cães, os benefícios e os malefícios para o paciente, e as perspectivas para novos estudos que abrangessem esse tema. Os artigos selecionados foram publicados entre 1969 e 2014.

Para complementar as informações nessa revisão sistemática, dez referências foram somadas por abrangerem sua prática na medicina humana, além de aspectos relacionados a doença como patologia e tratamentos.

Resultados e Discussão

Appelbaum et al., (1986) decidiram investigar a eficiência do transplante de células-tronco de sangue periférico, já que alguns animais podem estar impossibilitados de realizarem a coleta de medula óssea. Doze cães suspeitos de terem linfoma foram encaminhados por veterinários, e em seguida foram realizadas biópsias de linfonodos para conclusão do diagnóstico. Após, os pacientes foram tratados com um protocolo quimioterápico para induzir a remissão da doença. A

remissão completa foi definida como ausência de nódulos linfáticos periféricos palpáveis alargados ou organomegalia abdominal e desaparecimento de células malignas do sangue periférico. As células mononucleares de sangue periférico foram colhidas e os animais foram submetidos a ITC. Dentro de quatro horas após a ITC, aproximadamente 50% das células tronco colhidas foram descongeladas e administradas, sendo que as restantes foram infundidas na manhã seguinte. Dos 12 animais incluídos neste estudo, 1 (8%) veio a óbito antes do transplante, 3 (25%) morreram de complicações relacionadas ao enxerto de células tronco (2 com pneumonia e 1 com hemorragia entérica). 5 animais (42%) tiveram recidivas 42, 102, 105, 169 e 240 dias após o transplante. Três cães (25%) permanecem vivos com remissão da doença nos dias 334, 631 e 727 do transplante. Segundo ele, o nadir (termo utilizado para designar o número mais baixo de células sanguíneas após uma terapia citotóxica) dos neutrófilos não foi estatisticamente diferente do nadir neutrofílico de cães que sofreram o TMO. Os autores chegaram a conclusão que o TCTH pode oferecer uma alternativa realista ao transplante de medula óssea autólogo em pacientes com linfoma maligno para os quais a medula autóloga não está disponível. Em humanos, os transplantes de células tronco de sangue periférico substituíram amplamente o de medula óssea como a fonte de células em transplante autólogo devido à recuperação mais rápida de neutrófilos e plaquetas e reconstituição imunológica mais eficiente (Arai et al., 2003).

Em um trabalho realizado na USC, Escobar et al (2012) avaliaram as alterações hematológicas após ITC e TCTH em 10 cães com linfoma. Sete a 10 dias antes de serem admitidos no setor de transplantes de medula da USC, os animais receberam 500 mg/m² de ciclofosfamida. No sexto dia foi realizada a coleta de células mononucleares de sangue periférico, e um dia depois os cães receberam 5 Gy de ITC. Realizaram contagens de células sanguíneas completas e diárias, além de contagem diferencial com 100 células. Constataram que todas as células sanguíneas, com exceção das hemácias, sofreram uma toxicidade de quarto grau. As contagens de plaquetas diminuíram progressivamente após ITC, sendo que no dia 20 pós TCTH, cerca de 60% dos pacientes tinham contagem de plaquetas abaixo de 2000/ml. Por outro lado, todos os cães tinham ≥ 500 neutrófilos/ml no dia 12 pós TCTH. Os autores afirmam que o TCTH foi bem sucedido, sendo que todos os cães estavam normais no momento em que receberam alta. Warry et al., (2014)

também encontraram toxicidade de grau 4 em seu projeto com transplante de células hematopoiéticas CD34 + de sangue periférico (PBHCT) em cães com linfoma, sendo que a neutropenia de quarto grau (< 500 neutrófilos/ml) durou de 3 a 11 dias, enquanto que a trombocitopenia de grau 4 ($< 25 \times 10^3/\mu\text{L}$) persistiu de 0-21 dias.

