



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS – CAMPUS II – AREIA
CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM
MEDICINA VETERINÁRIA**



PAULO RICARDO CAVALCANTI GUIMARÃES FILHO

**ACHADOS PATOLÓGICOS DO LINFOMA MULTICÊNTRICO METASTÁTICO
EM UM CÃO: RELATO DE CASO**

**AREIA
2018**

PAULO RICARDO CAVALCANTI GUIMARÃES FILHO

**ACHADOS PATOLÓGICOS DO LINFOMA MULTICÊNTRICO METASTÁTICO
EM UM CÃO: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dra. Gisele Castro Menezes

**AREIA
2018**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

F481a Filho, Paulo Ricardo Cavalcanti Guimaraes.

ACHADOS PATOLÓGICOS DO LINFOMA MULTICÊNTRICO
METASTÁTICO EM UM CÃO: RELATO DE CASO / Paulo
Ricardo Cavalcanti Guimaraes Filho. - João Pessoa,
2018.
27 f. : il.

Orientação: Gisele Castro Menezes.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Formado. I. Menezes, Gisele Castro. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

PAULO RICARDO CAVALCANTI GUIMARÃES FILHO

ACHADOS PATOLÓGICOS DO LINFOMA MULTICÊNTRICO
METASTÁTICO EM UM CÃO: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Medicina Veterinária, pela
Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em ____/____/____.

Nota:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Doutora Gisele de Castro Menezes (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Me. Rafael Lima de Oliveira
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Médico veterinário José de Jesus Cavalcante
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Prof. Dra. Fabiana Satake
Coordenação de TCC

AGRADECIMENTOS

MUITO OBRIGADO!

Só tenho a agradecer a Deus por mim dar saúde para enfrentar as batalhas diárias, abençoar e ter me dado uma família tão maravilhosa da qual agradeço todo dia, com certeza tem toda minha gratidão, onde são minha base e minha vida a eles minha eterna gratidão.

Meu pai e minha mãe, onde deposito todo meu amor e admiração que Deus continue abençoando vocês sempre, essa vitória é nossa! As minhas irmãs que amo demais e que sempre estarão comigo onde eu estiver, agradeço aos meus primos em especial a Paulinho e Margarina que não tenho palavras para descrever o amor que sinto por eles, aos meus avós Paulo Luiz e Eliete da qual não compartilham mais essa vida porém sinto que estão comigo sempre e com certeza felizes com essa vitória, a Lilão e Edgar que me inspiram sempre a alcançar meus objetivos.

A todos meus amigos de infância e faculdade que compartilharam comigo várias histórias, aperreios, lutas e vitórias sou eternamente grato de coração a todos, em especial: Reloginho, Betinho, Sávio, Pedro, Rodolfo, Naldinho, Cremelo, Vovora, Fabinho, Rafa Barão, Gila, Neto Cirne, Breno, Ricardo dedão, Igor Martelo, Jesus, gêmeos, Luquinhas, Buraco, Murilo, Gasturia e minha turma 2012.2 onde guardo em meu coração todos aqueles que começaram essa jornada comigo.

Agradeço muito a Eduarda uma menina especial que apareceu na minha vida e tive a sorte de compartilhar uma vida ao seu lado, da qual tem minha eterna gratidão e amor, muito obrigado meu amor. Enfim agradeço aos meus professores do qual deram seu máximo a cada dia para tentar nos ensinar algo e nós ensina a ser pessoas de bens antes mesmo de ser bons profissionais, em especial a professora Gisele, que é uma guerreira além de tudo e excelente profissional da qual tem a admiração de todos, muito obrigado a todos!

RESUMO

GUIMARÃES FILHO, Paulo Ricardo Cavalcanti, Universidade Federal da Paraíba, dezembro de 2018. **ACHADOS PATOLÓGICOS DO LINFOMA MULTICÊNTRICO METASTÁTICO EM UM CÃO: RELATO DE CASO.** Orientadora: Gisele Castro Menezes.

As neoplasias são consideradas uma das principais casuísticas na clínica médica e cirúrgica de animais de companhia, sobretudo pelo aumento da expectativa de vida desses cães. O linfoma é uma das principais neoplasias de teor maligno diagnosticados em cães. O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um cão diagnosticado com Linfoma Multicêntrico Metastático, discutindo os achados clínicos e patológicos. Um cão, adulto, sem raça definida com 7 anos de idade foi atendido no hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) campus II no município de Areia PB com histórico de apatia, anorexia, emagrecimento progressivo e aumento dos linfonodos. Na avaliação clínica, observou-se linfadenomegalia generalizada, aumento da temperatura corporal (39,5°C), mucosas hipocoradas e aumento do volume abdominal. Após avaliação ultrassonográfica abdominal, observou-se evidente espleno e hepatomegalia e presença de linfonodos mesentéricos reativos. Após coleta de sangue para realização de hemograma e bioquímico, foi identificado aumento das enzimas hepáticas, grave anemia normocítica normocrômico arregenerativa, e leucocitose por linfocitose. Dessa maneira, foi indicado uma citologia aspirativa de agulha fina dos linfonodos, sorologia para Leishmaniose objetivando diagnóstico diferencial das neoplasias linfoides e infecções, bem como foram coletados fragmentos de linfonodos reativos para avaliação histopatológica, onde foi confirmado linfoma alto grau. Devido ao grau avançado da doença com presença de metástases, associado a grande debilidade do animal e as baixas condições financeiras do tutor para uma possível quimioterapia, a eutanásia foi indicada e aprovada pelo tutor. Assim, o animal foi necropsiado sendo evidenciado necrose intensa e difusa em todo fígado, devido a uma congestão passiva crônica com presença de linfangiectasia grave e observou-se reatividade de vários linfonodos do corpo tais como mesentéricos, submandibulares, axilares, poplíteos, mediastinais com esplenomegalia evidente com contornos abaulados e irregulares, de coloração parda clara e discreto líquido ascético.

Palavras-chave: cães, neoplasia, oncologia veterinária.

ABSTRACT

GUIMARÃES FILHO, Paulo Ricardo Cavalcanti, Federal University of Paraíba, december,2018. **PATHOLOGICAL FINDINGS OF METASTATIC MULTICENTRIC LYMPHOMA IN A DOG: CASE REPORT.** Advisor: Gisele Castro Menezes.

