

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Curso de Medicina Veterinária**

**Natália Machado Moreira**

**LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DO LINFOMA EM  
PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA  
UNIVERSIDADE SANTO AMARO NO ANO DE 2017.**

**São Paulo**

**2018**

**Natália Machado Moreira**

**LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DO LINFOMA EM  
PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA  
UNIVERSIDADE SANTO AMARO NO ANO DE 2017.**

Trabalho de Conclusão apresentado ao curso de Medicina Veterinária na Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Médico Veterinário.  
Orientador: Prof. Edilson Isidio Júnior

**São Paulo**

**2018**



**“Dizem que cada um de nós nascem para fazer alguma coisa. Nasci para ver bicho todo dia sem me importar se ele tomou banho ou não; Nasci para ver sempre além do que eles nos mostram ou tentam dizer; Nasci para lhes amenizar, melhorar e até curar suas doenças; Nasci para trazer sorrisos aos seres humanos conscientes de que animais sentem, pensam, raciocinam e principalmente amam até mais do que nós!  
Nasci para pensar sempre o melhor independente do que seja necessário fazer; Nasci para fazer Medicina Veterinária e definitivamente isso não é algo que se escolhe, é algo que já se nasce sendo.”  
(Autor desconhecido)**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiro a Deus que iluminou o meu caminho durante essa longa trajetória, cheia de dificuldades e superações. Agradeço ao Senhor pela força que colocou no meu coração para lutar até alcançar está grande meta na minha vida.

Sou grata a todos os professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, especialmente ao Edilson Isídio Da Silva Júnior, responsável pela orientação deste trabalho. Obrigada por esclarecer tantas dúvidas e ser tão atencioso e paciente. Obrigada Professora Tatiana Silva por ter sido a minha banca, minha gratidão eterna por compartilhar sua sabedoria, o seu tempo e sua experiência.

Ao professor e coordenador do curso Rafael Garabet Agopian pela disponibilidade de ouvir e ajudar a enfrentar os problemas acadêmicos e pessoais.

Agradeço a minha mãe por encher o meu coração de amor e esperança e ao meu pai por me proporcionar a tranquilidade e o conforto que eu tanto precisava para vencer esta etapa. Sem a força de vocês eu não conseguiria seguir em frente e a realização deste sonho não seria possível. Obrigada Pati por me fazer sentir que tudo posso e tudo consigo, saudades.

À minha família e a todos os meus amigos de verdade eu quero que saibam que reconheço tudo que fizeram por mim e que de alguma forma contribuíram para a realização desse sonho. Me sinto confortável em saber que nunca estarei só. Artero, obrigada pelos inúmeros bolos de chocolate para comer de madrugada durante a realização desse trabalho.

Agradeço imensamente ao meu namorado Lucas, que nunca me negou um abraço nos momentos de desespero, pelo apoio e incentivo. Obrigada, amor da minha vida, por aguentar as minhas crises de estresse e ansiedade. E por entender a minha ausência em diferentes momentos. Obrigada pelo grande apoio e por nunca ter desistido de mim!

E por fim, aos meus avós, por terem me ensinado valores que carrego comigo em todos os momentos. Obrigada por me olharem daí de cima.

## RESUMO

O linfoma é uma neoplasia maligna muito comum nos animais domésticos independente de sexo, raça ou idade <sup>(1)</sup>. Esta neoplasia acomete os órgãos linfoides como baço, fígado, medula óssea e linfonodos <sup>(4)</sup>, ou seja, órgãos nos quais as células predominantes são os linfócitos, responsáveis pela resposta imunológica e produção de anticorpos <sup>(2,3)</sup>.

A manifestação clínica mais comum desses casos, apesar dos sinais clínicos serem inespecíficos e variados, foi a linfadenomegalia acompanhada de prostração e anorexia/hiporexia. Dentre as alterações sistêmicas com maior ocorrência, de modo geral, destacam-se hepatomegalia, esplenomegalia e baixos níveis de creatinina.

Cerca de 90% dos animais realizaram o exame de citologia aspirativa como forma de diagnóstico para avaliação das células e 25% dos tutores optaram por realizar o exame de imuno-histoquímica.

Com relação ao tratamento quimioterápico, de maneira geral, os animais responderam de forma positiva à terapêutica. Cerca de 85,7% dos animais realizaram o protocolo de Madison-wisconsin, 7,1% realizaram o protocolo COP, 7,1% realiz o protocolo de CHOP e 42,8% dos animais não tiveram a oportunidade de realizar o tratamento devido a óbito.

Com base no estágio avançado da doença obtivemos 20% de óbitos e cerca de 5% dos animais tiveram que realizar eutanásia devido a diminuição da qualidade de vida. E apesar de se tratar de uma neoplasia agressiva, 15 animais permanecem vivos e em tratamento.

O objetivo dessa dissertação consiste no levantamento clínico, epidemiológico e sobrevida de 20 animais atendidos no hospital veterinário da Universidade Santo Amaro no ano de 2017 com incidência maior de diagnóstico entre agosto de 2017 a dezembro de 2017.

**Palavras-chave: Órgãos linfoides, neoplasia, linfadenomegalia, quimioterápico.**

## ABSTRACT

Lymphoma is a malignancy that is very common in pets regardless of gender, race or age <sup>(1)</sup>. This neoplasia affects lymphoid osteoprosis such as spleen, liver, bone marrow and lymph nodes <sup>(4)</sup>, that is, the organs that predominate in lymphatic cells responsible for the immune response and the production of antibodies <sup>(2,3)</sup>.

A manifestation of complicated cases, although of clinical reports were non-specific and varied, lymphadenomegaly and anorexia / hyporexia were applied. Among the systemic alterations with higher incidence, in general, hepatomegaly, splenomegaly and low creatinine levels are highlighted.

Approximately 90% of the animals underwent aspiration cytology as a diagnostic method for evaluation of the cells and 25% of the tests performed to perform the immunohistochemistry test.

With respect to the chemotherapy treatment, in general, the animals responded positively to the therapy. Approximately 85.7% of the animals reached the Madison-Wisconsin protocol, 7.1% received the COP protocol, 7.1% gave the CHOP protocol and 42.8% of the animals did not have an opportunity to perform the treatment due to a death.

Based on the stage of the disease, 20% of the cases evolved and about 5% of the animals had to undergo euthanasia due to a decrease in quality of life. And although it is an aggressive neoplasm, 15 animals are alive and being treated.

The study was performed with the clinical, epidemiological and survival of 20 animals attended at the veterinary hospital at Santo Amaro University in 2017 with the highest incidence between August 2017 and December 2017.

**Keywords: Lymphoid organs, neoplasia, lymphadenomegaly, chemotherapy.**

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. DESENVOLVIMENTO .....	10
2.1.1 Revisão bibliográfica .....	10
3. Sistema Linfático .....	10
4. Epidemiologia .....	11
5. Etiologia .....	11
6. Classificação .....	11
6.1.1 Linfoma multicêntrico .....	12
6.1.2 Linfoma alimentar .....	12
6.1.3 Linfoma mediastínico .....	12
6.1.4 Linfoma cutâneo .....	13
6.1.5 Linfoma extranodal .....	13
7. Classificação histológica, citológica e imunofenotípica .....	14
8. Manifestações clínicas .....	16
9. Alterações laboratoriais .....	17
10. Síndrome paraneoplásica .....	18
11. Diagnóstico .....	19
12. Estadiamento .....	21
13. Tratamento .....	21
13.1.1 Quimioterapia .....	22
13.1.2 Protocolo de agente único .....	24
13.1.3 Protocolos combinados .....	25
13.1.4 Protocolo de COP .....	26
13.1.5 Protocolo de CHOP .....	26
13.1.6 Protocolos de reindução ou “emergência” .....	27
14. Toxicidade e efeito colateral da quimioterapia .....	27
15. Radioterapia .....	29
16. Cirurgia .....	29
17. Outros tratamentos .....	29
18. Prognóstico .....	30
19. MATERIAL E MÉTODOS .....	30
20. RESULTADOS .....	33

21. DISCUSSÃO .....	37
22. CONCLUSÃO .....	40
REFERENCIAS .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

O linfoma é uma neoplasia maligna de evolução rápida, que tem capacidade tanto de invasão local como de ocasionar infiltração de outros órgãos <sup>(1)</sup>. que acomete os órgãos linfoides como baço, timo, fígado, medula óssea e linfonodos, mas, no entanto, pode acometer outros tecidos também devido a migração pelo organismo <sup>(4)</sup>. É muito comum nos pequenos animais domésticos de faixa etária adulta sem predisposição racial ou sexual <sup>(5)</sup>, com maior incidência em cães, sendo relatada taxas que variam entre 6 e 30 casos a cada 100.000 cães por ano <sup>(10)</sup>. Por este motivo, o linfoma se tornou uma neoplasia muito discutida entre os veterinários <sup>(1)</sup> devido ao aumento de prevalência de neoplasias no dia a dia ter se tornado um problema cada vez mais frequente <sup>(11)</sup>. Em cães, sua etiologia é multifatorial <sup>(4)</sup>, diferente do linfoma em felinos que possui como causa frequente a infecção pelo vírus da Leucemia felina <sup>(6)</sup>.

O linfoma pode ser classificado de acordo com o órgão acometido sendo multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal <sup>(7)</sup>, de acordo com a morfologia celular, sendo linfocítico, linfoplasmocítico, centrocítico, e centroblástico, e de acordo com o imunofenótipo, sendo de células B ou células T <sup>(12)</sup>.

Os sintomas são variados e dependem da classificação e extensão da doença. Ocorrem sinais clínicos inespecíficos como emagrecimento progressivo, anorexia, linfadenomegalia torácica e/ou abdominal, apatia e prostração <sup>(4,10)</sup>.

O diagnóstico é definido através da análise citológica e/ou histopatológica dos tecidos acometidos <sup>(4, 13)</sup>. Além da técnica de imuno-histoquímica para identificação do tipo celular <sup>(14)</sup>. Porém, exames laboratoriais e de imagem são indispensáveis para determinar a extensão da neoplasia presente no organismo e onde está localizada, assim como pesquisa de infiltração em outros órgãos <sup>(4)</sup>. Após o estabelecimento do diagnóstico e avaliação clínica do animal é necessário decidir sobre a terapêutica. Por se tratar de uma neoplasia e um doença sistêmica, a quimioterapia é a terapêutica de eleição <sup>(1)</sup>. No início do desenvolvimento da neoplasia, devido as células tumorais serem mais sensíveis, o tratamento se torna mais eficaz. Porém, ao avançar da doença as células vão se tornando, resistentes às drogas quimioterápicas <sup>(15)</sup>.

Quando os animais são tratados ocorre o aumento de sobrevida e remissão completa em cerca de 80 a 90% dos casos <sup>(14)</sup>.

## **2.DESENVOLVIMENTO**

### **2.1.1 Revisão bibliográfica**

O linfoma, também conhecido como linfossarcoma, linfoma não-hodgkin ou linfoma hodgkin, de acordo com a classificação humana, é uma neoplasia maligna e de evolução rápida, considerada assim devido sua capacidade de migração linfática para outras áreas do organismo, ocasionando em um novo crescimento tumoral conhecido como infiltração em outros órgãos<sup>(1)</sup>.