Em 2006, Frimberger et al., realizaram um projeto com 28 cães com linfoma que foram tratados com um protocolo de quimioterapia de 12 semanas com 5 fármacos concluindo com doses elevadas de ciclofosfamida suportadas por transplantes de medula óssea autólogo. Os animais foram divididos em 3 grupos, sendo que respectivamente dos grupos 1 ao 3 receberam 300, 400 e 500 mg/m² de ciclofosfamida. A toxicidade foi comum e considerada leve nos 3 grupos. Encontraram um nadir plaquetário médio de 128.000 células/mL e ocorreu 7-12 dias após ADC. A neutropenia teve seu nadir em uma mediana de 396 células/mL acontecendo 8-10 dias após ADC, sendo que essa neutropenia durou cerca de 7 dias. Além disso, constataram que as taxas de remissão da doença e de sobrevivência dos animais foram maiores no grupo 3, e atribuíram isso a uma maior dose do quimioterápico. Escobar et al., (2012) constataram um nadir trombocitário nos dias 9 ou 10, em cerca de 4450 células/ml. Enquanto o nadir neutrofílico ocorreu no dia 5, onde 9 em cada 10 cães (90%) tinham 0 células/ml e um cão tinha 10 células/ml. Axiac et al., (2006) obtiveram um nadir médio de plaquetas de 105.000 células/ml na 5ª semana, sendo que dois cães morreram devido a trombocitopenia severa.

Appelbaum et al., (1985) estudaram 95 cães com linfoma maligno que receberam irradiação total do corpo seguida de transplante de medula óssea. O objetivo dos autores era tentar definir o impacto da contaminação medular sobre a taxa de recidiva após TMO. Os 95 animais foram divididos em 6 grupos. Os animais dos grupos 1 e 4 (38 cães) foram tratados de maneira idêntica (uma dose de 8,4 Gy administrados a 4cGy / min), mas com 3 anos de diferença. Eles apresentaram taxas idênticas de morte precoce, morte por complicações posteriores de transplante, recaída e sobrevida a longo prazo, sendo esta última de 20%. Já os cães do grupo 2 foram tratados com uma dose maior de ITC (13,5 Gy administrados a 4 cGy / min), mas infelizmente os efeitos não foram os desejáveis, tendo um aumento na taxa de mortalidade antes e após o TMO, sem diminuir as taxas de recidiva. Os animais do

grupo 3 receberam a mesma dose de radiação dos pacientes do grupo 2, mas a metade da taxa de exposição, isto é, 2 cGy / min, no intuito de ver se uma dose mais elevada teria efeito menos letal, porém os resultados foram os mesmos do segundo grupo. No grupo 5, os cães obtiveram o mesmo tratamento que os dos grupos 1 e 4, mas receberam medula alogênica de doadores saudáveis não relacionados e imunossupressão pós-transplante. Por fim, os animais do grupo 6 foram tratados com o mesmo protocolo do grupo 5, mas substituindo a medula alogênica por medula autóloga. Contudo, estes dois grupos obtiveram taxas de mortalidade precoce elevadas, impossibilitando responder se a recaída após o transplante autólogo é devida principalmente ao tumor residual no cão após o ITC ou devido à reinoculação com tumor contido na remissão autóloga. Apesar de os motivos dessa toxicidade não serem claros, os autores associaram os óbitos a septicemia bacteriana ou pneumonia, e acreditam que foram os efeitos mielossupressores do metotrexato e imunossupressores da ciclosporina que contribuíram para piores resultados. Já na medicina humana, Huang et al., (2017) realizaram um estudo retrospectivo de 67 pacientes humanos com linfoma de células T submetidos a TCTH autólogas (n=43) e TCTH alogênicas (n=24), e, apesar do reduzido número de pacientes estudados, a taxa de sobrevivência livre de progressão da doença foi superior nos pacientes submetidos a TCTH alogênicos. Logo, os autores decidiram favorecer o TCTH alogênico para pacientes com linfoma de células T.

