

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

MEDICINA INTEGRATIVA NO TRATAMENTO DE LINFOMA CANINO

**Gabriela Bettiol
Acadêmica da Faculdade de Veterinária - UFRGS**

PORTO ALEGRE - RS

2011/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

MEDICINA INTEGRATIVA NO TRATAMENTO DE LINFOMA CANINO

Autora: Gabriela Bettiol

**Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof. Wanessa Beheregaray
Gianotti**

**Co-orientador: Med. Vet. Cristiane dos Reis
Ritter**

PORTO ALEGRE - RS

2011/2

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram durante esse período, em especial a minha família, que sempre me auxiliou e apoiou em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para que eu concluísse essa etapa.

Aos meus pais, grandes responsáveis por isso, pelo apoio durante toda a faculdade e pela possibilidade que me deram de dedicação total a ela. A minha mana Geise e meu cunhado Thi, por estarem sempre prontos a ajudar em qualquer ocasião.

Aos meus lindos amigos, colegas ou não, pelos tão alegres momentos que vivemos dentro e fora da faculdade. Nada teria a menor graça sem vocês.

Às minhas orientadoras, mestres e amigas Pati e Cris por todos os ensinamentos de veterinária e de vida. Ao meu novo mestre e amigo Edu, por ter transformado minha maneira de enxergar muitas coisas. A Wanessa, minha orientadora, pela constante disposição em ajudar e pelas sugestões neste trabalho.

Aos cães que fazem com que minha vida seja sempre mais alegre e valiosa: Toruh e Chilli. Esse é um amor puro e recíproco que não tem como ser mensurado.

“Deus enviou a Terra anjos em forma de animais para ensinar ao homem o significado de dedicação e fidelidade”. A cada dia que passo, essa frase se torna mais verídica, então agradeço a todos os animais que fazem com que essa profissão seja tão importante. Que cativam e agradecem com um olhar único.

EPÍGRAFE

*“Quanto menos capazes forem os seres de defender seus direitos,
maior é o nosso dever de defendê-los por eles.”*

*“Quando o homem aprender a respeitar até o menor ser da
criação, seja animal ou vegetal, ninguém precisará ensiná-lo a amar
seu semelhante.”*

Albert Schweitzer - Nobel da Paz de 1952

RESUMO

Os avanços da medicina veterinária estão possibilitando que os animais vivam por mais tempo. O envelhecimento e a convivência mais próxima com seus donos estão fazendo com que tenhamos cada vez mais casos de tumores em pequenos animais. Entre os tumores freqüentemente encontrados na rotina clínica está o linfoma. As terapias integrativas representam um grande potencial para a cura do câncer, que continua com sua busca incansável. Por meio das técnicas de Medicina Tradicional Chinesa e dietoterapia é possível melhorar a qualidade de vida de pacientes com linfoma, aliviando a dor e os efeitos colaterais decorrentes de terapias convencionais. A literatura apresenta vários relatos de cura de alguns tipos de tumores pelo uso da Medicina Tradicional Chinesa, uma medicina milenar, mas que ainda sofre preconceito da sociedade médica ocidental, uma vez que a padronização desses tratamentos é complicada pela interferência de fatores individuais de cada paciente.

Palavras-chave: câncer; linfoma; acupuntura; fitoterapia; dietoterapia

ABSTRACT

Advances in veterinary medicine are enabling the animals to live longer. The aging and living closer to their owners are causing more cases of tumors in small animals. Among the tumors most frequently found in the veterinary clinical routine is the lymphoma. The integrative therapies represent a great potential for curing cancer, which continues its cure restless. Through the techniques of Traditional Chinese Medicine and diet therapy can improve the life quality of patients with lymphoma, relieving pain and side effects caused by conventional therapies. The literature contains several reports of cure of some types of tumors through the use of Traditional Chinese Medicine, an ancient medicine, but that still suffers prejudice of Western medical society, because the standardization of these treatments is complicated by the interference of individual factors of each patient.

Key words: *cancer, lymphoma, acupuncture, phytotherapy, diet therapy.*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	8
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.	LINFOMA E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (MTC).....	18
3.1	Acupuntura.....	20
3.2	Fitoterapia Chinesa.....	26
3.3	Dietoterapia.....	28
4.	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

Os avanços da medicina veterinária, tanto no tratamento como no diagnóstico, estão possibilitando que os animais vivam por mais tempo (WITHROW, 2011). Além do envelhecimento da população outros fatores contribuem para que tenhamos cada vez mais casos de tumores em pequenos animais, sendo considerada a maior causa de morbidade e mortalidade em cães idosos (LESBER, 2000). Entre esses fatores podemos citar a alimentação através de rações comerciais com conservantes e corantes, a poluição ambiental a que estão sujeitos e o stress de uma vida presa e de seus donos. Num levantamento de 2000 necropsias no Reino Unido 45 % tiveram como causa *mortis* um câncer (BRONSON, 1982). Em estudo epidemiológico na FMVZ – USP referente aos anos de 2002 e 2003 mostrou que dos 3.620 casos novos de animais atendidos, 716 foram cães e gatos com neoplasias (663 cães e 53 gatos), correspondendo a 19,8 % dos casos (DAGLI, 2004).

O linfoma é o tumor hematopoiético mais freqüentemente diagnosticado em caninos (MILNER, 1996). É uma doença de aparecimento espontâneo, representando de 8,5 a 9% de todos os tumores caninos (RALLIS et al., 1992).

Os tratamentos convencionais para o câncer, tanto na medicina veterinária como na medicina humana, além de limitados, na maioria das vezes são extremamente tóxicos, provocando diversos efeitos colaterais (OGILVIE et al., 2000). A quimioterapia antineoplásica é a principal conduta terapêutica para os cães acometidos por linfoma, sendo os fármacos utilizados responsáveis por diferentes efeitos colaterais, como por exemplo, toxicidade hepática (BARGER et al., 2000), mielotoxicidade (HERNANDEZ, 1994), e toxicidade hematológica (GONÇALVES, 2010), além de afeitos adversos no sistema gastrointestinal, urinário e dermatológico (LANA, 2006).

A Medicina Complementar e Alternativa (MCA) é definida pelo Centro Nacional de Medicina Complementar e Alternativa dos Estados Unidos (NCCAM) como um conjunto de diversos sistemas, práticas e produtos médicos e de atenção à saúde que não se consideram atualmente parte da medicina convencional (GAETE, 2004). São exemplos de MCA o uso de ervas medicinais, os suplementos vitamínicos, as dietas especiais, a Medicina Tradicional Chinesa (MTC), a homeopatia, as técnicas de relaxamento terapêutico entre outros. Independente da existência ou não de sua comprovação científica, um fato é inquestionável: o uso de MCA em pacientes com câncer é muito elevado em qualquer sociedade (BALNEAVES, 2008). Um estudo com humanos nos EUA, no ano de 2002, demonstrou que 75% da população entrevistada (31.044 adultos) havia utilizado alguma terapia alternativa

neste ano (BARNES, 2002). Em outro estudo com 452 pessoas nos EUA, constatou-se que 83% tratou-se com alguma terapia não convencional (RICHARDSON, 2000).

Lana et al. (2006), em seu estudo com 244 animais, observou que 76% utilizaram terapias alternativas e que o uso dessas terapias durou, em média, 60 meses. Dentre os tratamentos, 46% foram indicados ou orientados por veterinários. Esse mesmo estudo demonstrou que a maioria (34%) estava em busca de melhor qualidade de vida para seus animais. Uma melhora na função imunológica ficou em segundo lugar com 22% das intenções, seguida pela redução da dor com 13%. A cura do câncer, a redução da toxicidade do tratamento e a melhora do apetite também foram citadas como objetivos na hora da escolha pela utilização de terapias alternativas.

Tendo em vista a alta procura por parte dos proprietários por terapias alternativas relacionada à baixa indicação por parte dos médicos veterinários, esse estudo tem o objetivo de revisar o uso de Medicina Complementar e Alternativa em pacientes caninos acometidos por linfoma, apresentando novas opções de tratamento segundo a Medicina Tradicional Chinesa, que pode ser utilizado como única terapia ou integrado ao tratamento convencional possibilitando melhor qualidade de vida a esses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Para a medicina ocidental, a neoplasia (do grego neo= novo + plasia = formação) consiste em uma população alterada de células que prolifera de uma maneira anômala e que se torna insensível a controles normais e à influência organizacional dos tecidos adjacentes.

O linfoma ou linfossarcoma é um tumor linfóide que se origina em órgão hematopoiético sólido, como linfonodo, baço ou fígado (COUTO, 1992). Nos caninos é o tumor hematopoiético mais frequentemente diagnosticado (MILNER, 1996) com prevalência anual de 24/100.000 (MOULTON, 1990). O aparecimento é espontâneo, representando de 8,5 a 9% de todos os tumores caninos (RALLIS et al., 1992).

Caracteriza-se por elevada agressividade e etiologia desconhecida, ao contrário do que ocorre em humanos, felinos, bovinos, roedores e aves, a relação com agentes virais não foi definitivamente demonstrada em caninos, apesar de relatos anteriores sobre a associação de retrovírus nas células tumorais (FOURNELL, 1997). Fatores ambientais têm sido investigados na tentativa de determinar a etiologia do linfoma canino, principalmente quando da exposição ao herbicida 2,4 ácido diclorofenoxiacético (2,4 D), utilizado em pastagens para controle de ervas daninhas. Estudo realizado em cães com linfoma expostos ao 2,4 D, utilizando-se a técnica de reação em cadeia pela polimerase (PCR), demonstrou que ocorreram mutações no oncogene celular *N-ras* (FOURNELL, 2002).

O linfoma afeta cães de todas as idades, predominantemente os de meia idade (6,3 a 7,7 anos), não havendo predileção relacionada ao sexo (MILNER, 1996), porém sabe-se que o risco para o aparecimento do linfoma aumenta em algumas raças, tais como: Scottish Terrier; Basset Hound; Airedale Terrier; Bulldog; Boxer; Golden Retriever, Poodle e Pastor Alemão (MELLANBY, 2002). Raças de pequeno porte como Dachshund, Lulu da Pomerânia e Poodle miniatura têm menor risco (CROW, 1992).

As várias classificações propostas para o linfoma humano são utilizadas também para cães, embora não rotineiramente. Dentre elas, destacam-se a de Rapaport e a de Lukes-Collins (WILCOCK, 1989). Nos humanos, o primeiro passo está em diferenciar entre linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin (RAPAPORT, 1990). A doença de Hodgkin é diagnosticada pela presença da célula de Reed-Sternberg, que é multinucleada, às vezes apresentando núcleo com imagem em espelho, sendo que cada núcleo possui um nucléolo gigante (BAIN, 1995). Porém, essa forma ainda é insuficientemente descrita em cães (MAEDA et al., 1993).