### **3. Sistema linfático**

Através do sistema linfático trafegam os linfócitos, que são células produzidas pela medula óssea e mais conhecidas como glóbulos brancos que se originam na medula óssea, responsáveis pela defesa do organismo contra infecções<sup>(2,3)</sup> e que podem ser encontrados em todo o organismo e em qualquer órgão<sup>(16)</sup>. Os linfócitos são classificados em linfócitos T e linfócitos B, além de vários subtipos de acordo com o local que se originam e local de maturação<sup>(17)</sup>. Após a maturação, ambos migram para os órgãos linfóides<sup>(29)</sup>.

No sistema linfático também existem certas regiões chamadas linfonodos, ou gânglios, apresentando estrutura e tamanho variável, desde 1mm de comprimento até 1 a 2 cm<sup>(17)</sup>, com classificação de acordo com a estrutura anatômica como: mandibular, parotídeo e retrofaríngeo quando localizados na cabeça, cervical superficial e profundo quando localizados no pescoço, axilar em membro anterior, torácico dorsal e ventral, mediastínico e brônquico quando localizados em cavidade torácica, lombar, ilioossacral, inguinfemoral e isquiático quando localizados em parede pélvica e abdominal, iliofemoral e poplíteo em membro posterior e por fim, celíaco, mesentérico cranial e caudal quando localizado em cavidade abdominal<sup>(18)</sup>.

Os linfonodos funcionam como um reservatório de diversos tipos de células do sistema imunológico. Sendo assim, em casos de infecções, bactérias, vírus ou fungos circulam pelo sistema linfático e conseqüentemente passam pelos linfonodos<sup>(2,3)</sup>.

O linfoma acontece quando os linfócitos, que deveriam proteger o organismo, se tornam células malignas e começam a se multiplicar de forma descontrolada acometendo os órgãos linfóides como baço, timo, fígado, medula óssea e linfonodos, mas, no entanto, também pode acometer outros tecidos devido a migração de linfócitos pelo organismo<sup>(4)</sup>.

O baço, considerado o maior órgão linfóide <sup>(19)</sup>, está localizado no antítmero esquerdo do abdômen aproximadamente na região de 9ª, 10ª e 11ª costela <sup>(20)</sup>. Possui função hematológica agindo como um filtro de hemácias e retirando as de funcionamento irregular da circulação, além de regular o fluxo sanguíneo para o fígado. E possui função imunológica que representa 25% do total de fagocitose do organismo <sup>(21)</sup>. Portanto, os linfonodos e o baço são os principais compartimentos de células imunes do organismo <sup>(14)</sup>.

#### **4. Epidemiologia**

O linfoma é muito comum nos pequenos animais domésticos com maior incidência em cães <sup>(1)</sup>, correspondendo a aproximadamente de 7 a 24% de todas as neoplasias <sup>(22)</sup>, sendo muito discutida entre os veterinários <sup>(1)</sup>. Do ponto de vista epidemiológico, a maioria das pesquisas refere que esta neoplasia acomete animais de faixa etária adulta <sup>(1,4,8,14,23)</sup>. No caso dos caninos, ocorre com predisposição a variadas raças como: Boxer, Rottweiler, Poodle <sup>(23)</sup>, Pastor alemão <sup>(24)</sup>, Cocker Spaniel, Golden Retriever<sup>(14)</sup> e entre outras. Os felinos, das raças siameses e orientais possuem maior risco <sup>(6)</sup>. Já o gênero não surge como um fator de risco, de acordo com a maioria das pesquisas <sup>(5)</sup>.

#### **5. Etiologia**

Sua etiologia, para os cães, é multifatorial, ou seja, decorrente da combinação de diversos fatores como por exemplo: genéticos e imunológicos <sup>(4)</sup>, uma vez que não consegue se isolar o agente etiológico <sup>(25)</sup>. Recentemente, foram realizados estudos que indicam que o desenvolvimento do linfoma canino está associado a alterações no sistema imunológico <sup>(30,31)</sup>. Já nos felinos, o linfoma é desencadeado devido a exposição por vírus como no caso da imunodeficiência viral felina e a leucemia viral felina <sup>(6,10)</sup> que levam à inativação de genes supressores do tumor facilitando o desenvolvimento da neoplasia <sup>(25)</sup>, ou seja, são genes normais que retardam a divisão celular indicando quando as células devem morrer. Quando estes genes não funcionam de forma correta, as células não morrem e podem se multiplicar de forma descontrolada <sup>(26)</sup>. Quando o vírus da leucemia viral felina entra em contato com as células do gato, ele libera o antígeno oncomavírus felino, que é um antígeno tumoral específico que resulta em um animal mais suscetível a desenvolver neoplasias como o linfoma por exemplo <sup>(6,32)</sup>. Portanto, gatos diagnosticados como positivos para essas doenças virais possuem incidência maior comparado aos negativos <sup>(27)</sup>.

#### **6. Classificação**

O linfoma é classificado em multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal de acordo com o órgão acometido, imunofenótipo e tipo celular <sup>(4,7)</sup>.

### **6.1.1 Linfoma multicêntrico**

A forma multicêntrica ocorre com maior incidência acometendo cerca de 80% comparado a todas as neoplasias nos cães <sup>(4)</sup>. Esta forma acomete os linfonodos de forma generalizada ocasionando em linfadenomegalia de um ou todos os linfonodos, podendo ou não estar acompanhado de lesões em baço, fígado, nas tonsilas e na medula óssea. Podem ser observadas as alterações como: esplenomegalia, hepatomegalia, anorexia e mucosas perláceas ou ictericas<sup>(1,4,14,25)</sup>, que neste caso pode indicar um quadro de anemia hemolítica imunomediada ou trombocitopenia secundária ao acometimento da medula óssea com destruição de suas células e deposição de material neoplásico no seu lugar <sup>(25)</sup>, mas na maioria dos casos não há sinais clínicos <sup>(1,4,8,14)</sup> além da linfadenomegalia generalizada que é o principal sinal da doença<sup>(6)</sup>. E geralmente os linfonodos aumentados são duros e sem sensibilidade dolorosa diante da palpação <sup>(12)</sup>. Edema de membros também pode ser uma alteração clínica devido a uma obstrução linfática por consequência do aumento dos linfonodos regionais <sup>(14,38)</sup>.

Nos felinos não há relatos de alta incidência, sendo os animais diagnosticados negativos para leucemia viral felina <sup>(6)</sup> e positivos para imunodeficiência viral felina <sup>(6,35)</sup>.

### **6.1.2 Linfoma alimentar**

O linfoma alimentar ocorre de forma menos prevalente em cerca de 7% dos casos <sup>(15)</sup>. Caracteriza-se por uma neoplasia em trato gastrointestinal, podendo acometer os linfonodos mesentéricos, uma parte do intestino e o fígado, sendo raro em cães e muito comum em felinos idosos, não sendo associado a leucemia felina <sup>(6,10,33)</sup>.

Nos felinos o linfoma alimentar é considerado a segunda neoplasia mais comum <sup>(34)</sup> e os locais mais acometidos pelo linfoma alimentar por ordem decrescente de incidência são: intestino delgado, seguido pelo estômago, junção íleo-cólica e cólon <sup>(33)</sup>. São observadas alterações como estreitamento luminal e obstrução <sup>(6,33)</sup> ocasionando em alterações clínicas como perda de peso, êmese, diarreia, anorexia, melena e letargia <sup>(6,7,32,33)</sup>. Nesse caso, é necessário a realização de diagnóstico diferencial para doenças inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal pois pode ser uma doença maligna muito difícil de se diagnosticar<sup>(34)</sup>.

### **6.1.3 Linfoma Mediastínico**

A forma mediastínica acomete o timo, que no caso dos cães é de forma rara ou pode acometer os linfonodos mediastinais <sup>(8)</sup> em apenas 5% dos casos <sup>(15)</sup>. É mais comum em gatos com faixa etária jovem, em torno de 3 anos, mas pode acometer todas as idades <sup>(32,35)</sup>.

Habitualmente está associada à leucemia felina em cerca de 70% dos casos <sup>(35)</sup>. E seu diagnóstico é definido como achado de exame radiográfico do tórax através da visualização de uma massa <sup>(32,35)</sup>. As alterações clínicas são: perda de peso, anorexia, letargia, tosse, dispnéia <sup>(32,35,36)</sup> devido a uma compressão esofágica que se afetar o nervo simpático causa “síndrome de horner” <sup>(38)</sup>, alterações de sons pulmonares e cardíacos diante a auscultação <sup>(38,39)</sup>, deslocamento caudal do coração, cianose, efusão pleural <sup>(32,35,36)</sup> devido ao aumento do linfonodo que gera uma obstrução linfática e conseqüentemente dispneia <sup>(32,35,36,37)</sup> e manifestações como a síndrome da veia cava anterior que pode desencadear edema de face e membros torácicos <sup>(1, 38)</sup>. Além de movimentos respiratórios superficiais e expiração forçada <sup>(36)</sup>.

#### **6.1.4 Linfoma cutâneo**

O linfoma cutâneo acomete cerca de 6% dos casos <sup>(40)</sup> em animais de idade avançada, tanto cães como gatos negativos para leucemia viral felina <sup>(8, 41)</sup> e pode ser classificado de forma primária e secundária. Sendo epiteliotrópica, quando de células T e a forma mais comum nos cães <sup>(40,38)</sup> acometendo epiderme <sup>(12)</sup> ou a não-epiteliotrópica, quando de células B <sup>(40, 38)</sup> acometendo a derme <sup>(12)</sup>.

De forma geral, o linfoma cutâneo gera alterações clínicas como nódulos alopecicos em cabeça, tronco e extremidades <sup>(42)</sup>, placas eritematosas circulares e irregulares <sup>(43)</sup>, úlceras e lesões pruriginosas <sup>(41)</sup>. A forma epiteliotrópica gera lesões micóticas <sup>(8,38,27)</sup>, síndrome de sézari que é muito agressiva ocasionando eritroderma difuso, esfoliativo, pruriginoso e eritemaroso <sup>(8)</sup> e reticulose pagetóide que é uma variante rara de micose fúngica caracterizada por lesões eczematosas ou placas localizadas com hiperplasia epidérmica de células T <sup>(8,38,27)</sup>. A lesões micóticas tendem a aparecer com maior frequência em cavidade oral <sup>(12,27,38)</sup> com progressão rápida <sup>(23)</sup>. Apesar de se originar de forma cutânea, ou seja, na pele, pode se espalhar de forma extra cutânea ocasionando metástase em órgãos linfoides <sup>(25,38)</sup>.

#### **6.1.5 Linfoma extranodal**

O linfoma extranodal, é mais comum nos felinos <sup>(44)</sup>, e pode acometer qualquer órgão não pertencente ao grupo de órgãos linfoides <sup>(10, 25)</sup> com sinais e sintomas que variam de acordo com o órgão acometido <sup>(14)</sup> como os testículos, ossos, bexiga urinária, coração e vasos sanguíneos <sup>(25)</sup>. Porém, o acometimento do linfoma extranodal é mais frequente em olhos, sistema nervoso central e pele, conhecido como linfoma cutâneo, mas também pode acometer os rins, cavidade nasal <sup>(32)</sup> e os pulmões <sup>(14)</sup>.