Pelo fato de um dos fatores limitantes do uso de drogas citostáticas, como a ciclofosfamida, ser sua toxicidade hematopoiética, Epstein et al., (1969) realizaram um estudo com 24 cães que receberam uma dose de 100 mg/kg de ciclofosfamida. Dez destes animais receberam apenas a ciclofosfamida, não tendo o suporte de TMO e morreram 14 dias após com hipoplasia profunda da medula. Outros 10 receberam o suporte de TMO 24 horas após a administração da ciclofosfamida, e destes, 8 apresentaram recuperação hematopoiética rapidamente e sobreviveram. E ainda, de outros 4 cães, 2 receberam TMO 4 horas após a ciclofosfamida e 2 foram administrados medula 8 horas após o fármaco, sendo que todos vieram a óbito 8 dias, sem recuperação da medula. Assim, concluíram que o TMO autólogo infundido 24 horas após doses, consideradas letais de ciclofosfamida, foram efetivos na recuperação hematopoiética. Frimberger et al., (2006) mostraram que a toxicidade quimioterápica máxima tolerada por cães com o suporte de transplante autólogo de

medula óssea é de 2,5 vezes a dose padrão de ciclofosfamida. Segundo os autores a mielossupressão foi a toxicidade limitante da dose neste estudo, especificamente a neutropenia.

Em um estudo realizado por Silva et al., (2010), investigou-se a ação do G-CSF sobre o número de plaquetas e de megacariócitos em cães com linfoma submetidos à quimioterapia mielossupressora e ao transplante autólogo de medula óssea. Os animais foram divididos em 2 grupos. O primeiro foi o grupo controle, composto por 5 animais saudáveis que receberam 5 µg/kg/dia de G-CSF por quatro dias. O segundo grupo era composto por 5 cães com linfoma tratados com o protocolo de Madison-Wisconsin e transplante autólogo de medula óssea. A administração de 5 µg/kg/dia do G-CSF (Filgrastine®) por via subcutânea foi realizada nos cães dos grupos 1 e 2 por 4 dias, sendo iniciado no quinto dia pós TMO nos cães do segundo grupo. A contagem plaquetária e de megacariócitos foi realizada antes do TMO, antes e após a aplicação do G-CSF. Os autores concluíram que a administração do G-CSF pode diminuir os valores megacariocíticos e plaquetários, mas afirma que a quimioterapia e a toxicidade hematológica da ciclofosfamida contribuíram para que os cães ficassem trombocitopênicos. Lane et al., (2012) estudaram o uso de G-CSF antes do transplante autólogo de medula óssea em cães com linfoma, observando um aumento significativo do número médio de neutrófilos circulantes após a administração de G-CSF, revelando ser seguro e eficaz seu uso. Lothrop et al., (1988) também testaram o uso de G-CSF em cães com hematopoiese cíclica e em cães saudáveis (grupo controle), onde encontraram uma leucocitose devido a um aumento em 10 vezes do número de neutrófilos circulantes. Cápuia et al., (2009) relataram o transplante de medula óssea em uma Rottweiler, de 3 anos, com linfoma maligno de V grau. O animal foi submetido ao protocolo quimioterápico de Madison-Wisconsin por 12 semanas, e após foi realizado o TMO, associada com G-CSF. A neutropenia decorrente da ciclofosfamida foi revertida com a administração G-CSF, que foi capaz de acelerar a reconstituição sanguínea. Até o momento da publicação do artigo o animal estava com remissão completa da doença 360 dias pós-transplante.

Kim et al., (2016) demonstraram que em humanos o transplante de células-tronco autólogas no tratamento de LCB era o responsável pelo aumento precoce da contagem de linfócitos sanguíneos. Da mesma forma, Maura et al., (2017) relataram

que o mau prognóstico de pacientes com linfoma de células B pode ser superado com altas doses de quimioterapia seguida de TMO. Willcox et al., (2012) testaram a eficiência do PBHCT em cães com LCB. Trataram com doses elevadas de ciclofosfamida e fator estimulante de colônias 24 cães de clientes com diagnóstico de LCB. Em seguida as células mononucleares de sangue periférico foram colhidas e após irradiação total do corpo foram infundidas. Na maior parte dos casos, o PBHCT levou à reconstituição sanguínea completa, sendo uma opção viável para o tratamento de cães com LCB.