The neoplasms are considered one of the main cases in the medical and surgical clinic of companion animals, especially by the increase in life expectancy of these dogs. The lymphoma is one of the main malignant neoplasms diagnosed in dogs. The present work aims to report a case of a dog diagnosed with Metastatic Multicentric Lymphoma, discussing the clinical and pathological findings. A dog, adult, no definite race with 7 years old was attended at the Veterinary Hospital o the Federal University of Paraíba (FUPB) campus II in the municipality of Areia, PB with a history of apathy, anorexia, progressive thinning and increase of lymph nodes. In clinical evaluation, it was observed generalized lymphadenopathy, increased body temperature (39,5 C), hypocorous mucous membranes and increased abdominal volume. After abdominal ultrasonographic evaluation, it was observed evident splenomegaly and hepatomegaly and presence of reactive mesenteric lymph nodes. After collection of complementary blood tests, an increase in hepatic enzymes, severe regenerative normocytic anemia and leukocytosis due to lymphocytosis were indentified. In this way, was indicated a fine needle aspiration cytology of the lymphnodes, serology for Leishmaniasis aiming at differential diagnosis of lymphoid neoplasms and infections, as well as were collected fragments of reactive lymphnodes for histopathological evaluation, where high grade lymphoma was confirmed. Due to the advanced degree of the disease with presence of metastases, associated with the great weakness of the animal and the low financial conditions of the tutor for a possible chemotherapy, the euthanasia was indicated and approved by the tutor. Thus, the animal was necropsied to evaluate the macroscopic aspects as well as collection of complementary tests.

Keywords: dogs, neoplasia, veterinary oncology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Canino sem raça definida, com 7 anos de idade, durante sua avaliação física, no hospital veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) campus II no município de Areia, PB. Observou-se apatia, aumento dos linfonodos e linfadenopatia generalizada.....	23
Figura 2 - Animal com edema de membros posteriores e aumento de volume abdominal.....	24
Figura 3 -- Citologia aspirativa, foi observado predominância de linfócitos atípicos em grande quantidade, cromatina grosseira, poucas figuras de mitose, mitoses atípicas e plomorfismo intenso e presença de alguns plasmócitos, achados típicos de linfoma.....	25
Figura 4 -- Vários linfonodos aumentados e esplenomegalia evidente com contornos abaulados e irregulares, de coloração parda clara e discreto líquido ascético.....	26
Figura 5 - Hepatite crônica e dilatação de veias e vasos.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT-----Alanina aminotransferase

CAAF-----Citologia Aspirativa por Agulha Fina

FMVZ----- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

GGT-----Gama glutamil transferase

IBGE----- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

PB----- Paraíba

SRD----- Sem Raça Definida

UFPB-----Universidade Federal da Paraíba

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1	ONCOLOGIA NA CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA	14
3.2	LINFOMAS EM CANÍDEOS.....	15
3.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS LINFOMAS	17
3.4	LINFOMA MULTICÊNTRICO MESTATÁTICO: ALTERAÇÕES DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO E PROGNÓSTICO	18
3.4.1	Etiologia do Linfoma Multicêntrico Metastático	18
3.4.2	Sinais Clínicos	19
3.4.3	Diagnóstico Clínico e Patológico	20
3.4.4	Tratamento e Prognóstico	21
4	RELATO DE CASO	22
5	DISCUSSÃO	27
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de neoplasias em canídeos torna-se um problema cada vez mais presente no dia a dia de uma clínica ou hospital veterinário. Dentre esse novo perfil epidemiológico pode estar relacionado à maior longevidade desses animais, além do crescente aumento populacional (BARROS et al., 2017).

O linfoma ou linfossarcoma é uma das neoplasias mais frequentes em cães (BARROS et al., 2017), é o tumor linfoide que se origina em órgãos linfohematopoéticos sólidos (linfonodo, baço, fígado e agregados linfoides associados às mucosas) (FIGHERA et al., 2006). São doenças caracterizadas por células neoplásicas oriundas de células linforreticulares, as quais são manifestadas em tecidos e/ou órgãos os quais sejam agregados por componentes linfoides, exibindo comportamento maligno (VAIL e YOUNG, 2007). O linfoma é classificado de acordo com a localização anatômica do tumor, as categorias são: multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal (RIBEIRO; ALEIXO e ANDRADE, 2017).

O linfoma multicêntrico pode acometer os linfonodos superficiais e profundos, o baço, o fígado, as tonsilas e a medula óssea (FIGHERA et al., 2006). Aproximadamente 80% dos casos de linfoma canino são do tipo multicêntrico e por isso é a forma mais diagnosticada na espécie (COUTO, 2015; VAIL e YOUNG, 2007). O fato do linfoma multicêntrico poder infiltrar-se em qualquer parte do organismo mimetiza algumas vezes outras formas anatômicas (MORENO e BRACARENSE, 2007).

Os sinais clínicos mais comumente apresentados por cães com linfoma multicêntrico incluem linfadenopatia generalizada, anorexia, apatia, perda de peso, caquexia, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento de volume das tonsilas, desidratação, febre, ascite, edema localizado, palidez das mucosas e icterícia (FIGHERA et al., 2006). Os exames laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico sérico renal e hepático e urinálise) complementares essenciais (RIBEIRO; ALEIXO e ANDRADE, 2015) além de confirmarem as suspeitas clínicas, avaliam as condições de saúde do paciente e contribui no estabelecimento de uma adequada terapia de suporte (CUNHA et al., 2011; SILVA et al., 2012). O diagnóstico definitivo se faz necessária a análise citomorfológica de amostras obtidas por punção aspirativa e/ou a avaliação histológica, além de técnicas de biologia molecular para a classificação imunofenotípica (RIBEIRO; ALEIXO e ANDRADE, 2017).

Pelo fato do linfoma ser normalmente uma afecção sistêmica, decorrente principalmente das metástases, a quimioterapia surge como a modalidade terapêutica mais adequada (COUTO, 2015), quanto ao período de sobrevida e o prognóstico são variáveis, sendo influenciados pela classificação histológica, imunofenotipagem, estadiamento clínico da neoplasia, protocolo quimioterápico utilizado e tempo de instituição do tratamento, assim como pela resposta inicial do paciente ao tratamento (CUNHA et al., 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Objetiva-se com esse trabalho relatar um caso de linfoma multicêntrico metastático, atendido e acompanhado no Hospital Veterinário da UFPB.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender sinais clínicos e alterações em um cão diagnosticado com Linfoma multicêntrico metastático;
- Descrever exames laboratoriais e complementares realizados em um cão diagnosticado com Linfoma multicêntrico metastático;
- Relatar e discutir os achados macroscópicos e histológicos de estudo necroscópico e histopatológico em um cão diagnosticado com Linfoma multicêntrico metastático.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 ONCOLOGIA A CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Várias mutações podem causar o crescimento desordenado celular devido ao acúmulo de anormalidades do DNA que podem ocorrer nos genes fundamentais, como por exemplo, naqueles envolvidos no ciclo celular, apoptose e reparo de DNA, as causas primárias do câncer ainda não são totalmente esclarecidas se sabe que atualmente pode haver mutações genéticas ou induzidas por agentes como: metais, radiações, vírus, radicais livres de oxigênio, inflamações crônicas e xenobióticos (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Animais que apresentam tumores podem desenvolver neoplasias, mesmo não tendo sido exposto aos agentes cancerígenos e as causas dessas mutações podem ocorrer em consequência da ação do próprio metabolismo, já em casos onde ocorre agentes químicos tem como características de ser rápida e irreversível e é causada por lesão no DNA, ao que acontece na fase física onde vai haver lesão no DNA e são considerados agentes iniciadores de neoplasias como: inflamação, traumas e radiação (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Podem haver várias causas primárias para o desenvolvimento da neoplasia a carcinogênese viral que causam a transformação pela capacidade de integrarem seus genomas ao DNA da célula hospedeiro, por parasitas e bactérias podendo ser induzida a neoplasia através da presença de larvas a hereditariedade que está ligada a perda de genes supressores (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008).