Uma classificação de linfoma bastante utilizada em medicina veterinária é baseada na localização das massas tumorais seguindo a classificação anatômica proposta pela

Organização Mundial de Saúde (OMS), isto é: multicêntrico, alimentar, mediastínico e misto (MOULTON, 1990).

A forma multicêntrica, caracterizada por linfadenomegalia generalizada, é a mais comum em cães. Madwell et al. (1987) estudou 144 casos e verificou que 84% dos casos eram multicêntricos, 6,9% alimentares, 5,0% mediastínicos, sendo as formas mistas as de menores freqüências. Em um outro estudo realizado por Sequeira et al. (1999) em Botucatu foi demonstrado um percentual de 91,2% da forma multicêntrica, 5,9% mediastínica e 2,9% alimentar.

O sinal clínico mais comumente observado na forma multicêntrica é a linfadenopatia indolor, podendo haver comprometimento de linfonodos superficiais e viscerais, além de envolvimento variável do baço, do fígado e de outros órgãos. Anorexia, caquexia, desidratação, ascite, palidez das mucosas e icterícia podem ser vistas (WILCOCK, 1989). O linfoma hepático corresponde a 63% dos tumores metastáticos do fígado e induz uma elevação de leve à moderada da atividade sérica da alanina aminotransferase (ALT) em 46-70% dos casos (FIGHERA, 2000). Quando o linfoma acomete o fígado, pode ocorrer icterícia pela hiperbilirrubinemia indireta e ascite pela hipoproteinemia (WILCOCK, 1989).

Muitas vezes, animais com a forma multicêntrica apresentam massas tumorais nos pulmões e coração (HAWKINS et al., 1992). Quando acomete os pulmões, a neoplasia aparece nas radiografias como uma área de densidade nodular mal definida, com padrão alveolar irregular, raramente como uma lesão única. Sendo assim, o diagnóstico radiográfico é difícil de ser feito, a não ser que a lesão esteja associada à linfadenopatia hilar, mediastínica ou esternal (ACKERMAN, 1980). Quando ocorre infiltração do miocárdio, os sinais se assemelham a várias afecções que induzem insuficiência cardíaca (VAN VLEET et al., 1998).

Poucas entidades clínicas causam linfadenopatia generalizada a ponto de serem confundidas com linfoma multicêntrico, mas os diagnósticos diferenciais devem incluir histoplasmoze, blastomicose, erliquiose, brucelose, mieloma múltiplo, leucemia linfóide e lúpus eritematoso sistêmico (GREENE, 1996).

O linfoma alimentar e mediastínico determinam sinais inespecíficos no paciente, dificultando um correto diagnóstico da doença. O linfoma alimentar caracteriza-se pela presença da neoplasia no trato gastrointestinal e/ou nos linfonodos mesentéricos (WELLMAN, 1996). Acomete o tecido linfóide associado ao intestino, constituindo-se na segunda neoplasia mais comum de intestino em cães (10% das neoplasias intestinais) perdendo apenas para o adenocarcinoma (FIGHERA, 2000).

A forma mediastínica envolve o timo (forma tímica) e/ou os linfonodos mediastinais anteriores e posteriores, caracterizando-se pelo aparecimento agudo de dispnéia, taquipnéia, tosse, regurgitação, anorexia, caquexia e letargia (BAUER, 1992). Os achados físicos incluem cianose, deslocamento dos ruídos cardíacos dorsocaudalmente, ausência de ruídos broncovesiculares e som maciço na percussão torácica (COUTO, 1992). Pode ainda ocorrer hemotórax com grande número de células linfóides vacuolizadas e quilotórax (FIGHERA, 2000).

Muitas vezes, na forma mediastínica, ocorre a chamada síndrome da veia cava, que se caracteriza por edema e tumefação simétrica da cabeça, pescoço e membros torácicos (BAUER, 1992). Este fenômeno está relacionado à hipertensão venosa e estase linfática, podendo também ocorrer nos membros pélvicos de animais com a forma multicêntrica (FIGHERA, 2000). A forma tímica é rara em caninos e deve ser diferenciada de timoma, carcinoma pulmonar hilar e adenocarcinoma ectópico da tireóide (BAUER, 1992).

O linfoma misto corresponde à uma neoplasia extra-nodal que pode afetar qualquer tecido corpóreo, com várias manifestações clínicas (COUTO, 1992). Quando acomete o olho causa uveíte, glaucoma e hifema, já quando ocorre no cérebro pode levar à convulsão (SLATTER, 1992). Na pele, o linfoma pode ser de linfócitos B ou T. Quando derivado de linfócitos T, ocorre como micose fungóide, síndrome de Sézari e reticulose pagetóide (WILKINSON et al., 1996). Na cavidade nasal, o linfossarcoma é a afecção neoplásica mais comum, juntamente com carcinomas e com o tumor venéreo transmissível, induzindo sinais clínicos como dispnéia, epistaxe e corrimento nasal (BEDFORD, 1992). O linfoma renal em cães ocorre com uma prevalência bem menor do que em gatos e leva à hematúria de origem renal, renomegalia e insuficiência renal quando o processo é bilateral (KRUGER et al., 1995).

Outro aspecto a ser considerado, é o fato de o linfoma multicêntrico poder infiltrar em qualquer parte do organismo, mimetizando algumas vezes outra forma anatômica. Além destes aspectos, observa-se que diferenças ambientais e o tipo de alimento podem interferir na sua apresentação (VONDERHAAR, 1998).

Dentro da classificação anatômica proposta pela Organização Mundial da Saúde, há o estadiamento clínico que compreende a extensão da doença em outros órgãos, presença de síndromes paraneoplásicas e sinais clínicos (MOURA, 1999). Este estadiamento auxilia na determinação do prognóstico do animal com linfoma, variando o grau de I a V. A maioria dos animais apresenta-se com grau III ou IV da doença quando da avaliação clínica (MILNER,

1996), que refere uma maior facilidade em diagnosticar os estádios avançados já que são mais facilmente percebidos pelos proprietários (TESKE, 1994).

Animais que se apresentam com linfoma grau I têm envolvimento limitado a um único linfonodo ou ao tecido linfóide de um único órgão (excetuando-se a medula óssea). O grau II de linfoma canino já afetou vários linfonodos regionais com ou sem envolvimento das tonsilas. Um envolvimento generalizado dos linfonodos é visto no linfoma grau III. O fígado e/ou o baço afetados, com ou sem envolvimento generalizado dos linfonodos é característica de um linfoma grau IV. Quando há envolvimento do sangue, da medula óssea e/ou de outros órgãos já se trata de um linfoma grau V (GRAY et al., 1984).

A distinção entre linfoma e leucemia linfóide é, muitas vezes, difícil, ou até mesmo impossível em alguns casos. Quando há infiltração da medula óssea, a aparência é indistinguível nas duas condições, já que não se pode saber se a proliferação iniciou nesse local ou apenas metastatizou para ele (RAPAPORT, 1990).

A síndrome paraneoplásica refere-se a um conjunto de sinais e sintomas que antecedem ou que ocorrem concomitantes a presença de um câncer no organismo e que não são relacionados diretamente com invasão, obstrução ou efeitos metastáticos do tumor. A hipercalcemia é uma das síndromes paraneoplásicas mais bem descritas em medicina veterinária, sendo atribuída à liberação de fatores de reabsorção óssea, como o fator ativador de osteoclastos, por parte de linfócitos neoplásicos (COUTO, 1992). Essas proteínas estimulam a reabsorção óssea e renal do cálcio, de efeito semelhante ao paratormônio. Esses quadros de reabsorção óssea desencadeiam osteopenia, facilitando o aparecimento de fraturas (FIGHERA, 2000). A hipercalcemia leva ainda à hipercalciúria e conseqüente disfunção tubular renal e urolitíase (MEUTEN et al., 1992). Associados a hipercalcemia podem ocorrer poliúria, polidipsia, fraqueza muscular, letargia, perda de peso e depressão do sistema nervoso central (WELLER, 1982).

O linfoma, o mieloma múltiplo, o plasmocitoma, a leucemia linfocítica crônica e a macroglobulinemia primária (macroglobulinemia de Waldenström) são conhecidos como tumores secretores de imunoglobulina (RAPAPORT, 1990). Essas imunoglobulinas são chamadas de paraproteínas ou componentes M e podem ser IgM, IgG e IgA. Quando produzidas em grandes quantidades, interferem na função plaquetária levando a trombocitopatias e inibem alguns fatores de coagulação, ocasionando diátese hemorrágica (BAIN, 1995). Clinicamente podem ocorrer epistaxe, sangramento gengival e gastrointestinal.

As paraproteínas em excesso tornam o sangue mais viscoso e causam a chamada síndrome da hiperviscosidade que leva a distúrbios neurológicos, cardíacos e renais (FIGHERA, 2000).

Os pacientes com linfoma comumente desenvolvem anemia de leve à moderada, decorrente da liberação de fatores neoplásicos que deprimem a eritropoiese (anemia hipoplásica). A infiltração da medula óssea pelo tumor pode ocasionar anemia mielotísica, agravando o processo. Outras formas de anemia são também descritas, dentre elas: anemia hemolítica auto-imune, anemia hemorrágica e anemia das doenças crônicas (não regenerativa, normocítica, normocrômica) (FIGHERA, 2000). Leucocitose (20-40% dos casos), linfocitose (20% dos casos) e trombocitopenia (30-50% dos casos) também são anormalidades encontradas como efeitos paraneoplásicos em animais com linfoma (WEIR, 1988).

O diagnóstico do linfoma é, na maioria das vezes, fácil de ser estabelecido, já que não há necessidade de exames complexos para sua realização (JAIN, 1986). A prevalência da linfadenomegalia em cães com linfoma é alta, fazendo desse aspecto o principal achado para determinação da suspeita clínica (GREENE, 1996). Sendo assim, todos os cães que apresentarem linfadenopatia generalizada devem ser submetidos à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) a fim de ser realizado o exame citopatológico (COUTO, 1992).

As células neoplásicas têm, frequentemente, características morfológicas de um dos estádios de ativação ou transformação que a célula sofre após exposição ao antígeno, ou seja, são grandes linfócitos, alguns em mitose, com núcleos duplos e nucléolos evidentes (RAPAPORT, 1990). Os linfomas caninos são, na maioria das vezes, originários de linfócitos B, ao contrário do que ocorre em felinos infectados pelo vírus da leucemia felina, nos quais os linfomas são oriundos de células T (VALLI, 1993).

Na maioria das vezes, os aspectos citológicos de linfonodos aspirados caracterizam uma proliferação neoplásica de grandes linfócitos, com núcleos formados por cromatina frouxa e nucléolos evidentes (linfomas linfoblásticos). Em alguns casos, ocorre proliferação de pequenos linfócitos com características atípicas leves (linfomas linfocíticos) (FIGHERA, 2000).