No caso do acometimento ocular os sinais associados são: fotofobia, blefarospasmo, epífora, hifema, hipópio, massa ocular, uveíte, conjuntivite, glaucoma, exoftalmia e sinéquia<sup>(27, 45, 46)</sup> que pode acontecer de forma secundária ao linfoma multicêntrico<sup>(45)</sup>.

Quando o acometimento é renal, pode acontecer em um ou ambos os órgãos<sup>(27)</sup> com sintomatologia caracterizada por poliúria, polidipsia, azotemia<sup>(14)</sup>, e emagrecimento progressivo, podendo o felino ter alterações como renomegalia, onde os rins ficam tão grandes que podem ser sentidos a palpação<sup>(14, 46)</sup> e aparecimento de massas renais<sup>(14)</sup>. Maior incidência em felinos negativos para leucemia felina<sup>(49)</sup>.

No caso do acometimento do sistema nervoso central, que para os felinos positivos para leucemia felina<sup>(49)</sup>, é considerado o segundo tumor mais comum<sup>(44)</sup>, e este podendo estar associado ao linfoma renal na maioria dos casos<sup>(46)</sup>, gera alterações neurológicas como convulsões, paralisia, paresia e deambulação<sup>(47)</sup>. Além de alterações como anorexia, letargia e mudanças comportamentais<sup>(48)</sup>.

Quando o acometimento ocorre nas vias nasais os sinais mais comuns são dispneia devido a obstrução da cavidade nasal e diminuição da passagem de ar, epistaxe, corrimento nasal<sup>(49, 8)</sup> e deformidades<sup>(46)</sup>. Podem aparecer alterações neurológicas quando ocorre a expansão do tumor através da placa cribiforme do osso etmoide<sup>(50)</sup>. Menor incidência em felinos positivos para leucemia felina<sup>(49)</sup>.

No caso de acometimento dos pulmões os sintomas são dispneia e tosse, com alterações apenas radiográficas<sup>(14)</sup>.

Quando o acometimento ocorre nos vasos sanguíneos, também conhecido como angioendoteliomatose, as alterações clínicas são variáveis. Esse tipo de linfoma é raro e se caracteriza pela proliferação de fragmentos neoplásicos nos vasos capilares<sup>(51)</sup>.

## **7. Classificação histológica, citológica e imunofenotípica.**

Neste caso, as classificações humanas para doenças neoplásicas em tecidos linfóides, serviram como base<sup>(54)</sup> para os patologistas veterinários realizarem modificações e adaptações a fim de desenvolver a classificação adequada para a aplicação à espécie canina e felina<sup>(52, 53)</sup>. Porém, como ainda não se tem um consenso único de classificação surgiram outras como a de Lukes Collins, *Rappaport*, do *National Cancer Institutes of Health Working Formulation*, de Kiel Lennert e da Organização mundial de saúde<sup>(1)</sup>.

A classificação de Rappaport se caracteriza através da avaliação do crescimento e características citológicas da neoplasia<sup>(25)</sup>. Porém, estudos revelaram que o linfoma não

possui um padrão folicular, sendo essa classificação não aplicável à espécie canina. Igualmente para a classificação de Lukes e Collins que determina fenótipo, sendo também pouco aplicável a espécie <sup>(55)</sup>. Já com relação a classificação do *National Cancer Institutes of Health Working Formulation* (WF) que caracteriza os tumores em difuso ou folicular e tipo celular sem imunofenotipagem, e de Kiel Lennert que caracteriza a arquitetura, morfologia em centroblastica, centrocítica ou imunoblástica e imunofenótipos em células B ou células T <sup>(25)</sup> foram adaptados com sucesso aos tumores caninos <sup>(56)</sup> e são muito utilizados <sup>(57)</sup> pois possuem informações como resposta terapêutica, remissão e sobrevida <sup>(56)</sup>. Ambos também classificam a malignidade do tumor em três graus, sendo baixo, intermediário e alto estando relacionados com a sobrevivência do animal <sup>(25)</sup>.

O sistema de Kiel Lennert também divide o linfoma em dois grupos: os de baixo grau, caracterizados por células pequenas <sup>(58)</sup>, com baixo índice mitótico, de progressão lenta e relacionados a uma sobrevida maior <sup>(58)</sup> são linfomas linfócitos, centrocíticos e linfomas centrocítico-centroblásticos<sup>(61)</sup>. E os de alto grau, caracterizados por células médias ou grandes <sup>(58)</sup>, com alto índice mitótico, rápida progressão, mas que respondem positivamente a terapêutica quando comparado aos de baixo grau <sup>(25)</sup>. Além da divisão em dois sub-grupos de acordo com a imunofenotipagem sendo B ou T <sup>(57)</sup> com prevalência de acordo com a raça do animal <sup>(59)</sup> como por exemplo: o Cocker possui uma maior predisposição a desenvolver linfoma de células B, Boxers a desenvolver linfomas de células T e o Golden possui predisposição para ambos <sup>(25)</sup>. Cerca de 5% dos animais diagnosticados com linfoma não apresentam reação com os anticorpos B ou T sendo considerados como nulos <sup>(56)</sup>. Os linfomas linfócitos possuem tamanho semelhante à de uma hemácia e a presença de células pequenas com núcleos circulares. Os linfomas centrocíticos também são caracterizados por células pequenas e aspecto irregular sendo equivalente ao Linfoma de pequenas células e grau intermediário de acordo com a classificação do *National Cancer Institutes of Health Working Formulation*. Já os linfomas centrocíticos-centroblásticos possuem tanto as células pequenas quanto as grandes sendo equivalente ao linfoma misto de acordo com a classificação acima <sup>(62)</sup>.

Portanto, com relação a imunofenotipagem e correlação clínica conclui-se que os linfomas do tipo celular B estão associados ao alto grau de malignidade, que apesar de serem agressivos possuem boa resposta a terapêutica e alta sobrevida. E já os linfomas do tipo celular T são associados ao baixo grau de malignidade tendo uma pior resposta a terapêutica e menor sobrevida quando comparados <sup>(56)</sup>.

O sistema de classificação da Organização Mundial da saúde seguiu a classificação humana para uso comparativo entre os conhecimentos da medicina humana e veterinária <sup>(60)</sup>

e acabou se tornando um passo importante para a oncologia veterinária <sup>(25)</sup>. Essa classificação se caracteriza por critérios morfológicos e imunológicos dividindo as neoplasias hematológicas em linfoide e mieloide <sup>(57)</sup>.

## **8. Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas variam de acordo com a classificação anatômica do linfoma. Animais acometidos com a forma multicêntrica e período inicial da doença podem se apresentar assintomáticos <sup>(27)</sup>, porém com a evolução da neoplasia, apresentam sinais inespecíficos como aumento e endurecimento dos linfonodos submandibulares, pré-escapulares e axilares de forma generalizada ou isolada <sup>(27)</sup>, perda de peso progressiva, anorexia e letargia <sup>(1,4,10,14)</sup>, apatia, e quando se trata da síndrome neoplásica eles podem ter sintomas como febre <sup>(27)</sup>, anemia, trombocitopenia e neutropenia <sup>(25)</sup>.

Naqueles animais com linfoma mediastínico observa-se edema em cabeça e pescoço devido a uma compressão da veia cava cranial pelas estruturas tumorais que é mais conhecida como síndrome da veia cava <sup>(27)</sup> e até mesmo o deslocamento caudal do coração <sup>(32,49)</sup>. Podemos observar também, outros sintomas relacionados ao sistema respiratório, muito comuns, como dispneia e tosse devido ao tamanho da neoformação <sup>(27)</sup> que acaba ocasionando também em uma compressão das estruturas <sup>(25)</sup>. Além de movimentos respiratórios superficiais <sup>(36)</sup>. Engasgos, regurgitação e disfagia também são observados nessa apresentação gerando uma compressão do esôfago ou quando ocorre o comprometimento do nervo simpático provocando a síndrome de horner <sup>(27)</sup> que consiste em sinais neuro-oftálmicos após a descontinuação da inervação simpática dos olhos <sup>(63)</sup> e até poliúria e polidipsia devido a uma hipercalcemia <sup>(27)</sup>. Para os felinos esta forma de linfoma é muito comum e está extremamente associada a leucemia felina chegando em aproximadamente 70% positivos <sup>(35,37)</sup>.

No caso da apresentação do linfoma alimentar ou conhecido também como linfoma gastrointestinal, que representa cerca de apenas 7% dos casos em cães, os sinais clínicos mais comuns são: emagrecimento progressivo, anorexia, êmese, diarreia <sup>(14)</sup>, melena e letargia <sup>(25,32)</sup>. Durante a palpação é possível identificar aumento de volume das alças intestinais, podendo ser confundido com obstrução intestinal <sup>(14)</sup> ou peritonite dificultando seu diagnóstico <sup>(27)</sup>. Além de linfadenomegalia ou não dos linfonodos mesentéricos <sup>(25,49)</sup> e envolvimento esplênico e hepático <sup>(25)</sup>. Com relação as alterações bioquímicas, a mais comum é a hipoalbuminemia devido à má absorção intestinal e conseqüentemente perda de proteínas. E quando há o acometimento hepático observamos alterações de suas enzimas <sup>(64)</sup>.

Nos animais com linfoma cutâneo observa-se sinais muito variáveis como, inicialmente o prurido, eritema, despigmentação, alopecia e sua evolução para o aparecimento de placas, nódulos e ulcerações. É comum observarmos também, uma infecção bacteriana secundária que gera mau cheiro e aumento de prurido. Já com relação as lesões de micose fungóide que acomete cavidade oral e junção mucocutânea, são animais com histórico crônico de dermatite fúngica sem resposta ao tratamento sendo importante a realização de diagnóstico diferencial para descarte de outras doenças <sup>(27)</sup>.

Na apresentação extranodal os sinais variam de acordo com o órgão acometido <sup>(27,44)</sup>. Quando o acometimento é ocular, podemos observar sintomas como uveíte, glaucoma, hipópico e hifema <sup>(27)</sup>. Além de conjuntivite, exoftalmia, epífora, fotofobia, blefaroespasmos e sinéquia <sup>(12,45,47)</sup>. Porém, geralmente, o linfoma ocular ocorre de forma secundária ao linfoma multicêntrico <sup>(45)</sup>. No caso de o acometimento ser renal, acontece de forma bilateral, e observamos sinais relacionados à uma insuficiência renal <sup>(12,27)</sup>. Outros sintomas observados também são: emagrecimento progressivo, aumento de volume renal e aspecto irregular <sup>(12)</sup>, além de anorexia, letargia, poliúria e polidipsia que estão associados a hipercalcemia quando ocorre metástase em sistema nervoso central <sup>(27)</sup>. Quando o acometimento é em cavidade nasal os sinais mais comuns são dispnéia, epistaxe, secreção nasal <sup>(49)</sup>, deformidades e espirros <sup>(12)</sup>. Quando ocorre a expansão do tumor e conseqüentemente a obstrução da passagem de ar, os animais podem apresentar letargia, anorexia e perda de peso <sup>(25,27)</sup>. Já com relação ao acometimento do sistema nervoso, que pode envolver tanto o central quanto o periférico, os sinais são muito variáveis como claudicação, atrofia muscular <sup>(12)</sup>, anorexia, letargia e mudanças de comportamento <sup>(48)</sup>.