A carcinogênese é um processo que ocorre em várias etapas, onde as células, gradativamente, vão adquirindo as características de malignidade devido a uma série de alterações genéticas progressivas e cumulativas (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Segundo Dalek, (2008) a inativação da p53 também pode ocorrer pela perda, sequestração ou ligação a outras proteínas, como proteínas virais, a p53 pode atuar como pró-apoptótica na presença de lesão do DNA ela também regula por transcrição uma molécula pró-apoptótica da família Bcl2, a Bax, a função supressora de tumor da p53 pode ser perdida em decorrência de alterações de ganho de funções da ciclinas (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Os cães que são menos afetados pelo linfoma costumam ter menos de 4 anos, os cães que se incluem num grupo de idade geriátrica a meia-idade numa média entre 6 a 9 anos vão ter maior probabilidade de ser afetados (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Segundo Vail, (2007) o gênero não surge como um fator de risco. Porém cadelas que não são castradas são menos susceptíveis a incidência de linfoma, sugerindo assim uma função

importante dos hormônios femininos no desenvolvimento da doença (CUNHA et al., 2011).

As raças susceptíveis a terem o linfoma são: Boxer, Bull Mastiff, Basset Hound, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier, Buldog, Labrador Retriever, Rottweiler, Cocker Spaniel e Golden Retriever porém todas as raças Dachshund, a Pomeranian e a Chihuahua são as menos susceptíveis (VALLI et al., 2000).

Segundo VALLI, (2000) levantamentos recentes apontam para uma maior ocorrência em cães machos também observou uma maior ocorrência em cães de porte grande com uma incidência de 75,6%, os linfomas tem como característica a proliferação clonal de linfócitos malignos e se origina principalmente de órgãos linfoides como, fígado, baço, medula óssea e timo (VAIL e YOUNG, 2007).

De acordo com (Morris e Dobson, 2001; Dobson, Samuel, Milstein, Rogers e Wood, 2007) o linfoma é a neoplasia hematopoiética com maior incidência no cão, representando cerca de 80% a 90% deste tipo de neoplasias.

É observado um novo arranjo familiar nas populações, repercutindo de forma importante em relação aos cuidados com os animais de companhia, implantando um conceito de família multiespécie (MOREIRA et al. 2018), o qual interfere no melhor diagnóstico e acompanhamento veterinário de doenças as quais eram negligenciadas.

Decorrente dos novos hábitos de cuidados e interações homem-animal-ambiente, a Medicina Veterinária vem se desenvolvendo nas mais diferentes áreas, e a oncologia veterinária vem se destacando com as novas abordagens (MOREIRA et al. 2018). A crescente incidência das afecções neoplásicas em cães tem várias razões, entre elas está a maior longevidade observada nestes animais (DE NARDI et al. 2002).

3.2 LINFOMAS EM CANÍDEOS

Os linfomas ou linfossarcoma são tumores malignos originado em órgãos linfoides sólidos e de crescimento rápido, sendo comum a ocorrência na espécie canina (DIAS et al. 2017), apresenta uma importância epidemiológica em cães, sobretudo os de meia idade ou idosos, representam 83% das desordens tumorais hematopoiéticas e cerca de 20% de todas neoplasias (malignas e benignas) diagnosticadas em cães.

Uma classificação do linfoma bastante utilizada na medicina veterinária é baseada na localização anatômica das massas tumorais, isto é, multicêntrico, mediastínico, alimentar e extra-nodal (VALLI et al. 2002). Essa classificação tem importância clínico diagnóstica por permitir que os sinais clínicos e alterações macroscópicas sejam diretamente associados

disfunções específicas de cada órgão afetado (COUTO, 2015).

A forma multicêntrica do linfoma tem maior risco nos machos, uma incidência de 80% entre todos os tipos da doença no cão com ou sem envolvimento do fígado, baço e medula óssea sendo caracterizada por uma linfadenomegalia generalizada, atingindo mais a raça Rottweiler e animais na meia-idade (Jagielski et al., 2002; Couto, 2009; Vail, 2011)

Essa forma do linfoma pode apresentar sinais clínicos, como anorexia, palidez de mucosas, ascite, hepatomegalia com infiltração hepática (63% dos casos), hiperbilirubinemia indireta (icterícia), elevação leve a moderada da atividade sérica da alanina aminotransferase (47 a 70% dos casos) e esplenomegalia, principalmente quando há envolvimento do fígado e baço pelo linfoma. Sendo assim dentro dos diagnósticos diferenciais devem ser incluídos o mieloma múltiplo, a leucemia linfóide, a erliquiose, a brucelose a histoplasmose e o lúpus eritematoso sistêmico (GREENE, 2006)

O linfoma alimentar causa algumas controversas entre autores em reação a sua frequência, a maioria dos trabalhos afirmam que o linfoma alimentar representa aproximadamente 7% de todos os linfomas (Vail e Young, 2007; Couto, 2009; Vail, 2010), já JONES, (2000) afirma que a forma alimentar aparece com menos frequência nos cães aproximadamente 5 a 10% dos casos, esse tipo de linfoma é mais comum em cães do sexo masculino e pode se apresentar em três formas de infiltração gastrointestinal: solitária, difusa ou multifocal podendo assim ter ou não envolvimento da medula óssea (Vail e Young, 2007; Couto, 2009; Vail, 2007).

Num estudo de Rassnick et al. (2009) a média de idades de animais com linfoma alimentar foi de 10 anos e o imunofenotipo mais comumente encontrado foi o T, os sinais clínicos mais comuns são diarreia e esteatorréia quando acomete principalmente o intestino delgado, e melena, quando acomete o intestino grosso, podendo desenvolver a síndrome da má absorção (VALLI, 2010)

O linfoma cutâneo pode ter uma de duas formas: a epiteliotrópica ou não-epiteliotrópica. Sendo que ambas as formas são poucos comuns em cães, os animais que são afetados por essa doença podem chegar a atingir 6% onde os cães geriátricos são os mais afetados, as raças predispostas a forma epiteliotrópica são a: Scottish Terrier e Golden Retriever (Medleau e Hnilica, 2006; Vail, 2011).