As alterações hematológicas descritas em pacientes caninos com linfossarcoma são bastante inespecíficas e, assim, a realização do hemograma não deve ser encarada como procedimento primordial para se firmar o diagnóstico (JAIN, 1993). Embora muitos autores descrevam a ocorrência de linfocitose nos pacientes afetados, em um trabalho realizado com 72 cães apenas 20% apresentavam essa alteração, enquanto 25% desenvolveram linfopenia (JAIN, 1986).

O tratamento convencional de linfoma canino, baseado na quimioterapia, pode ser capaz de induzir remissão completa (RC) em 60 a 90% dos animais, com tempo médio de sobrevida de seis a 12 meses, dependendo do protocolo utilizado (VAIL et al., 2007). O protocolo de Madison-Wisconsin, uma combinação dos fármacos L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina, tornou-se popular no tratamento do linfoma canino e, acredita-se que seja capaz de promover a mais longa remissão e tempo de sobrevivência (MORRISON, 2005).

Em um estudo sobre o uso desse protocolo no Brasil, realizado por Cápua et al. (2010), de 18 animais analisados, somente seis apresentaram resposta clínica favorável ao tratamento, atingindo remissão completa ou parcial. Por outro lado, dez animais não responderam à quimioterapia. Dos cinco cães que atingiram RC (27,77%), após duas a quatro sessões de quimioterapia, três morreram em 56 a 180 dias após o início do tratamento. 55% dos animais não responderam ao tratamento, e vieram a óbito em um a 63 dias após a primeira sessão de quimioterapia. Dessa forma, 18 animais iniciaram o protocolo de quimioterapia e, em 180 dias após o início do tratamento, apenas seis (33,33%) estavam vivos, ou seja, somente estes finalizaram o tratamento. Ademais, a sobrevida de um ano foi atingida apenas em 22,22% dos cães (quatro animais).

Keller et al. (2010), obteve uma resposta diferenciada em seu trabalho, dos 55 cães com linfoma submetidos ao protocolo de Madison-Wisconsin, 84% desses animais atingiram RC da doença, e 51% atingiu sobrevida de um ano. Outro trabalho mostrou que, de 30 cães com linfoma, 77% atingiu RC e 45% atingiu sobrevida de um ano (HOSOYA et al., 2007).

A quimioterapia antineoplásica é a principal conduta terapêutica para os cães acometidos por linfoma, uma vez que este é o tumor que melhor responde a tal modalidade de tratamento (ROSENTHAL et al., 1990). Entretanto, os fármacos antineoplásicos são causadores de diferentes efeitos tóxicos, especialmente com relação ao parênquima hepático, exigindo que os animais em quimioterapia sejam monitorados periodicamente durante todo o tratamento (BARGER et al., 2000). Rodaski et al. (2008) relatou que a hepatotoxicidade de drogas quimioterápicas coincide, em geral, com a elevação das enzimas séricas como alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA). Desta forma a elevação das enzimas ALT e FA nas primeiras sessões quimioterápicas pode ser uma indicação da ação tóxica destes medicamentos sobre o fígado. A L-asparaginase é referida por Rodaski et al., (2008), como um dos agentes quimioterápicos com maior toxicidade hepática. Ademais, o tratamento

prolongado com prednisona pode causar aumento das atividades séricas das enzimas hepáticas ALT e FA, fato verificado também no caso da Vincristina (RODASKI et al., 2008).

A mielotoxicidade é outro fator limitante freqüente e grave da quimioterapia, pois compromete o tratamento quimioterápico, transitória ou definitivamente, ao obrigar a diminuir doses dos fármacos e espaçar os ciclos quimioterápicos, prejudicando a eficácia do tratamento e aumentando as possibilidades de metástases (HERNANDEZ, 1994), além disso, pode levar o animal à morte em virtude da neutropenia séptica (LANORE, 2004).

A toxicidade hematológica dos animais com linfoma e tratados com fármacos anti-neoplásicos manifesta-se por anemia, trombocitopenia e neutropenia. Num estudo realizado por Gonçalves et al. (2010) o fármaco anti-neoplásico que provocou maior percentagem de anemia foi a vincristina (52,3%). O mesmo trabalho revelou 66,7% dos animais expressando toxicidade hematológica sobre a forma de trombocitopenia, principalmente causados pela doxorrubicina.

A neutropenia é dose limitante e pode provocar septicemia com risco de vida para o animal (NELSON et al., 2003). Gonçalves et al. (2010) registrou episódios de neutropenia em 22,8% dos ciclos realizados, revelando a ciclofosfamida como o fármaco anti-neoplásico com um maior número de episódios de neutropenia, em 33,3% dos ciclos em que foi administrada. Seguiu-se a vincristina, em 25% e finalmente a doxorrubicina em 5,9% dos ciclos em que foi administrada.

A toxicidade gastrointestinal é bastante comum nos animais sujeitos a tratamento com esses fármacos anti-neoplásicos (LANA, 2003).

O extravasamento, a alopecia, o atraso no crescimento do pêlo e a hiperpigmentação são diferentes tipos de toxicidade dermatológica. A hiperpigmentação cutânea que envolva a face, o abdômen ventral e os flancos é associada a protocolos contendo doxorrubicina (NELSON et al., 2003).

A ciclofosfamida está relacionada com o desenvolvimento de lesões na mucosa urinária devido à ação dos seus metabólitos (LANA, 2003). Gonçalves et al. (2010) revelou hematúria compatível com cistite hemorrágica estéril em 22,2% dos animais tratados com esse fármaco anti-neoplásico.

A doxorrubicina é freqüentemente associada a reações de hipersensibilidade (FOX, 2008). E um estudo realizado 22,2% dos animais manifestou uma reação anafilática durante a sua administração (GONÇALVES, 2010).

A sobrevida encontrada por Gonçalves et al. (2010) foi em média 153,9 dias após o diagnóstico (intervalo entre 11 e 607 dias). Os animais cujo diagnóstico surgiu no estágio V, ou seja, quando já havia envolvimento do sangue, da medula óssea e de outros órgãos, resistiram durante poucos dias após o diagnóstico. Um animal com linfoma cutâneo sobreviveu durante 13 dias e um animal com linfoma intestinal sobreviveu durante 11 dias, sendo estes tipos de neoplasias associadas a um mau prognóstico (RASSNICK et al., 2007).

Nelson et al. (2003) documentou uma fraca resposta à quimioterapia nos cães com linfoma intestinal, relatando a morte dos animais poucas semanas após o diagnóstico. Num estudo de Rassnick et al. (2007) em que se avaliou a eficácia da quimioterapia combinada em 30 animais com linfoma gastrintestinal, a diarreia foi identificada como um sinal clínico associado a uma reduzida sobrevivência e simultaneamente um indicador de reduzida qualidade de vida. Nesse mesmo estudo, a média da sobrevida dos animais que não responderam à quimioterapia foi de 10 dias, tendo sido justificado que a maioria dos casos (67%) tinha origem nos linfócitos T e que esse imunofenótipo está associado a um comportamento biológico mais agressivo, tornando o tumor menos responsivo à quimioterapia oncológica.

3. LINFOMA E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (MTC)

Referências sobre a patofisiologia e tratamentos de tumores pela MTC podem ser encontrados em alguns textos datados há mais de 2000 anos. A MTC aborda o câncer, não somente tratando o tumor, mas o paciente como um todo, estimulando seu sistema imune, atuando em interações entre paciente e o tumor, e atenuando os sintomas relativos ao câncer e os efeitos colaterais comumente observados em tratamentos convencionais (TAGLIAFERRI, 2001).

Os antigos médicos chineses recomendavam ao paciente com câncer que modificasse seu estilo de vida e a alimentação, e utilizavam principalmente produtos botânicos (COHEN, 2002). A maior parte das publicações menciona o uso da MTC na redução dos efeitos colaterais decorrentes da quimioterapia e da radioterapia, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (TAGLIAFERRI, 2001).

A MTC considera a função do corpo e da mente como resultado da interação de determinadas substâncias vitais. Essas substâncias se manifestam sobre vários níveis de “substancialidade”, de maneira que algumas delas são muito rarefeitas e outras totalmente imateriais. O corpo e a mente não são vistos como um mecanismo e sim como um círculo de energia e substâncias vitais interagindo uns com os outros para formar o organismo (MACIOCIA, 1996).

A base de tudo é o Qi (energia), todas as outras substâncias vitais são manifestações do Qi em diferentes graus de materialidade, variando do completamente material, tal como fluídos corpóreos (Jin Ye), para o totalmente imaterial, como a mente (Shen). A Medicina Chinesa enfatiza o relacionamento entre os seres e seu meio ambiente, e leva isso em consideração para determinar a etiologia, o diagnóstico e o tratamento necessário. O Qi se diferencia em sua forma de acordo com sua localização e função, embora seja fundamentalmente o mesmo, o Qi coloca “diferentes vestimentas” em diversos lugares e assume diferentes funções (MACIOCIA, 1996).

O tratamento dos distúrbios do sistema imunológicos baseia-se em uma teoria na qual os antigos chineses acreditavam que, no curso da luta entre Zheng Qi (Qi anti-patogênico) e Xie Qi (Qi patogênico), a firmeza ou fraqueza do Zheng Qi decide diretamente a ocorrência, o desenvolvimento, os processos e os resultados da invasão desses fatores patogênicos externos (BIERMAN et al., 2001).

A MTC enfatiza que o equilíbrio é a chave para a saúde, sendo que a doença ocorre quando há desarmonia neste equilíbrio (BIERMAN et al., 2001). Se a função de dispersão dos

pulmões estiver comprometida, o Wei Qi não será distribuído por igual no “espaço entre a pele e os músculos” e o corpo ficará propenso às invasões de fatores patogênicos externos (SHOEN, 2006).

A Essência (Jing) também determina a força constitucional e resistência aos fatores patogênicos externos (embora o Wei Qi seja primariamente responsável pela proteção contra eles, ele extrai sua força e tem sua raiz na Essência dos Rins). Portanto, a Essência tem um importante papel na manutenção da função imune, já que leva a produção de células de defesa. Seu declínio ou deficiência resulta em falha do sistema imune no reconhecimento e eliminação de células neoplásicas (CONKLIN, 2002). Por esse motivo, a proliferação celular incontrolável e disfunção do sistema imune podem ser atribuídas a um declínio da deficiência de Essência (Jing). A Essência, armazenada nos Rins, governa a reprodução, crescimento e desenvolvimento. Portanto, exerce o controle primário do processo de diferenciação e proliferação celular. A falta de controle desses processos pode resultar em crescimento celular descontrolado, que se manifesta como câncer (CONKLIN, 2002).

O Sangue (Xue) na MTC é em si uma forma muito densa e material de Qi. A principal função do Sangue (Xue) consiste em nutrir o organismo, complementando a ação nutriente do Qi, além de possuir a função de hidratar, o que o Qi não possui. A circulação debilitada pode resultar na condensação excessiva de Qi, o que significa que o Qi se transforma patologicamente em denso, formando tumores, massas ou aumentos de volume (MACIOCIA, 1996).