Sendo o TMO uma opção de tratamento viável para cães com linfoma de células B, Warry et al., (2014) decidiram investigar a eficiência deste tratamento para os LCT. Selecionando quinze cães pertencentes a clientes com diagnóstico de LCT de alto grau, realizaram um tratamento com altas doses de ciclofosfamida e rhG-CSF, e analisaram as células sanguíneas mononucleares. A mediana do intervalo livre de doença e a sobrevida global dos 13 cães transplantados na primeira remissão do tempo de PBHCT foram 184 e 240 dias respectivamente. Em humanos, Saruta et al., (2017) analisaram 5 pacientes com LCT que receberam TCTH, e embora houvesse 2 mortes, os resultados foram considerados satisfatórios. Oka et al., (2016) que estudaram 11 pacientes com LCT avançado, chegaram a conclusão que o TCTH é uma opção terapêutica a ser considerada, principalmente em pacientes com menos de 45 anos de idade, que responderam melhor ao tratamento.

Conclusão

Os conhecimentos em relação ao transplante de células-tronco carece, em alguns pontos, de estudos e elucidações. Observa-se uma dificuldade em afirmar quais pacientes seriam mais indicados de se beneficiarem com tal método. Além disso, seu uso está restrito praticamente aos transplantes autólogos, deixando a possibilidade (não comprovada) de células neoplásicas provocarem recidivas da doença. Porém, a partir deles, pode-se inferir que o transplante de células-tronco é efetivo em reverter a mielossupressão ocasionada pela irradiação total do corpo ou quimioterapia, seja ele advindo da medula óssea ou de sangue periférico.

Referências

- APPELBAUM, F.R.; DEEG,H.J.; STORB, R, GRAHAM TC, CHARRIER K, BENSINGER W. et al. Cure of malignant lymphoma in dogs with peripheral blood stem cell transplantation. *Transplantation* 1986;42:19–22.
- APPELBAUM, F.R.; DEEG,H.J.; STORB, R. et al. Marrow transplant studies in dogs with malignant lymphoma. *Transplantation*. 1985;39:499–504.
- ARAI, S. Hematopoietic stem cell transplantation: bone marrow vs. mobilized peripheral blood. *Archives of Medical Research*, Chicago, v. 34, 21 July. 2003.
- ARAÚJO, L. H. L. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau – Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio De Janeiro, 54(2): 175-183, 2008.
- CÁPUA, M.L.B. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*. Santa Maria, v.41, n.7, p.1245-1251, 2011.
- CÁPUA, M.L.B. Tratamento do linfoma canino com poliquimioterapia seguida ou não por transplante autólogo de medula óssea. 2009. 111p. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.
- CÁPUA, M.L.B; COLETA, F.E.D.; MIOTO, M.R.; CALAZANS, S.G.; GODOY, A.V.; NAKAGE, A.P.M.; LISBÃO, C.B.S.; DALECK, C.R.; SANTANA, A.E. Autologous bone marrow transplantation in a dog with lymphoma: a clinical study. *Ciência Rural*. Santa Maria, v.39, n.3, 2009.
- CARDOSO, M.J.L., MACHADO, L.H.A., ROCHA, N.S., MOUTINHO, F.Q., CIAMPOLINI, P. Linfoma canino: revisão de 54 casos. *Bioscience Journal*. Uberlândia, v.19, n.3, p.131-142, 2003.
- COUTO, C. Guillermo. Linfoma no cão e no gato. In: Nelson & Couto, 4ª edição. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2010 cap. 79, 1176-1188.
- EPSTEIN, R.B.; STORB, R.; CLIFT, R.A.; THOMAS, E.D. Autologous bone marrow grafts in dogs treated whit lethal doses of cyclophosphamide. *Cancer Research*. Washington, n.29, p.1072-1075, 196.