A síndrome de Sézary é uma variante da micose fungóide e é relatada em cães e gatos, podendo ser considerada a mais agressiva e envolve corrente sanguínea, a forma epiteliotrópica pode se caracterizar por afetar a mucosa oral, erupção eritematosa pruriginosa e descamativa, formando placas firme (VAIL, 2010)

Cerca de 20% dos cães com linfoma multicêntrico apresentam como característica

linfadenomegalia destes linfonodos, a forma mediastínica tem sua incidência de cerca de 3% dentre os tipos de linfoma que tem como principal característica uma linfadenomegalia dos linfonodos mediastínicos craniais ou timo, tendo ou não envolvimento da medula óssea, sendo mais comum a hipercalcemia na forma mediastínica, assim como o fenótipo de células T (Vail e Young, 2007; Couto, 2009; Vail, 2010)

A forma extranodal tem uma incidência de cerca de 3%, podendo afetar qualquer órgão ou tecido, o linfoma ocular surge frequentemente associado a forma multicêntrica da neoplasia já o linfoma renal é muito raro em cão (Vail e Young, 2007; Couto, 2009; Vail, 2010). A forma extranodal pode envolver olhos, rins, a pele, a cavidade nasal, a bexiga, o sistema nervoso e a porção intravascular que são regiões extranodais (Vail e Young, 2007; Couto, 2009; Vail, 2010)

3.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS LINFOMAS

Os linfomas são as neoplasias mais importantes em cães, podem acometer animais sem raça definida (SRD) e com raça definida, em pesquisa realizada por Coletto et al. (2017) a maioria dos cães (72,2%) eram de raça definida e 25,9% eram cães SRD, Moreno e Bracarense (2007) também encontraram maior frequência em cães com raça definida, sendo (59,7%) para raças definidas e 40,3% dos cães eram SRD.

Autores afirmam não haver predisposição relacionada ao sexo dos animais (CARDOSO et al. 2004; ROSSETTO et al. 2009; COLETO et al. 2017; DIAS et al. 2017), porém em levantamento realizado por Figuera et al. (2006) pesquisando aspectos clínico-patológicos em 43 cães acometidos por linfoma, observaram uma distribuição em 27 dos cães (62,8%) eram machos e 16 (37,2%) eram fêmeas.

Quanto os aspectos de sexo e raças mais acometidas por linfoma multicêntrico, os resultados são bastante conflitantes. A maioria dos trabalhos nacionais relatam acentuada ocorrência dessa neoplasia em cães das raças Rottweiler e Boxer (EDWARDS et al. 2003; VAIL e YOUNG, 2007; GAVAZZA et al. 2009; CUNHA et al. 2011), no entanto predisposição racial já foi relatada em cães das raças Pastor Alemão (GAVAZZA et al. 2009; Quanto à influência do sexo na frequência de linfomas, existem indícios de que a incidência é menor nas fêmeas não ovariectomizadas e em machos orquiectomizados (VALLI, 1993), porém, alguns autores relatam prevalência semelhantes entre fêmeas e machos, propondo não haver predileção por sexo (SEQUEIRA et al. 1999; VAIL e YOUNG, 2007; GAVAZZA et al. 2009; CUNHA et al. 2011).

Animais em idade adulta, entre seis e dez anos de idade, são os mais acometidos por linfoma multicêntrico (CUNHA et al. 2011).

A incidência de cães acometidos pelo linfoma é de aproximadamente 24 a 33 casos para cada 10.000 cães, com tudo o linfoma é responsável por uma porcentagem de 8,5 a 9% de todas as neoplasias caninas (PASTOR et al., 2009)

3.4 LINFOMA MULTICÊNTRICO METASTÁTICO: ALTERAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO E PROGNÓSTICO

3.4.1 ETIOLOGIA DO LINFOMA MULTICÊNTRICO METASTÁTICO

Pode acontecer de uma célula ter lesão em seu genoma, com isso o mecanismo de defesa é acionado, sendo assim o ciclo celular é interrompido, para que esse sistema de defesa tente reparar o erro, o mesmo falhando a célula pode entrar em apoptose ou caminhar para a transformação maligna, os mecanismos da transformação dessa célula envolvem uma série de eventos genéticos (proto-oncogenes, genes supressores e controladores da apoptose, alterações epigenéticas) e também moleculares onde a célula perderá mecanismos regulatórios, tornando-as independentes, com isso, leva ao acúmulo de 5 a 6 mutações no seu genoma, e assim, proporcionando o desenvolvimento do câncer (ARGYLE e KHANNA, 2007).

Os linfomas tratam-se de doenças cujos fatores precipitantes ainda permanecem parcialmente incompreendidos aventando-se, todavia, possível etiopatogenia multifatorial envolvendo eventos genéticos, déficits imunológicos, exposição à radiação ionizante e carcinógenos químicos (CUNHA et al., 2011). Aproximadamente 80% dos casos de linfoma canino são do tipo multicêntrico e por isso é a forma mais diagnosticada na espécie (COUTO, 2015; VAIL e YOUNG, 2007).

Segundo (Couto, 2009) a etiologia do linfoma é considerada multifatorial, pois não foi identificado um fator único como causador dessa neoplasia, 80 a 90% dos cânceres na oncologia são associados a fatores ambientais somando com o modo de vida do animal (BELPOMME, 2004), vários estudos tentam associar fatores diferentes de riscos no desenvolvimento do linfoma e um deles é a hereditariedade (LURIE et al., 2008).

A prevalência de células B e células T nas doenças linfoproliferativas neoplásicas nas raças mais susceptíveis dá a entender que é evidente um componente genético que difere entre raças (Modiano et al., 2005) onde de acordo com (Lurie et al., 2008) as raças de cães Boxer é mais afetada por linfoma de células T.

O linfoma está ligado a ligações aberrantes que proporcionam seu desenvolvimento quando há ontogênese do linfócitos a recombinação gênica pode levar a uma variedades de clones de células B com grande envolvimento na quebra e ligação do DNA dentro do loci (KLUMB, 2001).

Segundo Milman, (2010) exposição de cães com linfoma ao Epstein barr vírus, não há evidências da presença do vírus na oncogênese do linfoma, agentes bacterianos podem induzir ao câncer por meio de uma inflamação através de bactérias como *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci* e *Borrelia burgdorferi* onde apresentam metabólitos bacterianos carcinogênicos, sendo bem definida nos linfomas de seres humanos (PARSONNET, 1994).

Animais de estimação onde o proprietário é fumante pode estar ligado com a presença de nicotina na urina de cães (ROZA; VIEGAS, 2007).

Mesmo com a presença de metabolitos de nicotina na urina de cães e se confirmando a exposição ao tabaco ambiental, não há evidencias de problemas relacionados com o linfoma, sendo em cães que vivem em famílias que possuem fumantes (ROZA; VIEGAS, 2007).

A exposição de poluentes podem causar ou até mesmo desenvolver linfoma em cães, onde foi realizado um estudo caso-controle que enfatiza que morar em áreas industriais e usar substâncias químicas, como solventes ou tintas, poderiam está positivo e independentemente associado ao desenvolvimento de linfoma em cães (GAVAZZA et al. 2001).