A fisiopatologia da estagnação de Sangue (Xue) compreende:

Lesão da Essência (Jing), que ocorre devido a deficiências congênitas, senilidade, doenças crônicas, desgastes físicos, alimentação inadequada ou invasão de fatores patogênicos externos (MACIOCIA, 1996).

A lesão da Essência causa uma estagnação crônica de Qi. O Fígado (Gan) é o órgão mais afetado pela estagnação de Qi (MACIOCIA, 1996).

Considerando que o Qi move o Sangue (Xue) quando há estagnação de Qi o mesmo ocorre com o Sangue (Xue). Quando o Qi estagna, o Sangue (Xue) coagula (INTELIZANO, 2004) e ocorre o acúmulo de Fleuma (Tanyin).

O Acúmulo de Fleuma (Tanyin) se origina de uma disfunção do Baço (Pi) em transformar e transportar os fluídos. Embora a Deficiência de Baço seja causa primária na formação de Fleuma, a falha do Pulmão em dispersar e abaixar os fluídos ou a falha dos Rins transformarem e excretarem os fluidos também resultar no seu acúmulo em Fleuma

(MACIOCIA, 1996). Na Medicina Chinesa, todos os nódulos linfáticos aumentados são vistos como um tipo de Fleuma e uma estagnação de Sangue (Xué).

Em termos de patogênese, segundo a MTC, tumores como o linfoma são devidos principalmente, a uma invasão de vento e calor tóxico externos que consomem os fluídos corpóreos transformando os líquidos em Fleuma (XIE, 2007). Os sinais essenciais da fleuma são: a língua com saburra pegajosa e escorregadia, característica difícil de ser observada em animais, e pulso escorregadio e em corda (MACIOCIA, 1996).

3.1 Tratamento segundo a Medicina Tradicional Chinesa - Acupuntura

Considerando-se a fisiopatologia do linfoma citada anteriormente, Maciocia (1996) sugere tratamento com acupuntura, segundo a Medicina Tradicional Chinesa, com a utilização de acupontos específicos para cada distúrbio.

O tratamento para estagnação de Qi do Fígado (Gan) tem como princípio dispersar a estagnação presente no fígado (Gan) e regularizar o Qi. Utiliza-se o método de sedação dos pontos de acupuntura sem aplicação de moxa. Os pontos utilizados para esse fim são:

- VB-34 (Yanglingquan): regulariza o Qi do Fígado (Gan) e influencia principalmente a região do hipocôndilo;
- F-3 (Taichong): regulariza o Qi do Fígado (Gan) e afeta principalmente a garganta;
- F-13 (Zhangmen): regulariza o Qi do Fígado (Gan) no Aquecedor Médio (Jiao Médio), principalmente quando invade o Baço (Pi);
- F-14 (Qimen): regulariza o Qi do Fígado (Gan) no Aquecedor Médio (Jiao Médio), principalmente quando afeta o estômago (Wei);
- TA-6 (Zhigou): regulariza o Qi do Fígado (Gan) e afeta principalmente as laterais do corpo;
- PC-6 (Neiguan): regulariza o Qi do Fígado (Gan), em virtude da relação entre os Meridianos do Fígado (Gan) e do Pericárdio (Xinbao) dentro do Terminal Yin. Este ponto seria particularmente indicado quando há uma estagnação do Qi do Fígado (Gan) for causada por alterações emocionais.

O tratamento proposto por Maciocia (1996) para acúmulo de umidade no fígado e vesícula biliar tem como princípio resolver a umidade, dispersar a estagnação do Fígado

(Gan) e da Vesícula Biliar (Dan) e eliminar o Calor. Sedam-se os pontos, com exceção do VC-12 que deve ser tonificado.

- F-14 (Qimen): regulariza o Qi do Fígado (Gan) no hipocôndrio e no epigástrico.
- VB-24 (Riyue): regulariza o Qi do Fígado (Gan), suaviza a Vesícula Biliar (Dan) e resolve a Umidade.
- VB-34 (Yanglingquan), B-18 (Ganshu) e B-19 (Danshu): movimentam o Qi estagnado do Fígado (Gan) e resolvem a Umidade.
- VG 9 (Zhiyang): resolve a Umidade do Meridiano da Vesícula Biliar (Dan)
- VC-12 (Zhongwan): tonifica o Baço (Pi) para resolver a umidade
- BP-9 (Yinlingquan), BP-6 (Sanyinjiao) e BP -3 (Taibai): resolvem a umidade, particularmente, BP-6 e BP-9 resolvem a Umidade do Aquecedor Inferior (Jiao Inferior).
- IG-11 (Guchi): resolve a Umidade e elimina Calor.
- F-2 (Xingjian): elimina o Calor do Fígado (Gan)

Para estagnação de Sangue (Xue), Maciocia (1996) propõe dispersar a estagnação do Fígado (Gan) e regularizar o Sangue (Xue), através de sedação dos pontos, sem aplicação de moxa. Pontos utilizados:

- VB-34 (Yanglingquan) - regulariza o Qi do Fígado (Gan), para assim, regularizar o Sangue (Xue).
- F-3 (Taichong) - regulariza o Qi do Fígado (Gan) e o Sangue (Xue)
- B-18 (Ganshu) regulariza o sangue (Xue) do Fígado (Gan)
- B-17 (Geshu) é o ponto da união para o sangue (Xue) e pode regularizar o Sangue (Xue) (quando utilizados somente com agulhas, sem moxa)
- B-10 regulariza o Sangue (Xue) (MACIOCIA, 1996)
- VC-6 (vaso diretor) regulariza o Qi (além de tonificar o Qi) sendo utilizado para regularizar o Qi e movimentar o Sangue (Xue) no abdome, nos casos de dor abdominal.

A remissão espontânea do câncer apenas ocorre quando o sistema imune do paciente age para “limpar” o câncer. A acupuntura pode além de aliviar a dor dos tumores, equilibrar o fluxo de energia do animal para que o sistema imunológico possa equilibrar a produção das células cancerígenas e eventualmente induzir a remissão do tumor (CLEMMONS, 1997).

Thoresen (2003) obteve sucesso no tratamento com acupuntura em 80% dos casos de câncer, havendo desaparecimento total ou redução significativa do tumor, sendo que nos 20% restantes não houve progressão da doença.

3.1.1. Acupuntura para os efeitos colaterais de tratamentos convencionais

Acupuntura para náusea e vômito

Diversos estudos têm discutindo a eficácia tanto da acupuntura como da pressão no ponto de acupuntura, no tratamento da náusea e vômito decorrente da quimioterapia. Em 1997, a força das evidências científicas para essa aplicação fez com que o National Institutes of Health (NIH) concluísse que "a acupuntura é eficaz para o tratamento de náusea e vômito pós-operatório e após quimioterapia" (TAGLIAFERRI, 2001). Dundee et al. (1990) obteve 63% de benefícios ao avaliar o efeito antiemético do ponto PC-6 em 105 pacientes com histórico de náusea e vômito após quimioterapia. Estudos controlados, mostraram resultados semelhantes quando a acupuntura e a pressão no ponto de acupuntura PC-6 proporcionaram 60% a 70% de eficácia, em comparação a 30% de eficácia em ponto falso (DUNDEE et al., 1991).

Acupuntura para dor crônica causada por câncer

Na MTC, geralmente a dor é provocada pela estagnação de Qi, sangue (Xue) e fleuma (Tanyin) ao longo dos Meridianos. Quando isto ocorre, utiliza-se a acupuntura ao longo dos meridianos e Trigger Points (Pontos Gatilho) para desbloquear o fluxo de Qi, sangue (Xue) e fleuma (Tanyin). Na medicina ocidental, dor é um sintoma freqüentemente observado durante a evolução da doença neoplásica. Pode resultar da ativação das vias nociceptivas (dor por nocicepção), da lesão do sistema nervoso discriminativo (dor por desaferentação) ou ambos os mecanismos. Pode ser resultante da doença primária, de iatrogênicas geradas pela amputação de órgãos e membros, aderências e distorções de vísceras ocas, neuropatias actínicas, traumáticas, mecânicas ou tóxicas ou não ser relacionada ao câncer (TEIXEIRA, 2003).

A medicina ocidental demonstrou que a acupuntura analgésica tem início por meio da estimulação de pequenas fibras aferentes sensoriais que estão no meio da musculatura, então, seus impulsos chegam à medula espinhal, e então, ao cérebro médio e à pituitária. Estes três centros são ativados e liberam neurotransmissores como endorfinas, encefalinas, e

monoaminas para bloquear a dor (TAGLIAFERRI, 2001). Há aumento sérico das endorfinas, meta-enkefalinas e leu-enkefalinas com a acupuntura (TAGLIAFERRI, 2001).

Em geral, a maioria dos pacientes faz uso de diversos analgésicos que são mantidos durante o tratamento. Estes podem ser reduzidos quando há melhora da dor. Após o tratamento com acupuntura, os analgésicos passam a atuar melhor, provavelmente porque há redução da intensidade da dor e do processo inflamatório. A redução do uso dos analgésicos possibilita detectar melhor os pontos sensíveis que podem ser escolhidos para tratar a dor (PAI et al., 2003). O manejo farmacológico da dor provocada pelo câncer pode ser efetivo, quando utilizado adequadamente, entretanto, em muitos casos o controle da dor é inadequado. Narcóticos e outros analgésicos podem causar constipação, náusea, vômitos, fadiga e dificuldade de concentração. Em alguns casos, há tolerância aos medicamentos para dor, havendo necessidade de elevação das doses de narcóticos e risco de depressão do sistema nervoso central e cardiopulmonar, assim como de toxicidade hepática e renal (WHITCOMB et al., 1994). A eletroacupuntura, a acupuntura a laser e com agulhas estão indicadas no tratamento da dor decorrente de afecções oncológicas (LEVINE et al., 1976).

Acupuntura na função hematológica, imune e humoral

A redução da contagem de células brancas do sangue após quimioterapia leva a mielossupressão, o que é comumente visto em pacientes com câncer. A acupuntura é eficaz na manutenção e restauração do número de células brancas do sangue (ZHOU et al., 1999). Em 48 pacientes com leucemia crônica, a acupuntura no ponto E-36, levou ao aumento em mais de 90% da contagem de células brancas do sangue (WEI, 1998). Marcadores da função imune, como IgG, IgA, IgM também apresentaram elevação em comparação aos níveis antes do tratamento. Um estudo com 121 pacientes com leucopenia submetidos à quimioterapia, mostrou um aumento significativo na contagem de células brancas após cinco dias de tratamento com acupuntura e moxabustão diários (ZHOU et al., 1999). Em 28 casos de pacientes com tumores malignos que estavam sendo submetidos à quimioterapia foi realizada eletro-acupuntura nos pontos: E-36 bilateral, BP-6 bilateral, VC-12, PC-6 bilateral. Após um mês de quimioterapia e eletro-acupuntura não houve declínio dos índices em relação aos linfócitos CD3, CD4, CD8 e NK (Natural Killers) (FANG et al., 2002). Foram tratados 104 casos de leucopenia induzido por quimioterapia, nos quais foram realizados injeção de uma mistura de dexametazona, 654-2, ATP e inosina no ponto E-36, havendo resposta efetiva e

semelhante aos grupos controle, no qual foi realizada somente acupuntura em E-36 (XIANZHE, 2001).