## **9. Alterações laboratoriais**

Dentre as alterações laboratoriais mais frequentes, a anemia é considerada a mais significativa <sup>(65)</sup> e pode ser acompanhada por trombocitopenia e leucopenia. Geralmente está associada ao estágio avançado da doença, podendo ser não regenerativa, normocítica, normocrômica e regenerativa quando há perda sanguínea ou hemólise <sup>(66)</sup>.

Em animais com linfoma de classificação celular do tipo T, a trombocitopenia é a alteração mais frequente podendo ser de origem autoimune, pois durante a multiplicação tumoral as células perdem seu poder de supressão contra doenças autoimunes facilitando a destruição e desenvolvimento de citopenia <sup>(67)</sup>, que consiste na diminuição ou deficiência de um determinado grupo de células hematológicas <sup>(68)</sup>, ou de origem do alto consumo de plaquetas devido à coagulação intravascular disseminada <sup>(67)</sup>.

Outras alterações que também podem ser encontradas são: linfocitose e linfopenia <sup>(56)</sup>, sendo a linfocitose associada ao simples surgimento do linfoma ou a uma leucemia linfocítica crônica <sup>(70)</sup> e a linfopenia causada por lise dos linfócitos tanto neoplásicos quanto os normais, alterações circulatórias e diminuição da maturação de linfócitos <sup>(69)</sup>.

O colesterol e triglicérides, geralmente, se encontram aumentados<sup>(71)</sup>. Assim como as concentrações de lactato e de insulina que se alteram, pois, as células tumorais, para obtenção de energia, começam a metabolizar a glicose originando o lactato no final <sup>(72)</sup>. Além do aumento de ácido úrico e fósforo e diminuição de creatinina, o linfoma, devido ao uso de antibióticos e quimioterapia, pode trazer consequências graves aos rins <sup>(73)</sup>.

## **10. Síndrome paraneoplásica**

Além de todos esses sinais clínicos que variam de acordo com o tipo de linfoma e alterações laboratoriais, os animais podem apresentar também a síndrome paraneoplásica, que consiste em um conjunto de alterações que ocorrem no organismo do animal quando o mesmo é acometido por uma neoplasia, tendo características específicas para cada tumor e estando relacionada com as ações não invasivas do tumor. Portanto, essa síndrome tende a desaparecer após tratamento e remissão <sup>(65)</sup>, mas podem trazer resultados graves sendo necessário um tratamento antes do início da quimioterapia <sup>(74)</sup>.

As alterações comuns são a hipercalcemia, caquexia e anemia <sup>(75)</sup>. Porém, a mais frequente no caso do linfoma é a hipercalcemia, sendo encontrada em 15% dos casos em cães acometidos <sup>(76)</sup>. Essa alteração pode estar associada a uma reabsorção óssea por parte dos linfócitos neoplásicos <sup>(12)</sup> onde a célula tumoral começa a produzir um paratormônio que leva a liberação de cálcio na circulação<sup>(77)</sup>, e também a uma produção de interleucina 1, fator de crescimento tumoral e análogos de vitamina D que retiram o cálcio dos ossos e jogam na circulação consequentemente promovendo seu aumento <sup>(25)</sup>. A hipercalcemia é caracterizada por sintomas como anorexia, perda de peso, letargia, poliúria e polidipsia <sup>(76)</sup>, vômito, diarreia, depressão e arritmias cardíacas <sup>(1)</sup>. Sendo sua primeira manifestação relacionada aos rins pois o cálcio acaba diminuindo o fluxo de sangue nos rins e taxa de filtração devido a vasoconstrição. Com relação a anemia, ela pode vir associada a uma trombocitopenia, que ocorre após um envolvimento da medula óssea pelo tumor ocasionando na destruição de plaquetas, e uma leucopenia. A anemia se caracteriza por uma destruição dos eritrócitos, onde essas células passam a ser reconhecidas pelo organismo como um corpo estranho e posteriormente sendo destruídas pelos macrófagos <sup>(76)</sup>.

## 11. Diagnóstico

Após a anamnese, o exame físico tende a ser muito importante para o auxílio de diagnóstico tanto do linfoma como de qualquer outra doença <sup>(25)</sup>. Ele é caracterizado por palpação dos linfonodos, avaliando local e evolução de tamanho. Após isso, palpação abdominal para identificar aumento dos linfonodos mesentéricos, se necessário, assim como a identificação de hepatomegalia ou esplenomegalia, além de espessamento da parede intestinal, inspeção de mucosas procurando por palidez, icterícia, petéquias e ulcerações que podem indicar certas alterações como anemia ou trombocitopenia. Realização de auscultação torácica para identificar se há ou não efusão pleural <sup>(40,66)</sup> e por fim, exame oftalmológico para identificar uveítes <sup>(78)</sup>, hemorragias da retina ou infiltrações oculares <sup>(66)</sup>.

Após o exame físico, existe um conjunto de exames como hemograma completo, bioquímico e urina tipo 1 que devem ser realizados, conhecidos como perfil oncológico. O hemograma, além das alterações citadas acima, nos permite identificar o grau da doença para comparação futura quando o animal estiver em terapêutica <sup>(12,14)</sup>, e observar a presença de linfócitos atípicos na circulação que podem indicar envolvimento da medula óssea ou leucemia <sup>(25)</sup>. Já as alterações bioquímicas nos permitem observar se há ou não uma infiltração de células tumorais em outros órgãos como fígado e baço por meio da atividade de enzimas hepáticas e infiltrado renal através da dosagem de ureia e creatinina <sup>(12,14)</sup> com associação da análise de urina <sup>(25)</sup>.

Além disso, pode ser realizado uma citologia aspirativa daqueles linfonodos aumentados <sup>(14)</sup>. É um método de diagnóstico menos invasivo comparado a biópsia e muito importante para definir o diagnóstico pois é de fácil realização e possui um índice pequeno de falso-negativo <sup>(27)</sup>. Porém, através dele não possível a diferenciação dos graus do linfoma <sup>(45)</sup>. Este exame é realizado com o auxílio de uma agulha fina que pode ser acoplada ou não a uma seringa e se obtém uma única amostra através do método de sucção de duas a três vezes no local, se caso a seringa for utilizada. Após a sucção é necessário separar a agulha da seringa e enche-la de ar para expelir o material coletado em uma lâmina <sup>(14)</sup>. O único impedimento frequente deste método é o profissional não conseguir coletar a quantidade necessária de células ou por uma contaminação do material coletado, pois as células tumorais são muito sensíveis podendo ser facilmente rompidas <sup>(76)</sup>. Quando se trata de um linfonodo normal, sem presença tumoral, as células encontradas são: macrófagos, linfoblastos, células plasmáticas, outras células relacionadas a imunidade e a mais frequente que são os linfócitos maduros <sup>(14)</sup>. No caso de uma citologia aspirativa de um linfonodo de um animal com linfoma, observa-se células neoplásicas de morfologia uniforme, com tamanho três vezes maior do que as células normais, presença de vacúolos e nucléolos que normalmente

não estão presentes, além da presença de processos mitóticos <sup>(14,79)</sup>. Para os felinos, este método é considerado ruim devido a dificuldade de diferenciar uma hiperplasia benigna de um linfoma, exigindo muito cuidado na hora da interpretação do exame <sup>(39,44)</sup>.

Quando a citologia aspirativa resulta em inconclusiva, pode ser realizado um método mais invasivo e com necessidade anestésica, uma biopsia e conseqüentemente o histopatológico <sup>(79)</sup>, que nesse caso permite a diferenciação dos graus de linfoma <sup>(45)</sup>. Este método possui a vantagem de proporcionar ao veterinário uma melhor visualização do acometimento neoplásico, além da retirada de uma amostra para a realização de histopatológico. Ele pode variar de acordo com o tecido acometido como por exemplo: se for nos linfonodos é necessário a retirada completa deles para não modificar sua estrutura <sup>(45,79)</sup>, se for nos órgãos internos como fígado ou rins há a possibilidade de se obter apenas uma amostra, já no caso do baço sempre se opta pela retirada total do órgão para avaliação histológica <sup>(79)</sup>. Em caso de linfomas alimentares é realizado a biopsia intestinal através de laparotomia <sup>(4)</sup>. Porém, para a realização desse método, antes, é necessário uma avaliação completa do animal e verificar se o mesmo é apto para esse procedimento <sup>(79)</sup>.

Tanto as amostras histológicas e citológicas, para a determinação do imunofenótipo e taxa de proliferação do tumor, podem ser analisadas por histoquímica e imunohistoquímica <sup>(47)</sup>. No caso do exame de imunohistoquímica, é um método que permite a detecção de antígenos específicos e imunofenotipagem dos tecidos em T ou B <sup>(23)</sup>. As amostras a serem analisadas são fixadas em solução de formalina tamponada e embebidas em parafina para serem preparadas para visualização em lâminas e assim determinar a fenotipagem <sup>(65)</sup>.

Além disso, pode ser realizado o mielograma para diagnóstico de acometimento de medula óssea e diferenciação entre linfoma e leucemia, que por muitas vezes pode ser complicada. Esse método consiste na aspiração de material diretamente da medula óssea <sup>(27)</sup>. Além da necessidade de realização de radiografias torácicas e abdominais para a pesquisa de metástase e ultrassonografia <sup>(14)</sup>. As alterações radiográficas variam de acordo com o local acometido, sendo elas: efusão pleural, infiltrado pulmonar intersticial e bronco-alveolar, nefromegalia, hepatomegalia, esplnomegalia e massas intra-abdominais. Sendo as três últimas, mais frequentes <sup>(14)</sup>.

## 12. Estadiamento

Após estabelecimento de diagnóstico, é necessário a realização do estadiamento, ou seja, determinar a terapêutica correta com base na extensão da doença. Essa determinação pode ser classificada pela Organização Mundial da Saúde, pela *American Joint Committee on Cancer* ou pela União internacional de Controle do Câncer e ajuda na monitoração do animal com relação a resposta ao tratamento, condições de saúde e determinação do protocolo quimioterápico que varia a cada caso <sup>(80)</sup>. O sistema de classificação da Organização mundial de saúde consiste em cinco estádios com características diferentes: No estágio 1 é caracterizado por envolvimento de apenas um linfonodo ou órgão linfoide, excluindo medula óssea, no estágio 2 é caracterizado por envolvimento dos linfonodos de uma determinada área, no estágio 3 o sistema é caracterizado por envolvimento generalizado dos linfonodos, no estágio 4 se caracteriza o envolvimento do fígado e baço, com ou sem envolvimento dos linfonodos e por fim, no estágio 5 o sistema é caracterizado por manifestações no sangue com envolvimento de medula óssea ou extranodal <sup>(1)</sup>.

Já o *American Joint Committee on Cancer* e a União internacional de Controle do Câncer usam o sistema de classificação TNM, a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descreve-lo. A letra T descreve tumor primário, TX significa que o tumor não pode ser avaliado, T0 que não pode ser encontrado, T1 a T4 que significa a extensão local do tumor e Tis significa que as células cancerosas estão se desenvolvendo apenas na cama mais superficial do tecido, sem invadir tecidos mais profundos. A letra N descreve os linfonodos caso a neoplasia tenha se espalhado para os mais próximos, NX significa que os linfonodos não podem ser avaliados, N1 a N3 que significa um comprometimento crescente dos linfonodos regionais e N0 que os linfonodos próximos não foram acometidos. E a letra M descreve metástase caso o tumor tenha se espalhado para partes distantes. M0 significa que não se espalhou e M1 significa que foram encontradas metástases a distância <sup>(101)</sup>.