Avaliou se a associação entre químicos usados e o risco de linfoma canino, o meio ambiente foi estudado na direção de descobrir fatores etiológicos que tenha relação com a doença, os resultados não acusam o controle de pulgas e carrapatos ao linfoma canino e sim os produtos específicos de cuidado de relevância foi relacionado com o risco de desenvolvimento da doença (Takashima-Uebelhoer et al., 2012), segundo Hayes et al. (1995) a hipótese do desenvolvimento de linfoma devido á exposição ao herbicida 2,4 D no cão doméstico, não prova este que tal relação seja causadora desta neoplasia.

Além das causas já faladas a origem do linfoma pode ser associado a: exposição a fontes de campos magnéticos, medicação imunossupressiva (ciclosporina), atopia (surge relacionado com o linfoma cutâneo), proximidades a indústria e fatores infecciosos (TOMBLEY et al., 1983; VAIL, 2010; VAIL, 2011)

3.4.2 SINAIS CLÍNICOS

Os sintomas variam na dependência do estágio clínico da enfermidade os quais, como acima exposto, podem incluir desde linfadenomegalia periférica indolor até sinais sistêmicos, sobretudo representados por apatia, disorexia, emaciação e edema de membros, podendo também ocorrer hepatomegalia e esplenomegalia decorrentes da infiltração

neoplásica (VAIL, 2000).

Quanto o principal sinal clínico, a linfadenopatia, ocorre de forma bilateral dos linfonodos superficiais, principalmente do poplíteo, mandibular, pré-escapular e axilar, com aumento de 2-10 vezes o tamanho normal do linfonodo (Dobson e Gorman, 1993). Um levantamento realizado por Cardoso et al. (2004) de 54 cães atendidos e diagnosticados com linfoma na FMVZ da Unesp/Botucatu, constataram que 16,67% (9/54) dos casos atendidos apresentaram dificuldade de locomoção, tendo como fatores que provavelmente levaram a dificuldade de locomoção: o edema de membros, envolvimento neoplásico dos linfonodos poplíteos e inguinais, e o cansaço e fraqueza secundários ao comprometimento do sistema respiratório e circulatório.

3.4.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E PATOLÓGICO

O principal sinal clínico do linfoma em cães é o linfadenopatia periférica generalizada (FHIGUERA et al., 2006), esse sinal clínico também é o principal sintoma da leishmaniose visceral canina, o que coloca essa importante zoonose como o principal diagnóstico diferencial do linfoma multicêntrico (LANGONI et al., 2005; LINHARES et al., 2005; PIMENTEL et al., 2008). Os diagnósticos diferenciais devem incluir histoplasmose, blastomicose, coccidiodomicose, leishmaniose, erliquiose, tuberculose, brucelose, mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda e lúpus eritematoso sistêmico (FIGHERA et al., 2006). O diagnóstico clínico apresenta fundamental importância no auxílio ao diagnóstico laboratorial da doença (CARDOSO et al. 2004; AMARAL et al. 2016).

Quanto aos achados dos exames complementares estão diretamente relacionados com a localização anatômica do tumor e a gravidade dos sinais sistêmicos, nesse sentido é sempre necessária a realização de Hemograma e perfil bioquímico sérico, para melhor definição da fase e do estado geral do animal (CARDOSO et al. 2004).

A apresentação anatômica dos linfomas é variável e tem influência no quadro clínico do animal (SEQUEIRA et al. 1999). Na forma multicêntrica ou generalizada, o sinal clínico mais comumente observado é a linfadenopatia indolor, podendo haver comprometimento de linfonodos superficiais e viscerais, além de envolvimento variável do baço, do fígado e de outros órgãos.

A técnica de Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF) é uma das técnicas de diagnóstico definitivo mais empregadas na rotina laboratorial para diagnóstico dessa neoplasia. Em estudo conduzido por Suzano et al. (2010) comprovou que a técnica de CAAF é adequada classificação citomorfológica dos linfomas, indicando ser esta uma técnica de boa acurácia, baixo custo, eficaz e rápida.

3.4.4 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A poliquimioterapia representa o tratamento de eleição para o linfoma multicêntrico canino (VAIL e YOUNG, 2007). O período de sobrevivência do paciente e o prognóstico é variável sendo influenciados por fatores, sobretudo representados por classificação histológica, imunofenotipagem e estadiamento clínico da neoplasia, protocolo quimioterápico utilizado e respectivo tempo de instituição, assim como pela resposta inicial do paciente ao tratamento (GAVAZZA et al. 2009).

Segundo Vail, (2011) uma vez alcançado o diagnóstico, os cães sem tratamento geralmente vivem apenas quatro a seis semanas, excetuando casos específicos, como os animais com tumores de baixo grau.

Uma grande variedade de protocolos quimioterápicos está descrita para o tratamento do linfoma canino multicêntrico, podendo ser protocolos baseados em combinações de fármacos que resultam em tempos de remissão e sobrevivências mais longas, tendo a desvantagem de serem mais dispendiosos e risco de toxicidade que em protocolo com apenas um fármaco, a resposta ao tratamento é boa com cerca de 90% dos animais atingirem a remissão (VAIL, 2011)

Alguns protocolos podem ser usados e possuem algum sucesso como: ciclofosfamida, vincristina e prednisona; ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; ciclofosfamida, vincristina, citosinaarabinosídeo e prednisona; clorambucil, actinomicina D e prednisona (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

A maioria dos protocolos quimioterápicos combinados para o tratamento de primeira linha do linfoma canino que são versões modificadas de protocolo CHOP, que é um protocolo semelhante desenhado para o tratamento do linfoma humano, sendo constituído por uma combinação de ciclofosfamida (C), doxorubicina (H), vincristina (O) e prednisolona (P). Estudos da vincristina e a doxorubicina demonstram que tem maior ação sobre a viabilidade das células e a ciclofosfamida induzia o maior nível de apoptose (PAWLK, RAPAK, ZBYRYT e OBMINSKA-MRUKOWICZ, 2014).

4 RELATO DE CASO

Um cão, adulto, SRD, com 7 anos de idade e com histórico de apatia, anorexia, emagrecimento progressivo e aumento dos linfonodos foi atendido no hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) campus II no município de Areia, PB.

Na avaliação clínica, observou-se linfadenopatia generalizada, aumento da temperatura corporal ($39,5^{\circ}\text{C}$), mucosas hipocoradas e aumento do volume abdominal.



Figura 1. Canino sem raça definida, com 7 anos de idade, durante sua avaliação física, no hospital veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) Observa-se apatia e aumento do linfonodo submandibular.



Figura 2. Aspectos clínicos do linfoma. Observa-se edema de membros posteriores e aumento de volume abdominal.

Dessa maneira, objetivando fazer um diagnóstico diferencial das linfadenopatias infecciosas, inflamatórias e neoplásicas, foram realizados exames complementares tais como hemograma, bioquímica, perfil hepático e renal, sorologia para Leishmaniose (Elisa) bem como exames de imagem como Raio X de tórax e ultrassom do abdome. Portanto, o sangue venoso foi coletado, dispostos em tubos com EDTA para avaliação hematológica bem como em tubos seco para avaliação do nível sérico das enzimas hepáticas (ALT, GGT, Fosfatase alcalina) e renais (uréia e creatinina). Após avaliação ultrassonográfica abdominal, observou-se evidente espleno e hepatomegalia com aumento difuso de ecogenicidade hepática,

sugerindo hepatite crônica, dilatação de veias e vasos linfáticos, sugerindo congestão passiva e presença de linfonodos mesentéricos reativos.