3.1.2 Farmacupuntura

A farmacupuntura consiste na injeção de fármacos em pontos de acupuntura visando potencializar seus efeitos. Autores chineses afirmam que, em muitas situações, o uso de subdoses produz um efeito longo e similar à dose convencional, com a vantagem de causar menos efeitos colaterais (WANG et al., 2007). Seu uso em Medicina Veterinária contribui com a redução do uso indiscriminado de medicamentos, diminuindo os efeitos colaterais, os resíduos nos animais de consumo e o custo dos tratamentos (LUNA et al., 2008).

A injeção de soluções em pontos de acupuntura é facilmente realizável e pode ser em muitos casos o único modo de tratar um animal, principalmente em casos em que esse demonstra dificuldade para contenção e prática da acupuntura. Alguns exemplos dessas substâncias cujo uso é definido para injeção são: água destilada, soluções eletrolíticas (solução salina a 0,9%), vitaminas (especialmente B12 e C), antibióticos, extratos vegetais, anestésicos locais, analgésicos (ETTINGER et al., 1997) e agentes antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais. Dependendo do tamanho do animal e do local de aplicação são injetados 0,25 a 2 ml de substâncias nos acupontos. Podem ser utilizadas agulhas hipodérmicas para a realização da farmacupuntura (SCHOEN, 2006). Usam-se pontos de acupuntura regular, pontos dolorosos ao toque (Ah Shi) ou pontos gatilhos (SCHOEN, 2006).

Estudos demonstram uma alternativa para o tratamento do câncer e/ou minimização dos efeitos colaterais da quimioterapia através da utilização do extrato de *Viscum album* (VA) aplicado em acupontos. Embora o VA seja considerado como uma terapia complementar é a droga oncológica mais comumente utilizada na Alemanha (ZIEGLER et al., 2001). O *Viscum album* Linnaeus é uma planta semiparasita da família *Loranthaceae*, que cresce em vários tipos de árvores, incluindo macieiras, carvalhos, pinheiro, videiro do norte da Europa ao noroeste da África, estendendo-se à Ásia Central e Japão (LEFEBVRE et al., 2007).

Gardim (2007) define que o *Viscum Album* (VA) usado no tratamento do câncer é constituído pelo extrato da planta total, o que implica numa composição de grande complexidade química. Os principais componentes de importância terapêutica já identificados foram: lectinas, viscotoxinas e polissacarídeos. Essas substâncias agindo de modo combinado

têm efeito antitumoral e imunoestimulante. As lectinas são inativadas pelo trato digestivo, o que implica na obrigatoriedade do uso do VA por via parenteral.

No Brasil, o *Viscum album* para uso injetável subcutâneo é produzido exclusivamente pela Weleda do Brasil Lab. Farm. Ltda. O laboratório produz o extrato aquoso fermentado de VA, planta total, proveniente de três árvores hospedeiras:

Viscum album M (de *Mali*, macieira)

Viscum album P (de *Pini*, pinheiro)

Viscum album Qu (de *Quercus*, carvalho)

A diferença entre esses tipos se traduz na composição das substâncias. Em ordem decrescente, a quantidade de lectinas e viscotoxinas é maior no VA Qu, M e finalmente P. Alguns autores consideram o tipo M mais adequado para tumores ginecológicos e de mama, o Qu para os do trato digestivo e respiratório e o P para os da pele. Não há consenso nesse aspecto e ao analisar os estudos clínicos vemos que o tipo M e Qu são os mais usados para todas as topografias (CONCEIÇÃO, 2008).

Os estudos sobre os mecanismos de ação desse medicamento sugerem que a citotoxicidade do *Viscum* ocorre por inibição da síntese celular protéica, apoptose, danos à membrana plasmática resultando em morte celular, efeito tóxico no aparato de Golgi da célula e efeito antiangiogênico no endotélio venoso das células (prevenindo o desenvolvimento do sistema vascular venoso para sobrevivência tumoral). A lectina é o principal componente responsável pela ação citotóxica, com viscotoxinas contribuindo em alguma extensão (efeito citotóxico em culturas celulares contra células cancerosas humanas). Viscotoxinas foram descobertas intercaladas com DNA, protegendo-o da desnaturação pelo calor (AL-ACHI, 2005).

A composição química dos produtos de *Viscum* varia dependendo de muitos fatores tais como o tipo de árvore em que o *Viscum* cresce, a época do ano em que a planta é colhida, a espécie do *Viscum*, se o extrato foi fermentado ou não, se o extrato é preparado com métodos homeopáticos e da empresa que faz o produto (MANSKY, 2007).

A concentração de insumo ativo, também chamada de preparação básica, obedece à escala Decimal (D). Na primeira dinamização, D1 ou DX tem-se uma diluição correspondente a uma parte de insumo ativo em nove partes de insumo inerte também chamado de excipiente. Na segunda dinamização decimal, D2 ou 2X, tem-se uma diluição correspondente a uma parte de D1 em nove partes do insumo inerte. E assim, na mesma seqüência para as seguintes diluições, D3, D4 e D5 (LEFEBVRE et al., 2007).

Extratos de *Viscum* têm demonstrado matar células cancerígenas em laboratório e estimular o sistema imunológico. Por esta razão, o *Viscum* tem sido classificado como um tipo de substância que estimula o organismo a responder a infecções e doenças, e que protege o DNA das células brancas do sangue, incluindo células que são expostas à quimioterapia (COUTINHO, 2008).

Kirsch (2007) relata um caso em que utilizou extrato de *Viscum album* (Iscador® M) como a única modalidade para o tratamento adjuvante do pós-operatório de melanoma metastático e foi extremamente eficaz e muito bem tolerado neste paciente. Extrato de hemiparasita revelou-se muito eficaz, levando a remissão completa.

Lefebvre, 2007, associou VA com a quimioterapia tradicional em cães e observou que o tratamento associado reduziu o tempo total de tratamento, reduzindo assim os efeitos colaterais da quimioterapia, como, por exemplo, a leucopenia.

3.2 Tratamento na Medicina Tradicional Chinesa - Fitoterapia Chinesa

A maioria dos fármacos comercializados no mundo é derivada de plantas. As plantas promovem diferentes respostas celulares como imunomodulação, alteração na regulação do ciclo celular, apoptose, transdução de sinais e angiogênese (COHEN, 2002). Em alguns casos, é possível fracionar o extrato da planta com maior especificidade de ação, mas em outros, a ação se perde no fracionamento, sugerindo assim, que muitos componentes atuam sinergicamente (COHEN, 2002). Algumas plantas comumente usadas para tratar o câncer já foram estudadas quanto aos seus efeitos biológicos e constituintes químicos, e várias estão sendo testadas *in vitro* em linhagens de células neoplásicas (COHEN, 2002).

Um dos mais importantes princípios da fitoterapia pela MTC para o tratamento do câncer chama-se Fu Zheng, que significa "dar suporte ao normal" ou aumentar a defesa natural do hospedeiro aumentando a resposta imune e restabelecendo a homeostase fisiológica. Os praticantes da MTC usam a fitoterapia Fu Zheng para diferentes efeitos biológicos como: reduzir a carga tumoral; prevenir a recorrência ou formação de um novo câncer primário; estimular o sistema imune; melhorar a regulação da função do sistema endócrino; proteger a estrutura e função dos órgãos internos e glândulas; fortalecendo o sistema digestivo melhorando assim a digestão e o metabolismo; proteger a medula óssea e a função hematopoiética; e prevenir, controlar e tratar efeitos colaterais causados por tratamentos convencionais para o câncer (TAGLIAFERRI, 2001).

Um das fórmulas de ervas chinesas mais estudadas para o tratamento do câncer de próstata é a PC-SPES (BotanicLab, Brea, CA), que é composta de 8 ervas: *Ganoderma lucidum*, *Scutellaria baicalensis*, *Rabdosia rubescens*, *Isatis indidigotica*, *Dendranthema morfolium*, *Seronoa repens*, *Panax pseudoginseng* e *Glycyrrhiza uralensis*. Algumas linhagens de células de tumor de próstata (MOYAD et al., 1999), de leucemia e de tumor de mama (HSIEH et al., 1998) mostraram significativa redução de viabilidade celular após a exposição ao extrato de PC-SPES. Os componentes ativos e o mecanismo de ação do PC-SPES não estão claros, entretanto, a atividade estrogênica representa possível meio de ação (OH et al., 2002).

Os fitoterápicos indicados para estagnação de Qi e Xue no tratamento pela MTC são: GE XIAN ZHU YU TANG e SHI XIAO SAN. Já para o acúmulo de fleuma, indicam-se os fitoterápicos: BAN HE WAR e ER CHAN TANG (INTELIZANO, 2004).

A maior parte da literatura sobre o tratamento do câncer pela MTC é em forma de discussão de caso em um ou poucos pacientes. Em geral, os tratamentos pela MTC, são individualizados e utilizam fórmulas complexas de ervas, que são reajustadas periodicamente, baseadas na sintomatologia e critério de diagnóstico da MTC (COHEN, 2002).

Segundo MARSDEN (2003), a fitoterapia chinesa baseia-se profundamente na fisiologia e patologia orgânicas do Zang-Fu (órgãos e vísceras) para prescrever as ervas. O câncer é provocado por Estagnação, logo, as fórmulas chinesas utilizadas para o tratamento do câncer irão desfazer esta estagnação - XUE FU ZHU YU TANG (leva a estase do palácio do sangue).

Poucos estudos prospectivos para a prevenção do câncer têm sido publicados por praticantes da MTC na China. A tradicional fórmula Rehmania Six (LIU WEI DI HUANG WAN) foi administrada em pacientes humanos com displasia epitelial de esôfago. A evolução para câncer de esôfago em um ano foi de 2,2% no grupo tratado e 12,4% no grupo controle não tratado. Após cinco anos, 5% do grupo tratado e 26% do grupo controle desenvolveram câncer de esôfago (TAGLIAFERRI, 2001).