O estadiamento, além de ajudar na determinação da extensão da doença, pode influenciar nas decisões com relação ao tratamento <sup>(14)</sup>.

## 13.Tratamento

Após o estabelecimento de diagnóstico e determinação de estadiamento é necessário decidir se realiza ou não a terapêutica. Se a decisão for por realizar a terapêutica, a mais adequada para o linfoma é a quimioterapia, pois o linfoma se trata de uma doença sistêmica <sup>(12,27,36)</sup>. O tratamento tem como objetivo dar uma qualidade de vida melhor ao animal e aumentar seu tempo de sobrevivência <sup>(33)</sup>, evitando a resistência quimioterápica e diminuindo

seus efeitos colaterais <sup>(49)</sup>. Porém, apesar da realização do tratamento, a taxa de cura em cães é baixa sendo que cerca de 20 a 30% dos pacientes sobrevivem por até dois anos após o diagnóstico <sup>(81)</sup>.

A evolução da doença é definida por quatro etapas: uma remissão total, remissão parcial, doença progressiva e doença estável <sup>(82)</sup>. A remissão total é caracterizada por completa redução das alterações, a remissão parcial ocorre redução entre 50% a 100% e a doença estável é caracterizada quando tem menos que 50% de redução ou quando não apresenta novas lesões ou alterações. Já a doença progressiva é caracterizada quando há aumento de alterações acima de 25% <sup>(1)</sup>.

Quando se trata de linfoma cutâneo, existe a possibilidade de tratamento cirúrgico além da quimioterapia. Para o linfoma ocular, o tratamento consiste em enucleação ou quimioterapia com citosina arabinosídeo ou Lomustina levando em consideração a baixa absorção pelos olhos. Quando o acometimento é em sistema nervoso central, seu tratamento é com base em radioterapia ou quimioterapia com citosina arabinosídeo devido a capacidade de ultrapassar a barreira hemato-encefálica <sup>(14,25)</sup>.

### **13.1.1 Quimioterapia**

Os objetivos principais de uma quimioterapia consistem em uma primeira fase caracterizada pela indução da remissão <sup>(25,82)</sup>, ou seja, acabar com sinais clínicos, laboratoriais e alterações ao exame físico <sup>(82)</sup>, que é um protocolo semanal com doses altas, duração longa de aproximadamente 6 meses <sup>(25,82)</sup> e intervalos entre as sessões menores <sup>(27)</sup>. Após a indução, é realizado a fase de manutenção, que é um protocolo com intervalos de 2 a 3 semanas <sup>(82)</sup>, com doses menores <sup>(27,33)</sup> e caracterizado por prolongar e manter a fase de remissão <sup>(82)</sup>. Porém, existem outras fases que podem variar de acordo com cada caso como: remissão caso o tumor reapareça e re-indução falha <sup>(25,76)</sup> ou terapia de resgate <sup>(27)</sup>, que é um protocolo realizado em casos de quando não há resposta aos quimioterápicos utilizados e é necessário utilizar drogas não utilizadas anteriormente <sup>(25,76)</sup>.

Para o Felinos, o tratamento é dividido em 4 fases: indução da remissão, intensificação, manutenção e resgate. Se após a realização da fase de indução o paciente apresentar remissão parcial é necessário a fase de intensificação, caso apresente recidiva o protocolo de resgate deve ser associado <sup>(35)</sup>. A expectativa de vida varia entre 6 a 9 meses quando tratados com protocolos combinados e apenas 20% com sobrevida por mais de 1 ano. Para aqueles positivos para leucemia felina a sobrevida varia entre 3 a 4 meses apenas <sup>(35)</sup>.

Portanto, tendo em vista que a primeira fase é a que se obtém melhores resultados, é necessário a utilização de um bom fármaco logo de início <sup>(25,76)</sup>, pois os cães, após uma avaliação com base na palpação e verificação de tamanho dos linfonodos, só são considerados em remissão se todos os linfonodos palpáveis estiverem dentro da normalidade, se não houver aumento dos órgãos detectável através de palpação e se o comportamento do animal estiver adequado conforme descrição dos proprietários <sup>(69)</sup>. Já o termo recidivo é caracterizado quando ocorre o reaparecimento dos sinais clínicos e alterações detectadas, de primeiro momento, no exame físico <sup>(25)</sup>.

Devido as drogas de quimioterapia gerarem uma queda da produção de células sanguíneas e de plaquetas na medula óssea, antes de cada sessão de quimioterapia, é importante a realização de um hemograma completo do paciente para contagem de neutrófilos e plaquetas. Se os neutrófilos forem superiores a 2000/ $\mu$ l e as plaquetas superiores a 50,000/ $\mu$ l pode ser realizada <sup>(25)</sup>, caso contrário a quimioterapia deve ser interrompida e é necessário aguardar 7 dias para posteriormente repetir o exame para uma nova avaliação <sup>(25,27)</sup>.

Inicialmente, a resposta do animal ao tratamento é muito satisfatória, aumentando a qualidade de vida do animal durante a terapia. Os caninos possuem alta taxa de remissão sendo cerca de 80% chegando a remissão completa <sup>(40)</sup>. Já para os felinos, a taxa de remissão é um pouco menor, sendo cerca de 50% a 70% chegando em remissão completa com período de sobrevivência de 5 a 7 meses a mais <sup>(33)</sup>. Curas ainda são raras e apesar de satisfatória a resposta ao tratamento, muitos animais podem adquirir uma resistência as drogas quimioterápicas ou o tumor, por sua vez, se disseminar e assim não sobreviverem <sup>(40)</sup>.

A resistência está relacionada à expressão de proteínas de transporte que acabam reduzindo a concentração intracelular dos agentes <sup>(83)</sup>, ou seja, as células expressam uma glicoproteína-P que pode retirar o quimioterápico para o meio extracelular, tornando sua ação reduzida <sup>(27)</sup>, sendo a doxorrubicina <sup>(83)</sup> ou o uso de prednisona antes do início da quimioterapia as mais comuns <sup>(27)</sup>. Neste caso, quando há resistência, é necessário a utilização de uma droga com estrutura química diferente para reversão, evitando uma possível recidiva da doença <sup>(83)</sup>. Outros motivos de recidiva, incluem o erro na dosagem do quimioterápico. Ou seja, administração de uma dose menor <sup>(12)</sup>.

Atualmente, existem diversos protocolos, com agentes únicos ou múltiplos, que são muito eficazes. Aqueles com um maior número de drogas são os que dão aos pacientes uma maior sobrevida, porém, são de alto custo e exigem um maior tempo de terapêutica. No

entanto, os protocolos mais simples, apesar de serem considerados com menor toxicidade, dão ao paciente uma sobrevida inferior <sup>(89)</sup>. Já com relação a escolha do protocolo, existem alguns fatores que precisam ser levados em consideração pois podem influenciar na resposta à quimioterapia como: o local acometido, classificação histológica e imunofenótipo, estado clínico do animal, estágio da doença, presença ou não da síndrome paraneoplásica, além do poder aquisitivo do tutor e disponibilidade de tempo, sendo cada protocolo específico para cada animal <sup>(45,82,89)</sup>.

Os animais com linfoma de alto grau, apesar de serem muito responsivos à terapêutica, sofrem recidiva antes e possuem um menor tempo de sobrevida. Aqueles com linfoma de baixo grau, apresentam pouca resposta a terapêutica, mas com sobrevida maior <sup>(29)</sup>. Animais que não apresentam nenhum sintoma da doença tendem a serem mais capacitados a suportar protocolos quimioterápicos mais agressivos na fase de indução <sup>(27)</sup>.

Já com relação aos custos, este pode variar de acordo com o protocolo e drogas escolhidas, assim como a frequência de administração e monitoração do animal através da realização de exames laboratoriais <sup>(95)</sup>.

### **13.1.2 Protocolo de agente único**

Falando de um protocolo de agente único, as drogas utilizadas são: prednisona, prednisolona, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, epirubicina<sup>(71)</sup> e L-asparaginase. E aqueles de segunda linha: vimblastina, actinomicina-D, clorambucil, metotrexato, decarbazina, citosina arabinosídeo e lomustina<sup>(25)</sup>.

A prednisona e prednisolona, como agente único, é muito utilizada em casos onde o tutor não possui condições financeiras devido ao seu baixo custo, e não haver necessidade da monitoração do paciente com hemograma. No entanto, sua desvantagem está relacionada a indução de resistência e efeitos colaterais devido a administração crônica como: poliúria, polifagia, perda de massa muscular e alterações de comportamento <sup>(84)</sup>. Além de hiperadrenocorticismo iatrogênico, hepatomegalia e ulcerações gastrointestinais <sup>(85)</sup>. Ela proporciona uma remissão completa ou parcial em cerca de 50% dos caninos, porém também proporciona um pior prognóstico, pois quando comparada a animais não tratados, não se observa um aumento de sobrevida <sup>(71)</sup>. Sua dose é de 2 mg/kg via oral, uma vez ao dia durante 7 dias e depois sua dose é reduzida para 1 mg/kg vira oral, indefinidamente <sup>(86)</sup>.

A ciclofosfamida possui resposta parecida, minimamente superior, com a prednisona e prednisolona. Sua desvantagem é a ocorrência de cistite hemorrágica estéril, deste modo, deve ser administrada juntamente com furosemida <sup>(87)</sup>.

O clorambucil, mesmo apresentando resultados inferiores quando comparado a ciclofosfamida, é utilizado como substituto dela caso ocorra a cistite hemorrágica estéril <sup>(7)</sup>.

A doxorubicina, apesar de ser um fármaco caro, é muito eficaz quando usado de forma isolada <sup>(7,86)</sup>. Sua administração é feita através da via endovenosa lenta cada 21 dias <sup>(86)</sup>. Sua dose é de 30mg/m<sup>2</sup> para canídeos acima de 10kg e para aqueles com peso inferior a dose é de 1mg/kg <sup>(85)</sup>. Sua desvantagem é o aparecimento de complicações gastrointestinais, aparecimento de lesões caso o fármaco extravase, possível reação anafilática durante ou após a aplicação e cardiotoxicidade <sup>(88)</sup>. É interessante a administração de antiarrítmicos <sup>(84)</sup> e acompanhamento com eletrocardiograma <sup>(89)</sup>, pois este fármaco pode provocar arritmias súbitas e fatais devido a sua toxicidade cardíaca aguda e crônica <sup>(87)</sup>. A epirubicina é semelhante a doxorubicina porém com cardiotoxicidade menor <sup>(7)</sup>.

A lomustina, é um fármaco utilizado em casos de recidivas na dose de 60 a 90mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas e pode ser utilizada caso o tutor esteja disposto a aceitar um tempo de sobrevida menor <sup>(90)</sup>, e ciente da possibilidade de administração oral ser realizada pelo o mesmo <sup>(87)</sup>.