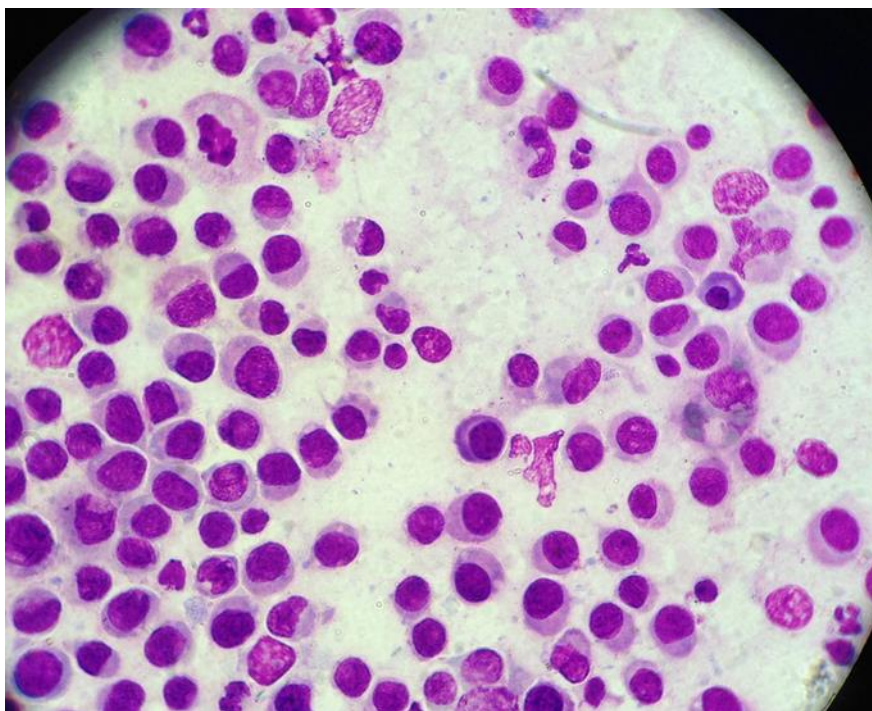


Figura 3. Aspectos microscópicos da citologia aspirativa. Foi observado predominância de linfócitos atípicos em grande quantidade, cromatina grosseira, poucas figuras de mitose, mitoses atípicas e plomorfismo intenso e presença de alguns plasmócitos, achados típicos de linfoma.

A suspeita de hepatite foi confirmada pelo aumento sérico de todas as enzimas hepáticas, porém, sem alteração na avaliação renal. No hemograma, pode-se observar grave anemia normocítica normocrômica arregenerativa e leucocitose por linfocitose.

Dessa maneira, foi indicado uma citologia aspirativa de agulha fina dos linfonodos onde podemos observar na figura 3, bem como sorologia para Leishmaniose objetivando diagnóstico diferencial das neoplasias linfoides e infecções.



Figura 4. Aspecto macroscópico do baço e dos linfonodos superficiais. Observa-se linfonodos aumentados e esplenomegalia evidente com contornos abaulados e irregulares, de coloração parda clara e formações nodulares multifocais em todo parênquima esplênico.

Assim, para confirmação da suspeita, foram coletados fragmentos de linfonodos reativos para avaliação histopatológica, fixados em formol tamponado a 10% e realizado a técnica histopatológica padrão com inclusão em parafina, cortes no micrótomo e coloração em Hematoxilina e Eosina (HE). Na avaliação histopatológica dos fragmentos, foi observado grande quantidade de linfócitos atípicos com predominância de linfoblastos exibindo citoplasma desenvolvido, pleomorfismo intenso e moderadas figuras de mitose, confirmando o linfoma linfoblástico pouco diferenciado, o que significa dizer que se trata de um linfoma de alto grau de malignidade, de acordo com a classificação histopatológica do National Cancer Institute Working Formulation.

Devido ao grau avançado da doença com presença de metástases no fígado e no baço, associado a debilidade do animal (baixo escore corporal, hepatite e anemia intensa), e as baixas condições financeiras do tutor para uma possível quimioterapia, a eutanásia foi indicada e aprovada pelo tutor.

O procedimento para eutanásia foi estabelecido de acordo com a resolução normativa número 37/2018 do CONCEA a qual determina as diretrizes legais para o procedimento. Assim, para o procedimento da eutanásia, foi realizado uma sedação com diazepam e xilazina

e, após 15 minutos, foi administrada anestesia geral endovenosa com tiopental em sobredose até que o animal entrasse em plano anestésico (estágio IV) e perdesse os sentidos e a consciência. Em seguida da anestesia, foi administrado duas ampolas de KCl endovenoso para indução da parada cardíaca.

Após a realização da eutanásia, o animal foi necropsiado para melhor avaliação dos aspectos macroscópicos.