ESCOBAR, C., GRINDEM, C., NEEL, J.A., SUTER, E. Hematologic Changes After Total Body Irradiation and Autologous Transplantation of Hematopoietic Peripheral Blood Progenitor Cells in Dogs With Lymphoma. *Vet Pathol* published online 13 June 2012.

FRIMBERGER, A.E., MOORE, A.S., RASSNICK, K.M., COTTER, S.M., O'SULLIVAN, J.L., QUESENBERRY, P.J. A combination chemotherapy protocol with high dose intensification and autologous transplant (VELCAPHD) for canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 355 - 364, 2006.

GASPER, P.W.; THRALL, M.A. Hematopoietic stem cell transplantation. In: FELDMAN, B.F et al. (Eds.), *Schalm's veterinary hematology*. Blackwell Publishing Ltd 2000. p.97-101.

HUANG, H. Outcome of allogeneic and autologous hematopoietic cell transplant for high-risk Peripheral T-cell Lymphomas (PTCLs): A retrospective analysis from a Chinese center. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, New York. Apr. 2017. <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.bbmt.2017.04.021>.

KIM, Y. Clinical impact of early recovery of peripheral blood absolute lymphocyte count after frontline autologous stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Oncology*, Seoul, Jun. 2016.

Lane, A. E. Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor prior to autologous bone marrow transplantation in dogs with lymphoma. *Perth Veterinary Oncology*, California, Vol 73, No. 6, June 2012.

LANORE, D. & DELPRAT, C. *Quimioterapia Anticancerígena*. 1ed. São Paulo: Roca, 2004. 228p.

LOTHROP, C. D. Correction of Canine Cyclic Hematopoiesis With Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Blood*, Vol 72, No 4, p. 1324-1328, 1988.

MACHADO, M., CORREIA, A., MENEZES, F., RAVARA, L.P. Linfoma de Hodgkin: conceitos atuais. *Medicina Interna*. v. 11, n.4, p.207-215, 2004.

MAEDA, H., OZAKI, K., HONAGA, S., NARAMA, I. Hodgkin's-like lymphoma in a dog. *Journal of Veterinary medicine Series A, Osaka*, v.40, p.200–204, 1993.

MARCONATO, L. et al. Assessment of bone marrow infiltration diagnosed by flow cytometry in canine large B cell lymphoma: Prognostic significance and proposal of a cut-off value. *The Veterinary Journal* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.003>

MAURA, F. High Dose Chemotherapy with Autograft in First Relapse May Overcome the Poor Prognosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients with MYC/BCL2 Co-Expression. *Blood Cancer Journal*. 6, e491; doi: 10.1038/bcj. 2016.99; published online 4 November 2016.

NAKAGE, A.P.M. & SANTANA, A.E. Células-tronco hematopoiética em cães. *Ciência Rural*. Santa Maria, v.36, n.1, p.325-329, 2006.

OKA, T. Hematopoietic stem cell transplantation for cutaneous T-cell lymphoma: Summary of 11 cases from two facilities in Japan and Brazil. *Journal of Dermatology*, Tokyo, 43: 638–642, Junho. 2016.

PONCE, F.; MAGNOL, J.P.; LEDIEU, D. et al. Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Vet J* 167:158-166, 2004.

SARUTA, H. Hematopoietic stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of dermatology*. Japan. 19 Fevereiro. 2017.

SILVA, A. L. M. Avaliação plaquetária de cães com linfoma submetidos à quimioterapia, transplante de medula óssea e fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF). *Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient*. Curitiba, v. 8, n. 3, p. 307-317. 2010.

WARRY, E. E. Autologous Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation in Dogs with T-Cell Lymphoma. *J Vet Intern Med*, North Carolina Stat, 28:529–537, 11 Dec. 2014.

WILLCOX J. L. Autologous Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation in Dogs with B-cell Lymphoma. *J Vet Intern Med*, North Carolina Stat, 26(5):1155 - 63, Aug. 2012.