### **13.1.3 Protocolos combinados**

Existe um grande número de protocolos combinados que são frequentemente usados pois utilizam drogas com diferentes mecanismos de ação, sendo um protocolo mais eficaz com uma menor taxa de recidivas <sup>(90)</sup> pois é possível a destruição de um maior número de células tumorais <sup>(7)</sup>. Os fármacos que fazem parte desses protocolos são: ciclofosfamida, vincristina, prednisona, L-asparaginase e doxorubicina pois possuem taxa de resposta ao tratamento maior quando comparado aos outros <sup>(91)</sup>.

No caso dos caninos, existem dois tipos de protocolos principais: COP sendo composto por ciclofosfamida, vincristina e prednisona e CHOP que é composto por ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona <sup>(92)</sup>.

Já para os felinos, os protocolos de eleição são de Cotter ou COP, com utilização dos quimioterápicos: ciclofosfamida, vincristina, prednisona e doxorubicina. Porém, devido a toxicidade pela ciclofosfamida ela é retirada do protocolo de Cotter, resultando no protocolo OP que consiste em vincristina a cada 7 dias intravenoso e prednisona via oral nos primeiros 7 a 28 dias <sup>(93)</sup>. Ambos os protocolos apresentam remissão completa, mas alguns estudos revelaram que se a doxorubicina for adicionada na dose de 25mg/m<sup>2</sup> no protocolo de manutenção são obtidos melhores resultados, caracterizando o protocolo de OPA <sup>(87,93)</sup>.

Atualmente, o protocolo mais utilizado no caso dos felinos é a associação de Clorambucil e prednisona. O clorambucil é bem tolerado e na maioria dos casos não gera efeitos colaterais, porém, é necessário a realização de exames hematológicos antes do início do tratamento e semanalmente nas primeiras três semanas devido ao risco de causar mielossupressão <sup>(102)</sup>. Outra grande vantagem desta droga é que ela pode ser administrada pelo tutor em casa desde que seja seguido corretamente as indicações de uso dadas pelo veterinário <sup>(12)</sup>.

#### **13.1.4 Protocolo de COP**

Este protocolo, mesmo sendo considerado um dos mais antigos em medicina veterinária, possui uma alta taxa de eficácia para os caninos <sup>(25)</sup>. Em cerca de 60% a 70% dos casos ocorre remissão completa com sobrevida de 6 a 7 meses <sup>(90)</sup>.

Para esse protocolo é necessário levar em consideração suas diferentes fases: indução da remissão, intensificação, manutenção e reindução da remissão. A fase de indução possui duração de 6 a 8 semanas com uma visita semanal ao médico veterinário. Se ao final dessa fase, não for obtido remissão completa, é necessário o início da fase de intensificação. Caso seja obtido a remissão completa, é iniciada a fase de manutenção que possui a vantagem de gerar uma menor toxicidade ao animal. Esta fase é mantida até a recidiva do tumor, quando é iniciada a fase de reindução e seguindo novamente para manutenção <sup>(14)</sup>.

A fase de reindução ou “emergência” é caracterizada pelo uso dos fármacos: dexametasona, actinomicina D, citosina arabinósido e melfalan. Possui capacidade de remissão em 61 dias com uma menor taxa de toxicidade quando comparada aos protocolos que possuem doxorubicina <sup>(14)</sup>. Para os felinos, esse protocolo estima-se remissão completa para cerca de 75% dos casos <sup>(27)</sup>.

#### **13.1.5 Protocolo de CHOP**

Este protocolo foi, inicialmente, criado para o tratamento do linfoma humano <sup>(25)</sup>. E alguns estudos mostram que por ter a doxorubicina, podem possuir taxa de remissão maior porem com efeitos secundários como: neutropenia, diarreia, êmese e anorexia <sup>(27,90)</sup>.

A maior parte desses protocolos incluem, além de doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e prednisona, uma dose de L-asparaginase na fase de indução <sup>(25)</sup>. No entanto, alguns autores relatam não haver diferenças nas taxas de remissão com o uso dessa enzima, sendo não apropriado o seu uso devido ao alto custo e alta toxicidade <sup>(94)</sup> dando preferência para o uso em casos de recidiva ou como protocolo de “emergência” <sup>(90)</sup>.

O protocolo da *University of Wisconsin Madison* é baseado no CHOP. Ele consiste em 104 semanas de quimioterapia ao total, onde caso o animal se encontre em remissão completa ao fim dessas semanas, a terapia deve ser interrompida. Este protocolo é caracterizado por, após 25 semanas de tratamento se repete as administrações da semana 11 à 25 com intervalos de 3 semanas durante um ciclo e depois novamente com intervalos de 4 semanas. Como a dose da doxorrubicina não pode ultrapassar 240mg/m<sup>2</sup>, ela deve ser substituída por metotrexato. Na primeira semana é administrado 400IU/kg via subcutâneo de L-asparaginase juntamente com 0,7mg/m<sup>2</sup> via endovenosa de Vincristina, que sucede por semana sim e semana não, e 2mg/kg via oral a cada 24 horas de prednisona com diminuição de dose a cada 7 dias. Na segunda semana, apenas 200mg/m<sup>2</sup> via endovenosa de Ciclofosfamida. A doxorrubicina, em dose de 30mg/m<sup>2</sup> via endovenosa, é administrada somente na quarta, nona e vigésima quinta semana. O clorambucil, na dose de 1,4mg/kg via oral, apenas na décima terceira e vigésima primeira. E por fim, 0,8mg/kg via endovenosa de Metotrexato apenas na décima sétima semana. Na quinta, décima, décima segunda, décima quarta, décima sexta, décima oitava, vigésima, vigésima segunda e vigésima quarta não é realizado a administração de nenhum tipo de droga <sup>(91)</sup>.

Recentemente, há estudos de um protocolo de CHOP com duração de 12 semanas, sem fase de manutenção, a fim de diminuir os custos e tempo durante a terapêutica. Neste protocolo, cerca de 76% dos cães obtiveram remissão completa com sobrevida de mais 243 dias <sup>(88)</sup>.

### **13.1.6 Protocolos de reindução ou “emergência”**

Protocolos de reindução são utilizados em casos de recidiva. Exceto cães que passaram da dose máxima permitida de doxorrubicina, é apropriado o uso do protocolo que gerou bons resultados na indução inicial <sup>(33)</sup> apesar da resposta ser menor do que a inicial e seu período de reindução ser longo <sup>(25)</sup>. Em casos de falhas ou dos cães não terem uma resposta boa ao fármaco utilizado inicialmente, deve-se usar o protocolo de “emergência” que consiste em fármacos ou combinações não presentes no protocolo CHOP, somente separadas para este tipo de situação de resistência como: actinomicina D, mitoxantrona, lomustina e o MOPP <sup>(53)</sup>.

## **14. Toxicidade e efeito colateral da quimioterapia**

Apesar da utilização de protocolos com baixo índice de toxicidade <sup>(95)</sup> e dos quimioterápicos serem aceitos pelos animais <sup>(45)</sup> ainda existe a toxicidade que está relacionada ao órgãos que possuem divisão celular acelerada como a medula óssea e células intestinais <sup>(14)</sup>, sendo os sinais mais frequentes: neutropenia, êmese, diarreia, trombocitopenia, cistite hemorrágica

<sup>(82)</sup>, mielossupresão, reações anafiláticas, toxicidade dermatológica, pulmonar, cardíaca, pancreatite, neurotoxicidade e hepatopatias <sup>(12)</sup>.

Além de alterações repentinas devido a morte rápida das células tumorais como: hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalemia que ocasionam em prostração, êmese e diarreia conhecida como a síndrome da lise tumoral aguda <sup>(12)</sup>.

A ciclofosfamida pode ocasionar leucopenia entre o oitavo e decimo dia após início do tratamento com melhora 10 dias após a administração do quimioterápico, ou seja, 10 dias após o tempo entre a aplicação da droga e episódio de menor valor de leucócitos. Além disso, em caso de uso crônico a ciclofosfamida pode causar grave imunossupressão, aplasia de medula óssea e cistite hemorrágica <sup>(96)</sup>. Já para os felinos, que possuem pouca condescendência, é frequente observar anorexia grave <sup>(93)</sup>.

A vincristina, quando associada a L-asparaginase, possui uma toxicidade muito maior quando comparada a associação com ciclofosfamida e prednisona resultando em neuropatia periférica, parestesia, déficit de propriocepção, íleo paralítico, constipação <sup>(96)</sup> e agregação plaquetária seguida da aplicação <sup>(82)</sup>.

A doxorrubicina gera leucopenia, anemia e trombocitopenia após nadir de até 14 dias com recuperação em 21 dias após última administração. Além de alopecia, arritmias, taquiritmias, congestão cardíaca e morte mesmo após a suspensão das sessões. Portanto, para animais com dose total de 150mg/m<sup>2</sup>, é importante a monitoração cardíaca <sup>(82)</sup>. Para os felinos, com dose total de 80mg/m<sup>2</sup>, a toxicidade mais importante é a glomerulopatia e fibrose intersticial <sup>(96)</sup>.

A citosina arabnosídea desencadeia mielossupresão, anorexia, náusea, êmese e diarreia. Além de estomatite, disfagia, mucosite, esofagite, hemorragia e úlceras <sup>(96)</sup>. Assim como outros sinais como: hipertermia, eritemas, hemorragia venosa e reação anafilática <sup>(96)</sup> que geralmente surgem durante ou imediatamente após a sessão, incluindo agitação e colapso devido uma hipotensão <sup>(87)</sup>. Necrose local, atraso do crescimento dos pelos e hiperpigmentação <sup>(27)</sup>.

No caso do aparecimento de mielossupresão, é importante o adiamento do protocolo. Já no caso do aparecimento de hepatopatia ou alguma nefrotoxicidade, as doses devem ser reduzidas para 50%. Já sinais de vômito, diarreia sanguinolenta, taquicardia, fraqueza, desmaios, piroxia ou hipoglicemia, que indicam sinais de sepse, o animal deve ser imediatamente internado e receber tratamento de suporte assim como redução de doses <sup>(96)</sup>.

## 15. Radioterapia

Devido ao fato de o linfoma ser radiosensível, a radioterapia deveria ser um tratamento de sucesso. Porém, levando em consideração a gravidade de seus efeitos secundários, este tratamento não é possível para todos os casos. Apenas em casos de linfomas cutâneos solitários, locais com acesso ruim cirurgicamente como o linfoma nasal, de sistema nervoso e de mediastino <sup>(12)</sup>. Alguns dos seus efeitos colaterais são: alopecia auto-limitante, febre e anorexia <sup>(29)</sup>, diarreia, vômitos, supressão da medula óssea e pneumonia crônica <sup>(82)</sup>.

## 16. Cirurgia

Apesar da cirurgia ser raramente indicada para o tratamento de linfoma, pois a maioria dos animais apresentam a forma multicêntrica, ela é útil para auxílio no diagnóstico <sup>(25)</sup> e no tratamento de alguns tipos como: linfoma no mediastino anterior onde pode ser realizado uma toracotomia para remoção do tumor, no caso de linfoma intestinal para obtenção de biópsia <sup>(40,46)</sup> ou remoção de nódulos solitários, em casos de linfoma inicial (estágio 1 ou 2) <sup>(27)</sup> e em outros casos de linfoma extranodal <sup>(40,46)</sup> como o linfoma alimentar que pode ser realizado uma celiotomia para obtenção de biópsia <sup>(12)</sup>.