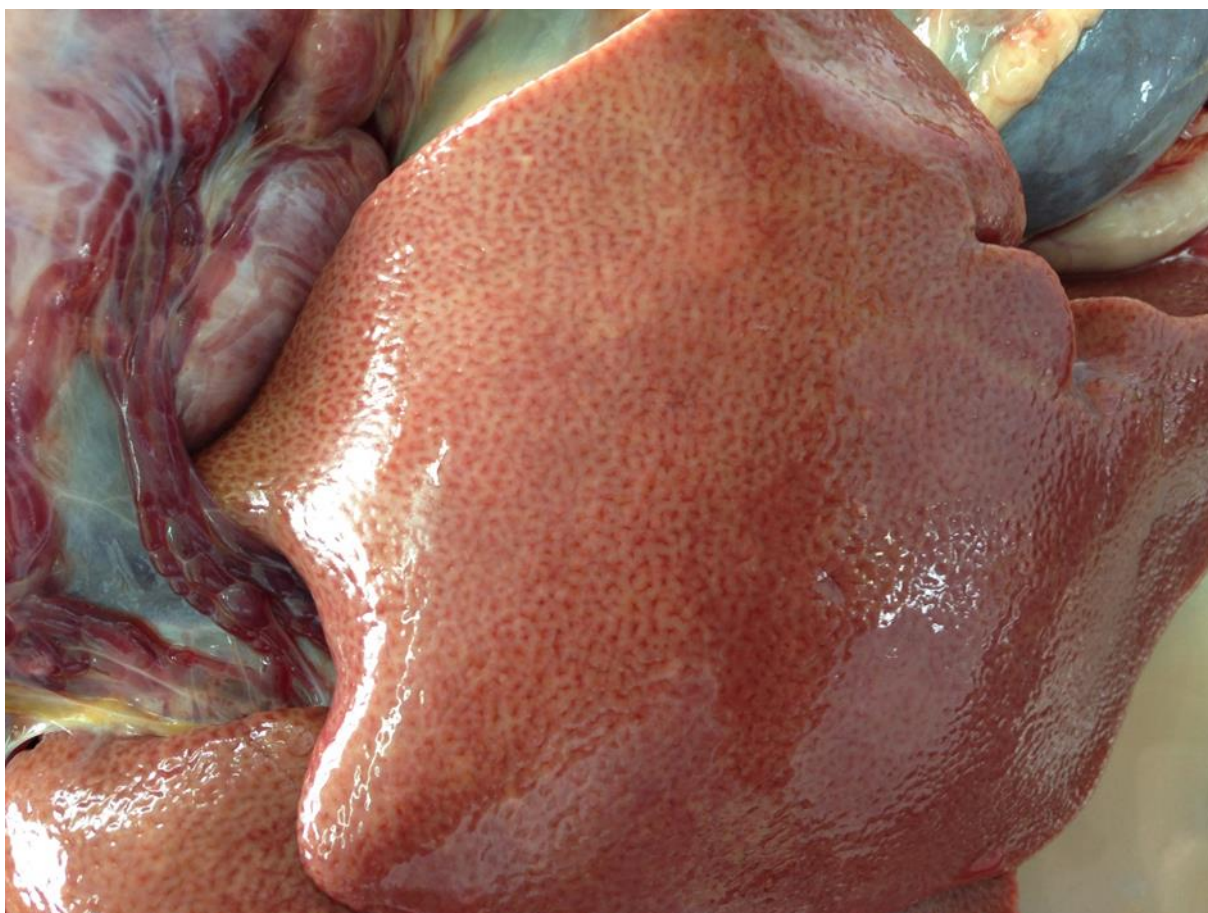


Figura 5. Aspecto macroscópico do fígado. Observa-se hepatomegalia, bordas arredondadas e irregulares, áreas escuras, entremeadas com áreas claras. Esse aspecto em mosaico e difuso é característico de congestão passiva crônica de todo parênquima hepático, conhecido como “fígado em noz moscada”.

Onde pode-se encontrar necrose intensa e difusa em todo fígado, devido a uma congestão passiva crônica, caracterizado em “fígado em noz moscada” com presença de linfangiectasia grave, figura 5. Além disso, observou-se reatividade de vários linfonodos do corpo tais como mesentéricos, submandibulares, axilares, poplíteos, mediastínicos etc. Esplenomegalia evidente com contornos abaulados e irregulares, de coloração parda clara e discreto líquido ascítico.

5 DISCUSSÃO

O conhecimento das enfermidades que acometem cães e gatos na clínica médica, sobretudo pelo estudante, o que contribui na vivência das situações e da formação de estratégias de diagnóstico e tratamento das doenças. As neoplasias são doenças rotineiras na clínica médica, cirúrgica e no diagnóstico laboratorial de pequenos animais, sendo necessário uma abordagem multidisciplinar e complexa do médico veterinário, para contribuir no diagnóstico rápido, estabelecimento de uma terapêutica de suporte e antineoplásica eficiente, com intuito de aumentar sobrevida dos pacientes.

O diagnóstico do linfoma multicêntrico foi baseado nos achados clínicos e histopatológicos (de acordo com a classificação histopatológica do National Institute Working Formulation), assim como na avaliação dos exames complementares. Esse trabalho enfatiza a importância do conhecimento sobre essa doença tão importante na medicina veterinária e a descrição de seus sinais clínicos e alterações no cão.

A forma multicêntrica é a mais comum nos cães, sinais clássicos é o aumento dos linfonodos, inicialmente dos submandibulares, pré-escapulares e axilares, progredindo para linfadenomegalia generalizada é comum a ocorrência de hepato e esplenomegalia e sinais inespecíficos comuns que incluem dor e desconforto, apatia, febre, hiporexia a anorexia, efusão torácica e ascite (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

O cão do relato tinha 7 anos sem raça definida, estando na média relatada por GREENLEE, entre seis e dez anos de idade, são os mais acometidos por linfoma multicêntrico (GREENLEE et al., 1990; CUNHA et al. 2011).

No relato observou se presença de linfonodos mesentéricos reativos, esplenomegalia onde é comum no cão e seus principais sintomas são anorexia, perda de peso e hipoproteinemia decorrente da má absorção, além de vômito e diarreia, o baço e o fígado pode ser comprometido nessa apresentação do linfoma segundo (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Na avaliação histopatológica dos fragmentos, foi observado grande quantidade de linfócitos atípicos com predominância de linfoblastos exibindo citoplasma desenvolvido, podem ser visualizados agregados de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos na porção superior da derme, comprimindo ou infiltrando a epiderme, conhecidos como micro abscessos de Pautrier (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008)

Foram feitos exames radiográficos, ultrassom, hemograma, alt e sorologia para leishmaniose (Elisa) onde no raio-x e ultrassom observou se esplenomegalia e hepatomegalia. Foi feito os exames de ultrassom e raio x onde foi identificado esplenomegalia e hepatomegalia, pelo

exame radiográfico e pela ultra-som podem ser visualizados os linfonodos torácicos (DALEK; DE NARDI; RODASKI, 2008).

O animal descrito no relato era um cão sem raça definida onde não é das raças predispostas, quanto os aspectos de sexo e raças mais acometidas por linfoma multicêntrico, os resultados são bastante conflitantes. A maioria dos trabalhos nacionais relatam acentuada ocorrência dessa neoplasia em cães das raças Rottweiler e Boxer (EDWARDS et al. 2003; VAIL e YOUNG, 2007; GAVAZZA et al. 2009; CUNHA et al. 2011), além disso era macho não castrado, quanto à influência do sexo na frequência de linfomas, existem indícios de que a incidência é menor nas fêmeas não ovariectomizadas (PRIESTER e MCKAY, 1980) e em machos orquiectomizados (VALLI, 1993),

Quanto o principal sinal clínico, a linfadenopatia, ocorre de forma bilateral dos linfonodos superficiais, principalmente do poplíteo, mandibular, pré-escapular e axilar, com aumento de 2-10 vezes o tamanho normal do linfonodo (Dobson e Gorman, 1993), no cão observou-se linfadenopatia generalizada, aumento de temperatura corporal, mucosas hipocoradas e aumento de volume abdominal.

A técnica de Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF) é uma das técnicas de diagnóstico definitivo mais empregadas na rotina laboratorial para diagnóstico dessa neoplasia.

Em estudo conduzido por Suzano et al. (2010) comprovou que a técnica de CAAF é adequada classificação citomorfológica dos linfomas, indicando ser esta uma técnica de boa acurácia, baixo custo, eficaz e rápida no presente relato a Citologia Aspirativa por Agulha Fina foi de extrema importância para fechar o diagnóstico sendo observado predominância de linfócitos atípicos em grande quantidade, cromatina grosseira, poucas figuras de mitose, mitoses atípicas e plomorfismo intenso e presença de alguns plasmócitos, achados típicos de linfoma.