3.2.1 Fitoterapia chinesa para efeitos colaterais da quimioterapia

Um dos objetivos é restabelecer a função hematopoiética para melhorar a contagem sanguínea. A fórmula utilizada para melhorar a leucopenia é SHI QUAN DA BU TANG ou

"tudo, inclusive forte tonificação do cozimento" que é uma antiga fórmula primeiramente introduzida durante a antiga Dinastia Han (25 a 220 A.C.). Esta fórmula contém 10 agentes botânicos, alguns deles comumente utilizados na MTC e familiar no Ocidente, incluindo *Panax ginseng* (ren shen), *Astragalus membranaceus*, Bunge (huang qi), *Glycyrrhiza glabra* L. (zhi gan cao), *Angélica sinensis*, Diels (dang gui) e *Cinnamomum cassia* (rou gui). No homem, os efeitos dessa fórmula no aumento da contagem de células brancas do sangue, foram estudados em 134 pacientes com câncer, que já haviam realizado quimioterapia e radioterapia, resultando em leucopenia. Após o tratamento, 113 pacientes (84%) tiveram aumento da contagem de células brancas do sangue para os níveis normais (TAGLIAFERRI, 2001).

3.3 Tratamento na Medicina Tradicional Chinesa - Dietoterapia

A dieta de qualquer ser vivo é essencial para manter as funções vitais do organismo e por isso, uma dieta inapropriada pode ser a causa de muitas doenças.

Um dos maiores problemas de animais com câncer é a caquexia ou perda involuntária e progressiva de peso. Esta acentuada perda de peso devida a alterações metabólicas da doença ou do tratamento diminui a qualidade de vida do animal, diminui a resposta ao tratamento da doença e diminui o tempo de sobrevivência do animal (TROTТА, 2008).

Pesquisas científicas em câncer desde a década de 90 vêm demonstrando que uma nutrição baseada em porcentagem baixa de carboidratos e alta de proteínas e gordura de boa qualidade são as mais indicadas, pois favorecem o metabolismo do doente e não o da célula tumoral (TROTТА, 2008). As células tumorais se alimentam de açúcares provenientes dos carboidratos. A alimentação industrializada disponível no mercado é baseada em grandes concentrações de carboidratos (nutrientes mais baratos) e, portanto totalmente contra-indicada em animais com câncer. Além desse fator, estudos relatam que as rações comerciais apresentam substâncias consideradas carcinogênicas, como por exemplo, conservantes, estabilizantes, corantes e antioxidantes, entre outras (LONSDALE, 2001).

Dieta está relacionada intimamente com o Baço e o Estômago, e quando está deficiente pode afetar diretamente as funções de transporte e transformação desses órgãos e levar à doença. Ao longo do tempo pode causar acúmulo de Umidade que pode se transformar em Calor e gerar Fleuma, e a partir disso causar crescimento de tumores e afetar os outros órgãos Zang-Fu (LAHANS, 2007).

3.3.1 Composição básica da dieta do paciente oncológico

Os carboidratos constituem a fonte de energia mais abundante dos alimentos para pequenos animais, especialmente nas rações para cães. Como a glicose constitui o principal substrato energético do tecido neoplásico em crescimento, a estratégia consiste em forçar o tumor a utilizar outros substratos para contribuir na redução da proliferação celular (OLSON, 2004). Durante a caquexia, pode ser importante proporcionar o aporte protéico complementar para tratar de atenuar o processo de caquexia. Por isso, seria útil eleger um alimento rico em gordura e proteínas e pobre em carboidratos. Carboidratos incluem as frutas, vegetais, legumes e grãos. Os carboidratos mais indicados no caso do câncer são os que contêm menos açúcares ou baixos valores glicêmicos como: brócolis, couve flor, couve de bruxelas, vagens, repolhos, abobrinhas e batata yacon. Devem-se evitar batatas, batatas doces, mandiocas, abóboras e cenouras. Apenas 20% do volume total de cada refeição ou menos, no caso dos portadores de câncer, deve estar constituído de carboidratos (JUNIOR, 2007).

As proteínas de origem animal parecem aportar aminoácidos mais importantes para cães e gatos do que as de origem vegetal. As altas concentrações de fitatos na soja, por exemplo, podem interferir na absorção adequada de cálcio, magnésio, iodo, ferro e zinco (OLSON, 2004). Boas fontes de proteína animal devem ser utilizadas, como carnes e vísceras de bovinos, ovinos, suínos, aves, peixes e ovos. A utilização de laticínios e seus subprodutos são contra indicada por muitos autores, em indivíduos portadores de câncer (OLSON, 2004).

Em alguns trabalhos científicos se têm demonstrado que o aumento da arginina na alimentação retarda a progressão do tumor. A arginina está presente em carnes vermelhas, peixes e nozes. Ainda resta determinar o mecanismo exato, mas o aporte de até 2% de arginina nas proteínas alimentares poderia ser benéfico para o tratamento do paciente canino com câncer (OLGIVIE et al., 2000).

A glutamina também poderia ter efeitos supressores na carcinogênese. Parece ter um intenso efeito imunoestimulante, indutor de uma maior imunomodulação em todo o organismo, a qual reduziria as taxas de crescimento do tumor e das metástases (OLGIVIE et al., 2000). As fontes de glutamina são também as carnes vermelhas e de peixes, leite e derivados.

Alguns estudos em humanos sugerem que aminoácidos de cadeias ramificadas (AACR) como a leucina teria efeitos sobre o aumento da massa muscular e também no retardo do crescimento tumoral (BRUNETTO, 2007). Contudo, a ausência de publicações

relacionadas na literatura veterinária ainda não nos permite indicar doses e efeitos seguros e eficazes na terapêutica cancerígena.

Os ácidos graxos (gorduras) são importantes fontes de energia para o animal, sendo as carnes, os ovos, leites, queijos e iogurtes, suas fontes mais ricas. O óleo de peixe (não o de fígado de bacalhau), vendido em farmácias de manipulação ou casas de produtos naturais, são fonte riquíssima de ômega 3, e têm sido muito utilizados na terapêutica do câncer, por seus efeitos anticancerígenos, com dose indicada de 1000 mg (180 mg EPA e 120 mg de DHA) para cada 4,5 kg de peso, ao dia (JÚNIOR, 2009). Na maioria dos alimentos industrializados para cães, as proporções de ômega 6 e ômega 3 estão numa faixa de 10:1 e 5:1, quando o recomendado seria 1:1. Só se tem realizado um estudo clínico em cães, em que foi utilizado na proporção de 0,3:1, e os resultados demonstraram um aumento nos tempos de sobrevivência e dos períodos sem enfermidades em cães com linfoma, sem efeitos secundários discerníveis (OLGIVIE et al., 2000).

Atualmente alguns estudos clínicos em andamento tentam avaliar esta ação, mais precisamente em câncer animal, sendo que os dados ainda não publicados indicam que o óleo de peixe pode ser uma promessa para o tratamento de diferentes enfermidades neoplásicas. O óleo de borragem e de linhaça são os representantes vegetais mais ricos em ômega 3, podendo ser usados como fonte de energia e de ômega 3 (JÚNIOR, 2009). Em doenças como pancreatite, insuficiência renal crônica e hipertrigliceridemia congênita, que cursam conjuntamente com o câncer, este elevado teor protéico e de gordura é contraindicado (OLGIVIE et al., 2000).

A administração suplementar de antioxidantes dietéticos como o beta-caroteno, os retinóides e as vitaminas C e E, se têm associado com um menor risco de carcinogênese em modelos animais e em uma série de estudos epidemiológicos (TROTТА, 2008). O único mineral com efeitos anticancerígenos similares é o selênio. A hipótese majoritária é que muitos destes compostos, exceto os retinóides, atuem principalmente como antioxidantes e reduzam o dano celular, em especial do DNA, limitando assim a incidência de mutações funcionais, o que tem como consequência uma menor incidência de câncer (TROTТА, 2008).

Até agora não se pode indicar o uso indiscriminado destes antioxidantes como suplementos na medicina veterinária por causa das grandes diferenças quanto a padrões alimentares e ao metabolismo destas substâncias entre os pacientes veterinários e os pacientes humanos, restando-nos aguardar a conclusão de trabalhos em animais de companhia.

A vitamina C (ácido ascórbico) tem sido relacionada com um aumento dos efeitos de certos agentes quimioterápicos utilizados contra o linfoma canino como a vincristina (OLSON, 2004). Apesar dos suplementos de ácido ascórbico poder ser útil em alguns casos de resistência à quimioterapia, também se têm argumentado que seu uso poderia ter efeitos potencializadores do tumor em algumas neoplasias e atividade antineoplásicas em outras (TROTТА, 2008). Não se têm relatos de estudos controlados para valorizar sua eficácia em cães e gatos. O cão sintetiza ácido ascórbico, por esse motivo, se desconhece o risco relativo de câncer por carência deste produto ao longo da vida do animal. Outro antioxidante potente, a vitamina E é necessária na alimentação e são necessárias mais investigações sobre sua eficácia como agente antineoplásico nos animais (TROTТА, 2008).

O selênio é o único mineral com propriedades anticancerígenas e preventivas conhecidas. Existem dados conclusivos de que o incremento das concentrações de selênio no soro está relacionado com incidências menores de carcinomas de pele, pulmão e próstata em seres humanos (NELSON et al., 1999). A vista desta circunstância, e dos estudos clínicos realizados em seres humanos, que demonstram os maiores efeitos do aporte suplementar de selênio na redução do risco relativo de câncer em pessoas com concentração de selênio no soro normais (NELSON et al., 1999), poderia ser sensato dar um suplemento (2-4 µg/kg de peso/día) aos animais com antecedentes de neoplasia ou com predisposição a desenvolver câncer (TROTТА, 2008). Fontes naturais de selênio como castanha do Pará, gérmen de trigo, farelo de trigo e alho, podem ser utilizadas na alimentação.

A indicação das proporções de nutrientes no caso da terapêutica nutricional do câncer em animais, por alguns autores, é de 60% de proteínas, 20% de gorduras e 20% de carboidratos ou pequenas variações destas quantidades. Quando utilizamos alimentação natural, devemos também suplementar com um bom complexo vitamínico e mineral para complementar os nutrientes da dieta caseira (JÚNIOR, 2007).

A quantidade de alimento oferecido ao animal, ao dia deve ser de 2 a 3 % do seu peso, tanto com comida caseira quanto com dietas baseadas em alimentos crus (JÚNIOR, 2009). Para traçar um parâmetro comparativo, a quantidade de alimento caseiro é aproximadamente o dobro da refeição com ração. Os legumes devem ser cozidos por pouco tempo e/ou no vapor (batatas, mandiocas, mandioquinhas que não devem ser consumidos crus, pois não digerem bem e podem ter efeitos tóxicos) e o restante utilizados crus sob a forma de purê, facilitando a ingestão pelo animal quando misturado ao restante do alimento (JÚNIOR, 2009).

Toda e qualquer alteração alimentar deve ser feita gradualmente, principalmente em animais com doenças debilitantes e/ou caquetizantes (BRUNETTO, 2007).