## 17. Outros tratamentos

Além dos tratamentos citados acima, existem outras formas alternativas afim da diminuição dos custos, toxicidade e tempo de tratamento <sup>(45)</sup> como: a utilização de vacinas com células mortas do linfoma que demonstram bons resultados com relação a sobrevida do animal <sup>(95)</sup>, terapia nutricional quando o animal se encontra caquético devido ao tumor que consiste na administração de baixos níveis de carboidratos e altos níveis de proteína de alto valor biológico e facilmente digerível <sup>(72)</sup> e uso de antioxidantes como vitaminas C e E durante o período de quimioterapia <sup>(97)</sup>.

Além de um estudo recente, deste ano, sobre o uso de acíclico nucleosídeo fosfonatos em combinação com emtricitabina, que foi denominado como Tanovea. Este medicamento é utilizado para o tratamento de imunodeficiência humana e hepatite viral e atualmente está sendo testado para o tratamento de linfoma canino de células T e células B. Este estudo, vem demonstrando efetividade contra o linfoma cutâneo e contra o linfoma multicêntrico quando associado a quimioterápicos como ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (protocolo CHOP) <sup>(98)</sup>.

## 18. Prognóstico

Apesar da terapêutica com drogas quimioterápicas não gerar a cura para os casos de animais diagnosticados com linfoma, é constante proporcionar uma boa qualidade de vida durante o tratamento devido a uma boa resposta a terapêutica. Já para aqueles animais que não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento, eles tendem a apresentar um pior prognóstico, tendo como consequência, um menor tempo de vida esperado <sup>(25)</sup>. Porém, felinos diagnosticados positivos para leucemia felina ou imunodeficiência felina possuem prognóstico muito pior, tendo de três a quatro meses de sobrevida, contudo, um resultado positivo para essas doenças não deve influenciar na desistência do tratamento <sup>(12,37)</sup>.

Existem outros fatores que podem influenciar na sobrevida dos animais como: quando há a presença da síndrome paraneoplásica, resistência ao quimioterápico do tratamento <sup>(76)</sup>, animais com anemia <sup>(82)</sup> e trombocitopenia que podem gerar um prognóstico ruim <sup>(76,82,99)</sup>. O peso não influencia no prognóstico, igualmente com a faixa etária <sup>(100)</sup>, contudo, com relação ao sexo estudos mostraram que as fêmeas possuem sobrevida maior quando comparada aos machos <sup>(76)</sup>.

Já com relação aos fatores da classificação morfológica, eles possuem um valor significativo para o prognóstico <sup>(5)</sup>. O tempo de sobrevida é maior nos linfomas de células T de células pequenas e menor no linfoma de células B <sup>(100)</sup>. Já para o imunofenótipo, linfomas de células T surgem com um pior prognóstico do que os linfomas de células B <sup>(99)</sup>. A localização do tumor também tem um valor significativo para o prognóstico dos caninos, sendo associados a um prognóstico baixo as formas alimentares, cutâneas, com acometimento hepático e de sistema nervoso central <sup>(25)</sup>. Felinos com linfoma nasal tendem a ter uma sobrevida maior quando comparados aos felinos com linfoma renal, de sistema nervoso central que tem um tempo de vida curto <sup>(27,37)</sup>.

Todavia esses fatores não nos dão uma certeza da resposta do animal á terapêutica e por isso, hoje já estão sendo estudados métodos para fornecer um prognóstico mais preciso <sup>(27)</sup>

## 19. MATERIAL E MÉTODOS

Esta dissertação teve como objetivo uma revisão bibliográfica atualizada sobre o linfoma dos pequenos animais domésticos (cães e gatos), assim como suas classificações.

Foi realizado um levantamento clínico e epidemiológico de animais diagnosticados com linfoma para realização de estudo de sinais e sintomas, métodos de diagnóstico, alterações

laboratoriais e de imagem, sobrevida e resposta ao tratamento. Além da obtenção da data de óbito de alguns animais.

O trabalho tem por base 20 casos de animais, sendo 16 cães e 4 felinos, diagnosticados com linfoma no hospital veterinário da Universidade Santo Amaro, localizado em São Paulo, no bairro do jardim das imbuías no final do ano de 2016 e ano de 2017.

Após a leitura de cada ficha individualmente, foi elaborada uma planilha sendo cada caso identificado com os seguintes dados principais: número da ficha, nome, sexo, espécie, raça e idade. Além de outros dados como: data de diagnóstico e óbito caso ocorrido, queixa principal, alterações radiográficas e ultrassonográficas, teste sorológico para FIV e FELV no caso dos felinos, alterações hematológicas, de ecocardiograma e eletrocardiograma, e métodos de diagnóstico como: a realização de imunoistoquímica, citologia e histopatológico. Além de protocolos quimioterápicos após classificação anatômica do tumor, estadiamento e classificação de imunofenótipo que foram estabelecidos com base nos exames complementares, condições clínicas do animal e disponibilidade do proprietário para realização do tratamento, no qual os animais foram submetidos a exames físicos e complementares para análise da sua eficácia e qualidade de vida.

O hospital veterinário da Universidade Santo Amaro possui um perfil oncológico, indicado para todas os casos de suspeita de neoplasia, composto por: hemograma completo, bioquímicos, radiografia de tórax, urinálise e ultrassonografia abdominal. Se positivo o diagnóstico, antes do início do protocolo quimioterápico é necessário a realização de ecocardiograma e eletrocardiograma, além da coleta hematológica para verificação dos níveis de leucócitos e avaliação da possibilidade de o animal dar continuidade na terapêutica, antes de cada sessão quimioterápica.

Todos os exames que englobam o perfil oncológico são realizados e seus resultados analisados na própria Universidade Santo Amaro sem exceção. Já o exame de imunoistoquímica, que também é um método diagnóstico, porém não se encaixa no perfil oncológico, é enviado para um laboratório de patologia animal externo, onde realizaram a análise macroscópica e microscópica da amostra.

Com base nos métodos de diagnóstico citados anteriormente, aqueles animais que sobreviveram foram incluídos no estadiamento clínico para linfoma. Já quanto a terapêutica instituída, o protocolo quimioterápico de maior frequência foi o de Winsconsin-Madison de 16 semanas que incluía as seguintes drogas e respectivamente suas doses: 0,75mg/m<sup>2</sup> intravenoso de Vincristina, de 200 a 250/m<sup>2</sup> via oral de Ciclofosfamida, 30mg/m<sup>2</sup> intravenoso de Doxorrubicina com administração 15 minutos antes de 0,5 mg/kg de prometazina

subcutâneo e 0,7mg/kg de ondansetrona intravenoso e por fim Prednisona com dose de 2mg/kg na primeira semana e diminuição semana após semana até 0,5mg/kg.

Além disso, foi realizada terapia de suporte nos casos em que se considerou necessário, incluindo fluidoterapia, antibioticoterapia, protetores gástricos, bem como terapêutica dirigida as doenças concomitantes.

A resposta do animal quanto a terapêutica foi avaliada com base na remissão dos sinais clínicos ou pela regressão do tamanho dos linfonodos aumentados. Quando apresentarão 50% de redução foram considerados estáveis, já os que obtiveram redução superior que 50% foram considerados em remissão completa. A duração da remissão foi definida de acordo com o dia de inicio do tratamento até o reaparecimento da doença e a sobrevida definida de acordo com o inicio dos sintomas até a morte do animal.

## 20. RESULTADOS

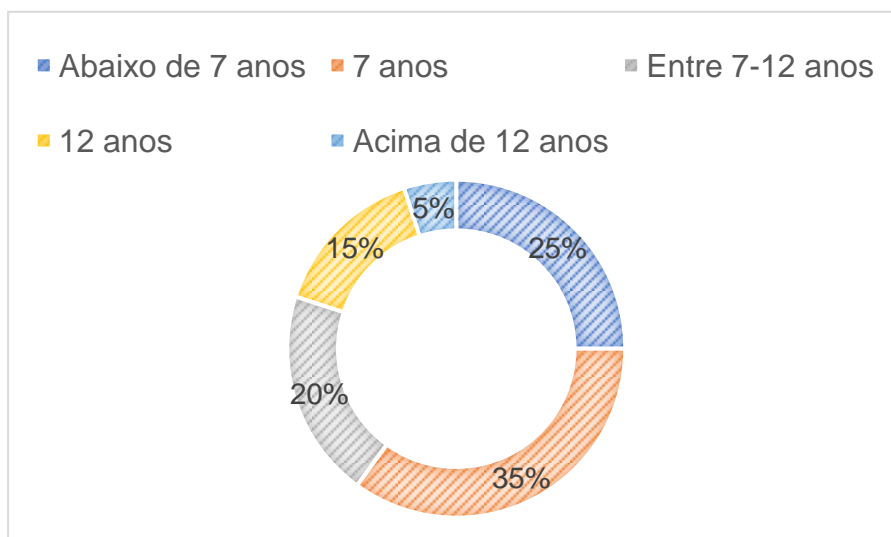
A população em estudo, é constituída por 16 cães e 4 felinos diagnosticados com Linfoma incluindo 55% (11/20) de animais do sexo feminino e 45% (9/20) do sexo masculino.

Os animais eram sem raça definida em cerca de 65% dos casos e 35% dos casos de raça pura como: Cocker Spaniel, Dachshund, West White terrier, Labrador, Golden, Border Collie e Pit bull.

Raça	Quantidade
Cocker Spaniel	1
Dachshund	1
West White Terrier	1
Labrador	1
Golden	1
Border Collie	1
Pit Bull	1
Sem Raça Definida	13

**Tabela 01** – População estudada de acordo com a raça

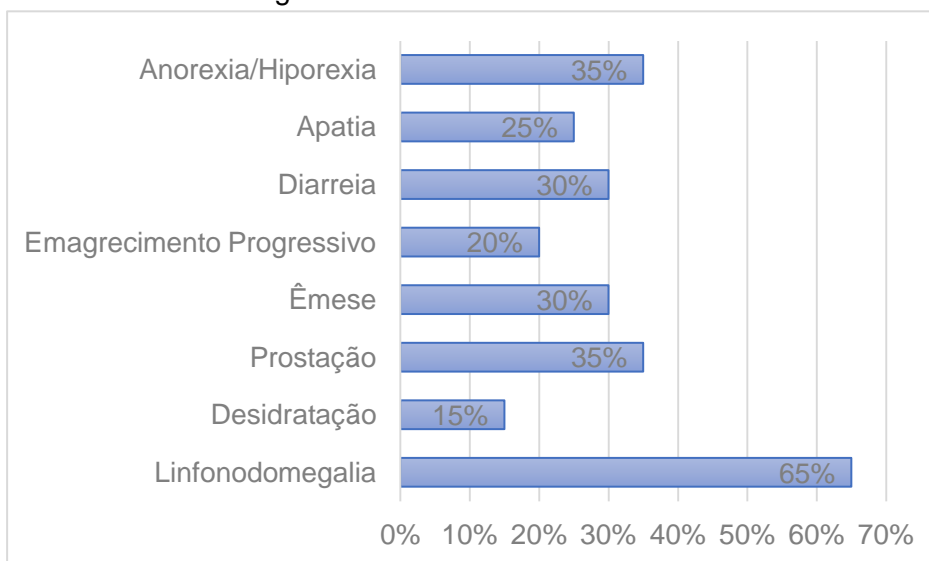
Em relação a idade dos animais, verificou-se que estavam na média entre 7 e os 12 anos. Sendo apenas dois animais com idade inferior a 7 anos.