Foi relatado necrose intensa e difusa em todo fígado, devido a uma congestão passiva crônica sendo confirmado a suspeita de hepatite, esplenomegalia evidente com contornos abaulados e irregulares, de coloração parda e clara. A apresentação anatômica dos linfomas é variável e tem influência no quadro clínico do animal (SEQUEIRA et al. 1999). Na forma multicêntrica ou generalizada, o sinal clínico mais comumente observado é a linfadenopatia indolor, podendo haver comprometimento de linfonodos superficiais e viscerais, além de envolvimento variável do baço, do fígado e de outros órgãos.

O animal foi eutanasiado, devido as baixas condições de saúde do animal, ao prognóstico reservado e o proprietário não ter condições de arcar com o tratamento.

Segundo Vail (2011) uma vez alcançado o diagnóstico, os cães sem tratamento geralmente vivem apenas quatro a seis semanas, excetuando casos específicos, como os animais com tumores de baixo grau.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista todas as informações passadas vimos que o linfoma multicêntrico pode ser muito agressivo onde o diagnóstico tardio vai comprometer o tratamento, as metástases podem lesionar os órgãos também temos a conclusão que os exames são imprescindíveis para o correto diagnóstico e avaliação do prognóstico, o diagnóstico definitivo é feito através da avaliação microscópica da lesão.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, D. V. K. et al. Plaquetometria em Cães com Neoplasia. *Archives of Veterinary Science*, v. 21, n. 4, 2016.
- BARROS, J. C. et al. Linfoma Cutâneo em cão: Relato de caso. *Investigação*, v. 16, n. 5, 2017.
- BARROS, R. B. et al. Classificação Citomorfológica dos Linfomas Caninos Diagnosticados pela Citologia Aspirativa por Agulha Fina. In: XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX, UFRPE, (Postêr), 2013, Recife. *Anais...* n. 1091-1, 2013.
- BLOOM, F., MEYER, L.M. Malignant lymphoma (so called leukemia) in dogs. *The American Journal of Pathology*, v.21, p.683-715, 1945.
- BORGES, M. D. L. et al. Classificação Anatômica dos Linfomas Caninos. In: XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX, UFRPE, (Postêr), 2013, Recife. *Anais...* n. 811-1, 2013.
- CÁPUA, M. L. B. et al. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*, p. 1245-1251, 2011.
- CARDOSO, M. J. L. et al. Linfoma Canino – Achados Clínico-patológicos. *Archives of Veterinary Science*, v. 9, n. 2, p. 25-29, 2004.
- COLETO, A. F. Linfomas em cães: aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v. 24, n. 1, p. 27-30, 2017.
- COUTO, C.G. Linfoma. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 77, p. 1160-1174. 2015.
- COUTO, C.G., HAMMER, A.S. Diseases of the lymph node and the spleen. In: ETTINGER,

S.J., FELDMAN, E.C. (Ed). *Textbook of veterinary internal medicine*, 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, v.2, p.1930-1946, 1995.

CUNHA, F.M. et al. Linfoma multicêntrico em *Canis familiaris* (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP. *Journal of the Health Sciences Institute*, v.29, n.4, p.209-301. 2011.

DE NARDI, A. B. et al. (2002). Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 2, 2002.

DIAS, F. G. G. et al. Linfoma uveal bilateral em cão: Relato de caso. *Investigação*, v. 16, n. 5, 2017.

DOBSON, J.M.; GORMAN, N.T. Canine multicentric lymphoma 1: clinico-pathological presentation of the diseases. *Journal of Small Animal Practice*, London, v. 34, n. 12, p. 594-598, 1993.

EDWARDS, D. S. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Veterinary Comparative Oncology*, v. 1, n. 4, p. 200-206, 2003.

FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; BARROS, C.S.L. Linfossarcoma em cães. *Ciência Rural*, v.32, n.5, p.895-899. 2002.

FIGHERA, R.A. et al. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. *MEDVEP – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v.4, n.12, p.139-146. 2006.

GAVAZZA, A. et al. Clinical, laboratory, diagnostic and prognostic aspects of canine lymphoma: a retrospective study. *Comparative Clinical Pathology*, v. 18, n. 3, p. 291-299, 2009.

JAGIELSKI, D. et al. A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *Journal Veterinary Medical A Physiology*

Pathology Clinical Medicine, v. 49, n. 8, p. 419-24, 2002.

LANGONI, H. et al. American visceral leishmaniasis: a case report. *The Journal of Venomous animals and toxins including tropical diseases*, v. 11, p. 361-372, 2005.

LINHARES, G. F. C. et al. Relato de um caso clínico de leishmaniose visceral em um cão na cidade de Goiânia. *Revista de Patologia Tropical*, v. 34, p. 69-72, 2005.

MEDEIROS, V. B. et al. (2016). Leishmaniose visceral e linfoma multicêntrico na espécie canina. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 14, n. 2, p. 50-51, 2016.

MOREIRA, L. et al. A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. *PUBVET*, v. 12, p. 147-154, 2018.

MORENO, K.; BRACARENSE, A.P.F.R.L. Linfoma canino de células T: aspectos epidemiológicos, clínicos e morfológicos de 38 casos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v.44, supl., p.103-110. 2007.

PEREIRA, V.C.F. *Linfoma Canino: do diagnóstico à terapêutica*. 2012. 90 f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade de Trás-os Montes e Alto Douro.

PIMENTEL, D. S. et al. Alterações estruturais hepáticas e esplênicas em cães (*Canis familiares*, Linnaeus, 1758) naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) chagasi* (Cunha e Chagas, 1937). *Medicina Veterinária*, v. 2, n. 2, p. 23-27, 2008.

PROENÇA, A. R. S. G. *Linfoma maligno multicêntrico canino*. 2009. 99 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.

RIBEIRO, R. C. S.; ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. Linfoma canino: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, v. 9, n. 1-4, p. 10-19, 2017.

RODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p. 1-50, 2008.

ROSSETTO, V.J.V. et al. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 30, n.1, p.189-200, 2009.

SEQUEIRA, J.L. et al. Características anatomoclínicas dos linfomas caninos na região de Botucatu, São Paulo. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v. 51, n. 3, p.245-250, 1999.

SILVA, T. G. et al. Linfoma multicêntrico em cavalo: relato de caso. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v. 19, n. 2, 2012.

SUZANO, S.M.C. et al. Classificação citológica dos linfomas caninos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 47, n. 1, p. 47-54, 2010.

THOMSON, R. *Patologia veterinária especial*. São Paulo: Manole, 560 págs. 1990.

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

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*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, cap. 31, p. 699-733, 2007.

VALLI, V. E. et al. *Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals*. 2 edição. Washington: Armed Force Institute of Pathology, 190 pág. 2002.

Daleck, Carlos Roberto

Oncologia em cães e gatos/Carlos Roberto Daleck, Andriago Barboza de Nardi, Suely Rodaski.
– São Paulo: Roca, 2008.