Diferentes compostos bioquímicos nos alimentos exercem diferentes ações sobre as células cancerígenas e os processos cancerosos (BRUNETTO, 2007):

- Bloqueadores da ação de substâncias cancerígenas: brócolis, repolho, alho, Ômega 3 (atum branco, sardinha, salmão, óleo de peixe e óleo de linhaça ou borragem), morango, legumes crucíferos (couve, couve de bruxelas, couve flor, couve chinesa)

- Bloqueadores do desenvolvimento da célula cancerosa: curcuma ou açafrão, chá verde, soja, uva, tomate, legumes crucíferos.

- Bloqueadores da progressão da célula cancerosa: Ômega 3, cítricos (laranja, limão, tangerina, grapefruit ou pomelo), frutas vermelhas (morango, mirtillo, amora, framboesa), alho, alecrim, tomilho, orégano, manjericão, hortelã.

- Redutores da angiogênese: cúrcuma, gengibre, chá verde, legumes crucíferos, salsa, aipo, frutas vermelhas.

- Indutores de apoptose (morte celular programada) de células cancerosas: chá verde, cúrcuma, legumes crucíferos, alho, alecrim, tomilho, orégano, manjericão, hortelã; salsa, aipo, algas, frutas vermelhas.

- Indutores de melhora da imunidade: os cogumelos, Shiitake, Maitake, Enokitake, Cremini, Portobello.

- Anti-inflamatórios: alecrim, cúrcuma, salsa, aipo, cítricos, romã.

Para a MTC alguns alimentos, com funções específicas, são utilizados em casos de linfoma. Como tônicos gerais, utiliza-se noz moscada, brotos, castanha do Pará, algas, inhame, nato (soja fermentada) e gingseng. Para mover a umidade e fleuma causadoras de linfomas estão indicados: abóbora, alho-poró, couve, mostarda e carne de frutos do mar. Para mover calor recomenda-se: frutas como a laranja, maçã, pêra, pêssego e melancia, chás de hortelã e de crisântemo, e verduras como a alface, berinjela, além de broto de bambu e cebolinha. Como anti-tóxicos pode-se utilizar bardana, coentro, papa de arroz e banana (BRUNETTO, 2007).

4 CONCLUSÃO

Cada vez mais interferimos na natureza dos animais. Utilização de rações comerciais que apresentam substâncias comprovadamente cancerígenas, poluição ambiental, stress de uma vida presa, sem exercício e solitária, e de seus donos, podem ser citados como alguns dos fatores para o aumento da prevalência de câncer nos animais.

O linfoma é o tumor hematopoiético mais freqüente nos cães, e que melhor responde ao tratamento convencional com quimioterápicos. Porém, os protocolos utilizados são responsáveis por inúmeros efeitos colaterais, na maioria das vezes, bastante tóxicos, comprometendo a qualidade de vida e podendo levar à morte dos animais. Portanto, seria ideal que, a atenção do médico veterinário seja redobrada, durante e após o uso de protocolos quimioterápicos empregados no tratamento de cães portadores de neoplasias em geral e de linfomas, em particular.

O uso de diferentes práticas de Medicina Complementar e Alternativa é elevado em qualquer sociedade. Porém, em casos de câncer, acaba normalmente sendo utilizado como última alternativa para melhorar a qualidade de vida dos animais que não responderam bem ao tratamento convencional. A Medicina Tradicional Chinesa, com suas diferentes práticas, é utilizada em casos de linfoma e outros tipos de tumores há mais de 2000 anos pelos médicos chineses, e apresenta resultados satisfatórios utilizada como terapia única ou integrada ao tratamento convencional, visando a diminuição dos efeitos colaterais e a ocorrência de metástases.

A meu ver, necessita-se maior informação por parte dos veterinários alopatas e maior divulgação por parte dos veterinários praticantes de técnicas complementares e alternativas, para que haja a indicação e se possa dar opção de escolha ao proprietário que de posse das informações corretas tenha como julgar a melhor opção de tratamento para seu cão acometido por linfoma, possibilitando no mínimo uma melhor qualidade de vida a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, N.; MADEWELL, B. R. Thoracic and abdominal radiographic abnormalities in the multicentric form of lymphosarcoma in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. Lakewood, v. 176, p. 36-40, 1980.
- AL-ACHI, A. Mistletoe (*Viscum Album*). **The United States Pharmacopeia**. v. 30, 2005. 12-18 p.
- BAIN, B. J. Tumors of the hematopoietic system. In: FLETCHER, C.D. **Diagnostic histopathology of tumors**. London: Churchill Livingstone, 1995. 1768 p., cap.22, p. 929-957.
- BALNEAVES L. G.; WEEKS L.; SEELY D. Patient-decision making about complementary and alternative medicine in cancer management: context and process. **Current Oncology**. Toronto, v. 15, n. 2, p. 94-100, 2008.
- BARGER, A.M.; GRINDEM, C.B. Hematologic abnormalities associated with cancer therapy. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL J. G.; JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary hematology**. 5 ed. Canada: Lippincott Williams, 2000, p.676-681.
- BARNES, P. et al. Centers for Disease Control Advance Data Report n. 343. **Complementary and alternative medicine use among adults**. United States, 2002. p. 1-20.
- BAUER, T. Moléstias mediastínicas, pleurais e extrapleurais. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3 ed. São Paulo: Manole, 1992. 2557 p. Cap. 70. p. 908-941.
- BEDFORD, P. G. Moléstias do focinho e garganta. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3 ed. São Paulo: Manole, 1992. 2557 p. Cap. 67. p. 806-833.
- BIERMAN, N.; THOMPSON, C.; Acupuncture for Immunologic Disorders in veterinary acupuncture, *Paciente Art to Modern Medicine*. Saint Luis: Mosby, 2001. 269-280 p.
- BRONSON R. T. Variation in age and death of dogs of different sexes and breeds. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v. 43, n. 11, p. 2057-2059, 1982.
- BRUNETTO, M. A. et al. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. 2007. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/35-suple-2/04-ANCLIVEPA.pdf>> Acesso em: Nov, 2011.
- CAPUA, M. L. B. et al., Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 7, p. 1245-1251, jul, 2011.
- CLEMONS, R. M. **Integrative treatment of cancer in dogs**. University of Florida: 1997.

CONCEIÇÃO, A.N., **Uso de Viscum álbum L em pontos de acupuntura na terapia de pacientes com câncer.** Monografia apresentada no Instituto Bioethicus. Botucatu, 2008.

CONKLIN, K. A. Acupuncture And The Cancer Patient : Medical Acupuncture. v. 14, 2002. 23-32 p.

COUTINHO, A. C. R. **Tratamento da leucemia viral felina através da acupuntura.** Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista em Acupuntura Veterinária do Instituto Bioethicus, Botucatu, 2008. 35 p.

COUTO, C.G. Moléstias dos linfonodos e baço. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária.** 3. ed. São Paulo : Manole, 1992. Cap.115. p. 2328-2348.

CROW, S.E. Biologia dos tumores. In: _____. **Tratado de medicina interna veterinária.** 3 ed. São Paulo: Manole, 1992. p.539-552.

DAGLI, M. L. Z. Estudo epidemiológico das neoplasias em cães e sua possível utilização como sentinela de contaminações ambientais. Relatório final de projeto de pesquisa FAPESP, São Paulo, n. 03/07177-1, 2004.

DUNDEE, J. W.; YANG, J. Prolongation of the antiemetic action of P6 (Neiguan) acupuncture by acupressure in patients having cancer chemotherapy. **Journal of the Royal Society of Medicine.** London, v. 83, p. 360-362, 1990.

DUNDEE, J. W.; YANG, J.; MCMILLAN, C. Non-invasive stimulation of P6 (Neiguan) antiemetic acupuncture point in cancer chemotherapy. **Journal of the Royal Society of Medicine.** London, v. 84, p. 210-212, 1991.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Moléstias virais felinas. In: BARR, M.C. et al. **Tratado de medicina interna veterinária.** 4 ed, São Paulo: Manole, 1997, v. 2, 599-606.

FANG, Y.; SHAOZONG, C.; WEIMING, L. Effects of electro- acupuncture on immune function after chemotherapy in 28 cases. **Journal of Traditional Chinese Medicine.** v. 22, p. 21-23, 2002.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; BARROS, C. S. L.; Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural.** Santa Maria, v. 32 n. 5, p.895-899, 2000.

FOURNELL, C. et al. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. **Journal of Comparative Pathology.** Edinburgh, v. 117, n. 1, p. 35-59, 1997.

FOURNELL, C. et al. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Veterinary Pathology.** Washington, v. 39, p. 92-109, 2002.

FOX L. Antineoplastic drugs. In:_____. **Handbook of Veterinary Pharmacology.** Walter: Blackwell, 2008.

GAETE, J. N. Medicina alternativa y complementaria. **Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria**. Santiago do Chile, v. 42, p. 243-50, 2004.

GARDIN, N. E. **Viscum album no tratamento complementar do câncer e da hepatite C**. 2 ed. Weleda do Brasil Lab. e Farm. Ltda. 2007, 33 p.

GRAY, K.N., RAULSTON, G.L., GLEISER, C.A. et al. Histologic classification as an indication of therapeutic response in malignant lymphoma of dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. Lakewood, v. 184, p. 814-817, 1984.

GREENE, C. E. Linfadenopatia. In: LORENZ, M. D.; CORNELIUS, L. M. **Diagnóstico clínico em pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. 530 p., cap. 20. p. 117-119.

GONÇALVES, C. I. E. Estudo dos efeitos dos fármacos anti-neoplásicos em cães com linfoma e osteossarcoma. Mestrado integrado em medicina veterinária, Vila Real, 2010.

HAWKINS, E. C., ETTINGER, S. J., SUTER, P.F. Moléstias do trato respiratório inferior (pulmão) e edema pulmonar. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3 ed. São Paulo : Manole, 1992. 2557 p., cap. 69. p. 855-908.

HERNANDEZ, J. D. T. Uso clínico de los factores de crecimiento hematopoyético. **Iatreia**, v. 7, p. 173-180, 1994.

HOSOYA, K. et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Lawrence, v. 21, p. 1355-1363, 2007.

INTELIZANO, T. R. **Acupuntura e Medicina Tradicional Chinesa no Tratamento do Câncer**. Trabalho de conclusão do Curso de Especializacao em Acupuntura Veterinaria – Faculdade de Medicina Veterinaria e Zootecnia. Botucatu, 2004. 45 p.

JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 1221 p., cap. 32, p. 838-908.

JAIN, N. C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417 p., cap.20, p.319-348.

JUNIOR, J. F. **Proposta de dieta inteligente para o tratamento coadjuvante do câncer**. 2007. Disponível em: <<http://medicinacomplementar.com.br>>. Acesso em Nov, 2011.

JÚNIOR, J.F. Óleo de peixe ômega-3 e câncer: diminuição da proliferação celular maligna, aumento da apoptose, indução da diferenciação celular e diminuição da eoangiogênese tumoral. 2009. Disponível em: <<http://medicinacomplementar.com.br/tema201106.asp>>. Acesso em Nov, 2011.

KELLER, E. T. et al. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 41, n. 7, jul, 2011.

KIRSCH, A. M. D. Successful Treatment of Metastatic Malignant Melanoma with *Viscum album* Extract (Iscador® M). **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 13, p. 443–445, 2007.

KRUGER, J. M.; OSBORNE, C. A. Canine and feline hypercalcemic nephropaty. In : OSBORNE, C.A, FINCO D.R. **Canine and feline nefrology and urology**. Philadelphia: Williams e Wilkins, 1995. 876 p., cap. 21. p.416-440.

LAHANS, T. Integrating Conventional and Chinese Medicine in Cancer Care- A Clinical Guide. 1 ed. China: Elsevier, 2007, 362 p.

LANA, S .E. Chemotherapy in: BSAVA Manual of canine and feline oncology, 2 ed, p. 86-103, 2003.

LANA et al. The Use of Complementary and Alternative Therapies in Dogs and Cats With Cancer. **Journal of the American Animal Hospital Association**. Lakewood, v. 42, n. 5, p. 361-365, 2006.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004. cap. 4, p. 53-78.

LEFEBVRE, G. N. F.; BONAMIN, L. V. OLIVEIRA, C. M. Tratamento de tumor venéreo transmissível (TVT) canino utilizando *Viscum album* em associação á quimioterapia. **Revista Clínica Veterinária**. São Paulo, ano XII, n. 70, 2007. 78-86 p.

LESBER, P.; GAYNER, J. S. Management of Cancer Pain. In: MATHEWS, K. Management of pain. **The Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 30, p. 951-966, 2000.

LEVINE, J. D. Observations on analgesic effects of needle puncture (acupuncture). **Pain**. Amsterdam, v. 2, p. 149-159, 1976.

LONSDALE, T. **Raw Meaty Bones Promote Health: DMV**. Nigeria: Rivetco. 2001.

LUNA, S. P. et al. Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 3, p. 267-272, 2008.

MACIOCIA, G. **Os fundamentos da medicina chinesa**. 1 ed. São Paulo: Editora Roca, 1996, 658 p.

MADWELL, B. R.; THEILEN, G.H. Hematopoietic neoplasms, sarcomas and related conditions. Part IV: Canine. In: THEILEN, G. H.; MADWELL, B. R. (Ed.) **Veterinary cancer medicine**. 2 ed. Philadelphia: Lea Febiger, 1987. p. 392-407.

MAEDA, H., et al. Hodgkin's-like lymphoma in a dog. **Zentralblatt fur Veterinarmedizin**. Berlin, v.40, p. 200-204, 1993.

MANSKY, P. J. **Study of Gemcitabine and Mistletoe in Patients With Advanced Solid Tumors**. National Center for Complementary and Alternative Medicine: National Cancer Institute, Disponível em :<<http://www.cancer.gov>>. Acesso em: 10 Nov 2011.

MARSDEN, S. P. **Introduction to Chinese Herbal Medicine**. IX CONGRESSO MÉDICO BRASILEIRO DE MEDICINA CHINESA-ACUPUNTURA DA AMBA, Guarujá. São Paulo, 2003.

MELLANBY, R. J.; HERRTAGE, M. E.; DOBSON, R. J. Treatment of canine lymphoma by veterinarians in first opinion practice in England. **Journal of Small Animal Practice**. Oxford, v. 43, p. 198-202, 2002.

MEUTEN, D. J.; ARMSTRONG, P. J. Moléstias da paratiróide e metabolismo do cálcio. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3 ed. São Paulo: Manole, 1992. 2557 p., cap. 94. p. 1683-1705.

MILNER, R. J. et al. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD2 and CD79a cell markers. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**. Pretoria, v. 63, p. 309-313, 1996.
MORRISON, W. B. **Lymphoma in dogs and cats**. Jackson: Teton New Media, 2005. 124 p.

MOULTON, J. E; HARVEY, J. W. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues In: _____. **Tumors in domestic animals**. London: University of California Press, 1990. p. 231-244.

MOURA, V. M. B. D.; SEQUEIRA, J. L. Linfoma canino. **Revista de Educação Continuada do CRMV SP**. São Paulo, v. 2, n. 2, p. 29-33, 1999.

MOYAD, M. A.; PIENTA, K. J.; MONTIE, J. E. Use of PC-SPES, a commercially available supplement for prostate cancer, in a patient with hormone-naive disease. **European urology**. Basel. v. 54, p. 319-323, 1999.

NELSON R. W.; COUTO C. G. Chemotherapy complications of cancer. **Small animal internal medicine**. 3 ed, Mosby, 2003. p. 1073-1080.

OGILVIE, G. K.; ROBINSON, N. G. Complementary/alternative cancer therapy- fact or fiction? In: STEPHEN. J; ETTINGER & EDWARD C. FELDMAN. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. Cap. 83, p. 374-379.

OH, W. K.; SMALL, E. J. Complementary and alternative therapies in prostate cancer. **Seminars in Oncology**. Orlando, v. 29, p. 575-584, 2002.

OLSON, L. **Nutrition for dogs with câncer**. 2004. Disponível em: <<http://www.b-naturals.com/newsletter/nutrition-for-dogs-with-cancer>>. Acesso em Nov, 2011.

PAI, J. H. et al. Acupuntura em dor crônica. In: Teixeira M. J. **Dor: contexto interdisciplinar**. 1 ed. São Paulo: Maio, 2003. p. 705-716.

RALLIS, T. et al. Lymphoma (malignant lymphoma, lymphosarcoma), in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 33, p. 590-596, 1992.

RAPAPORT, S. I. **Hematologia introdução**. 2. ed. São Paulo : Roca, 1990. 450 p. Cap.18, p. 239-263.

RASSNICK K. M. et al Comparison of protocols for treatment effect induction of remission in dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Lawrence, v. 21, n. 6, p. 1364-1373, 2007.

RICHARDSON, A. M. et al. Complementary and alternative medicine use in a comprehensive cancer and the implications for oncology. **Journal of Clinical Oncology**. Alexandria, v. 18, n. 13, p. 2505-2514, 2000.

ROBINSON, N.G. Homeopathy and Câncer – Real benefits or empty promises. 2007.

RODASK, S.; DE NARDI, A. B. **Quimioterapia Antineoplásica em cães e gatos**. São Paulo: MedVet Livros, 2008.

ROSENTHAL, C.R.; MACEWEN, E. G. Treatment of lymphoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Lakewood, v. 196, n. 5, p. 774-781, 1990.

SEQUEIRA, J. L. et al. Características Anatomoclínicas dos Linfomas Caninos na região de Botucatu/SP. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v. 51, n. 3, p. 245-249, 1999.

SHOEN, A. M. Acupuntura veterinária: da arte antiga à medicina moderna.. São Paulo: Roca, 2006. p.

SLATTER, D. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 2 ed. Buenos Aires: Inter Médica, 1992. 567 p. cap. 12, p. 357-393.

TAGLIAFERRI, M. COHEN, I., TRIPATHY, D. Complementary and alternative medicine in early-stage breast cancer. **Seminars in Oncology**. Orlando, v. 28, p. 121-134, 2001.

TEIXEIRA, M. J. Dor no doente com câncer. In:_____. **Dor : contexto interdisciplinar**. 1 ed. São Paulo: Maio, 2003. p. 328-341.

TESKE, E. et al. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. Lakewood, v. 205, n. 12, p. 1722-1728, 1994.

THORESEN, A. S. Interim clinical results on acupuncture in câncer treatment: notes from my casebook. Sanderfjord: Noruega. **The web journal of acupuncture**. 2003.

TROTTA, F. et al. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry. 2008. Disponível em: <<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/19/7/1347>>. Acesso em Nov, 2011.

VAIL, D.M.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. Cap. 31, p. 699-769.

VALLI, V. E. O. The hematopoietic system. In: JUBB, K. V. F., KENNEDY, P. C., PALMER, N. (Ed) **Pathology of domestic animals**, 6 ed. New York: Academic, 1993, v. 3, p. 149-153.

VAN VLEET, J. F.; FERRANS, V. J. Patologia do sistema cardiovascular. In: CARLTON, W. W. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. 672 p., cap. 4. p. 194-227.

VONDERHAAR, M. A.; MORRISON, W. B. Lymphosarcoma. In: MORRISON, W.B. **Cancer in dogs and cats**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1998, p. 667-695.

WANG, X. L. et al. Therapeutic effects of acupoint injection at cervical Jiaji points and effects on ET and CGRP in the patient of ischemic stroke. **Zhongguo Zhen Jiu**. v. 27, n. 2, p. 93-5, 2007.

WEI, Z. Clinical observation on therapeutic effect of acupuncture at St 36 for leucopenia. **Journal of Traditional Chinese Medicine**. v. 18, p. 94-96, 1998.

WEIR E. C. et al. Humoral hypercalcemia of malignancy in canine lymphosarcoma. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v. 122, p. 602-608, 1988.

WELLER R. E. et al. Canine lymphosarcoma and hypercalcemia: Clinical, laboratory and pathologic evaluation of twenty-four cases. **Journal of Small Animal Practice**. Oxford, v. 23, p. 649-658, 1982.

WELLMAN, M. L. Neoplasia hematopoética e linfóide. In: BOJRAB, M.J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Manole, 1996. 1445 p., cap. 92. p. 737-749.

WHITCOMB, D.C., BLOCK, G. D. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. **Journal of the American Medical Association**. Chicago, v. 272, p. 1845-1850, 1994.

WILCOCK, B.P.; YAGER, J.A. The behavior of epidermotropic lymphoma in 25 dogs. **Canadian Veterinary Journal**. Ottawa, v. 30, n. 9, p. 754-759, 1989.

WILKINSON, G.T.; HARVEY, R.G. **Atlas colorido de dermatologia dos pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Manole, 1996. 304 p., cap.14, p.219-242.

WITHROW, S. J. Why worry about câncer in pets? In: WITHROW, S. J.; GREGORY, E. M. **Small animal clinical oncology**. 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2011, p. 1-3.

World Health Organization. National policy on traditional medicine and complementary/alternative medicine. Geneva: World Health Organization; 2002.

XIANZHE, Y. et al. Treatment of 104 cases of chemotherapy-induced leucopenia by injection of drugs into Zusanli. **Journal of Traditional Chinese Medicine**. v. 21, p. 27-28, 2001.

XIE, H, PREAST, V. **Xie's Veterinary Acupuncture**. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, 376 p.

ZHOU, J.; LI, Z.; JIN, P. A clinical study on acupuncture for prevention and treatment of toxic side effects during radiotherapy and chemotherapy. **Journal of Traditional Chinese Medicine**. v. 19, p. 16-21, 1999.

ZIEGLER, R. et al. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. **Journal alternative therapies in health an medicine**. v. 7, 2001. 57-66, 68-72, 74-76 p.