**Gráfico 1** – Frequência de idade dos animais diagnosticados com linfoma.

Os sinais e sintomas com maior frequência registrados na primeira consulta e na maioria dos animais associados ao linfoma, encontram-se: Linfonomegalia, prostração e êmese.

Já os demais são: emagrecimento progressivo, diarreia, apatia, desidratação e anorexia ou hiporexia conforme resumo no gráfico 2.



**Gráfico 2 –** Frequência de sinais e sintomas em primeira consulta.

Tendo em vista que o linfoma é uma neoplasia maligna com capacidade migratória e proliferação anormal de células em qualquer órgão ou tecido a sintomatologia pode ser bastante inespecífica. Verificou-se que 13 dos 20 animais (65%) apresentavam na primeira consulta linfonodomegalia generalizada, que 3 (15%) surgiram a consulta com desidratação leve a moderada e que 7 dos 20 animais (35%) se apresentavam prostrados. Verificou-se também que 4 dos 20 apresentou emagrecimento progressivo, e que 7 apresentaram anorexia ou hiporexia. As alterações gastrointestinais consistiram em êmese e diarreia em cerca de 6 casos e apenas 5 dos 20 animais se apresentaram apáticos.

A duração da sintomatologia, desde o seu início até o diagnóstico, variou entre 1 semana e 4 semanas. A média de busca por atendimento pelos tutores foi de 1 mês após o início das alterações ou quando o animal apresentou aumento de volume na região dos linfonodos.

Já com relação as alterações laboratoriais, os 20 animais realizaram o hemograma completo, e em apenas 2 casos não foram observadas alterações. Dos 18 animais, verificaram-se alterações como: anisocitose, linfocitose, leucocitose, linfócitos reativos, neutrófilos tóxicos, policromasia, trombocitopenia e plaquetas agregadas conforme tabela abaixo.

ALTERAÇÕES	QUANTIDADE DE ANIMAIS
Anisocitose	6/20
Linfocitose	6/20
Leucocitose	3/20
Linfócitos reativos	5/20
Neutrófilos tóxicos	6/20
Policromasia	7/20
Trombocitopenia	1/20
Plaquetas agregadas	8/20

**Tabela 2** – Alterações observadas no hemograma inicial

Apenas 2 animais apresentaram alterações indicativas de anemia. Já as análises bioquímicas foram realizadas em 18 dos 20 animais, sendo observado uma elevação das enzimas fosfatase alcalina (6/18) e alanina aminotransferase (3/18).

Sete dos 18 animais não apresentaram nenhum tipo de alteração bioquímica, cerca de 4 animais apresentaram níveis altos de creatinina e 7 animais apresentaram níveis baixos de albumina. Já com relação a queda de proteína, foram observados 3 casos. Apenas 1 caso demonstrou aumento de ureia.

**Tabela 3** – Alterações bioquímicas

ALTERAÇÃO	%
Elevação de Fosfatase alcalina	33,3%
Elevação de Alanina aminotransferase	16,6%
Elevação de Creatinina	22,2%
Elevação de Ureia	5,5%
Diminuição de Albumina	38,8%
Diminuição de Proteínas totais	16,6%
Sem alterações	38,8%

A imunologia para diagnóstico de leucemia felina e imunodeficiência felina, doenças consideradas fatores predisponentes para o linfoma devido a sua integração no DNA das células hospedeira transformando seu crescimento celular em maligno, apenas 3 realizaram os testes sendo que 1 tutor não o autorizou devido a condições financeiras. Dois dos três felinos que realizaram o exame foram reagentes para ambos (FIV e FELV).

Os exames radiológicos de tórax foram realizados em 14 dos 20 animais e cerca de 6 animais não o realizaram. As indicações para a realização deste exame incluíram linfonodomegalia, auscultação pulmonar alterada, alterações cardíacas e pesquisa de metástases. As alterações observadas foram: linfonodomegalia (1/14), hepatomegalia (2/14), aumento da silhueta cardíaca (1/14), opacificação pulmonar (4/14), fissuras (1/14) e metástase (1/14).

A ultrassonografia abdominal foi realizada com o objetivo de avaliar o comprometimento dos linfonodos desta região e o envolvimento dos órgãos restantes. Cerca de 18 animais realizaram este exame complementar e em 3 dos 18 animais não foram observadas alterações. Constatou-se que 7 animais (38,8%) apresentavam comprometimento dos linfonodos abdominais e ilíacos.

A esplenomegalia estava presente em 61,1% dos casos, já a hepatomegalia foi observada em 10 dos 18 animais (55,5%) e apenas 1 animal apresentou uma alteração em topografia de pâncreas. Verificou-se também que dois animais apresentaram uma hipoplasia de próstata e em apenas um foi observado líquido livre na cavidade abdominal.

O ecocardiograma ou eletrocardiograma foi realizados em 13 dos 20 animais para ponderar a realização da quimioterapia devido a cardiotoxicidade da droga Doxorubicina.

O diagnóstico definitivo desses pacientes foi realizado através de citologia por punção aspirativa com uma agulha fina em 18 animais, dos linfonodos que em primeira consulta estavam aumentados, dois animais não realizaram o exame pois foram atendidos anteriormente por colegas que já haviam realizado a citologia com resultado conclusivo de linfoma. Como resultado da citologia, 10 animais (55,5%) foram de Linfoma de grandes células, 1 (5,5%) de linfoma centrocítico e 1 (5,5%) de linfoma multicêntrico e por fim, cerca de 3 animais (16,6) com linfoma de pequenas células e em apenas 2 casos (11,1%) ocorreu contaminação sanguínea na coleta do material.

Os quadros de linfoma presentes neste estudo eram em sua maioria de alto grau. Além da citologia, foi realizado também o exame de imunohistoquímica e histopatológico, onde obtivemos números muito baixos de pacientes que realizaram devido a uma resistência em termos econômicos e de interesse por expor o animal, muitas vezes já fragilizado, a um método mais invasivo como a biópsia.

A imunocitoquímica serve para determinação do imunofenótipo, esta foi realizada em 5 dos 20 animais. Observamos quadros de linfoma com imunofenótipo não T e não B, linfoma com imunofenótipo B, linfoma centrocítico-centroblastico com imunofenótipo T em 2 animais e linfoma de grandes células com imunofenotipo B. Não foi realizada nenhuma citologia medular ou e apenas um paciente efetuou exame histopatológico.

Em relação as doenças concomitantes verificaram-se que 9 animais (45%) apresentavam alterações cardíacas.

O tratamento quimioterápico foi realizado em cerca de 14 animais (70%), não foi realizado em 6 animais (30%) devido a óbito precoce ou opção pela eutanásia. O protocolo com maior frequência escolhido foi de Wisconsin-Madison em 12 (85,7%) dos animais. Esta terapêutica é considerada, pela literatura, capaz de promover uma sobrevida longa para os animais, porém devido a alguns fatores adversos inespecíficos acaba sendo um fator limitante da quimioterapia podendo prejudicar a eficácia do tratamento. O protocolo de COP foi realizado em apenas 1 canídeo e CHOP para apenas 1 felino, sendo considerados protocolos que geram sobrevida menor. Após o término do protocolo quimioterápico, os animais foram sujeitos a observação e reavaliação. Não foram estudados efeitos adversos da quimioterapia.

Já com relação a sobrevida, no fim do estudo, cerca de 15 animais (75%) continuavam em tratamento e 20% (4/20) foram a óbito. Apenas 1 animal teve a necessidade de realização de eutanásia devido a diminuição da qualidade de vida.

## **21. DISCUSSÃO**

A amostra incluída neste estudo foi constituída por 20 animais, sendo 16 caninos e 4 felinos com diagnóstico de linfoma devido a linfonodomegalia ou que posteriormente aos exames citológicos, de imunistoquímica e histopatológico revelaram desenvolvimento da doença. Este estudo foi efetuado em uma amostra com moderada quantidade de animais, observados em um curto espaço de tempo. Este estudo teve como fonte o recolhimento de dados das fichas clínicas do Hospital veterinário da Universidade Santo Amaro.

Foi verificada uma maior frequência de linfoma no sexo feminino (55%). Como referido anteriormente, a influência do sexo no desenvolvimento do linfoma é controversa, e apesar das divergências esse fator não parece ser relevante para o desenvolvimento tumoral <sup>(25)</sup>. No entanto, alguns estudos surgem com prevalências superiores em machos <sup>(55)</sup>.

A média de idade, de acordo com a literatura, é com prevalência maior em animais na fase adulta, mas com possibilidade de desenvolvimento em animais dos 2 aos 13 anos <sup>(12)</sup>. Neste estudo, foram observados uma média com frequência maior entre os 7 e 12 anos de idade, estando de acordo com a literatura na maioria dos casos encontrados, exceto para apenas 1 felino com 1 ano de idade.

Relativamente às raças em estudo, verificou-se uma maior prevalência aos animais sem raça definida, correspondendo a 65% dos casos, não estando de acordo com a literatura onde observamos tendência de animais de raças puras como: Boxer, Rottweiler, Poodle <sup>(23)</sup>, Pastor alemão <sup>(24)</sup>, Cocker Spaniel, Golden Retriever <sup>(14)</sup> e entre outras. Embora estudos

mostram uma maior predisposição para o desenvolvimento da doença nessas raças citadas acima, apenas 1 Cocker Spaniel e 1 Golden retriever foram observados. A ocorrência da doença em grande número de pacientes sem raça definida pode estar relacionada ao perfil de atendimento do Hospital veterinário.

Tendo em visto que a sintomatologia do linfoma pode se apresentar bastante variável <sup>(25)</sup>, os sinais clínicos observados com maior frequência na amostra estudada, consistiram em 65% dos animais com linfonodomegalia generalizada tal como o descrito pela literatura <sup>(25)</sup>, seguido de prostração e anorexia/hiporexia em cerca de 35% dos casos gerando uma divergência com a literatura, onde indicam que seguido do aumento dos linfonodos, o sintoma de maior frequência é a perda de peso progressiva, anorexia e letargia <sup>(1,4,10,14)</sup>. Neste estudo, obtivemos animais letárgicos e com emagrecimento progressivo em apenas 20% dos casos.

A ausência de sinais e sintomas específicos da doença dificulta o diagnóstico, podendo ser na maioria das vezes tardio. Além disso, o fato dos proprietários só se dirigirem a consulta quando os animais apresentam sintomatologia mais grave, também é um fator importante para o diagnóstico. A dificuldade é ainda maior quando o proprietário, por baixa condição financeira, só pode realizar o exame de citologia, tornando para o Médico veterinário, em alguns casos, uma dificuldade em apresentar um diagnóstico preciso com fatores prognósticos da doença. Neste estudo, cerca de 90% dos animais realizaram a citologia aspirativa na rotina do hospital. Os 10% que não realizaram o exame, realizaram o mesmo em colega e em outros casos os pacientes vieram a óbito antes da realização do exame.

Dentre as alterações hematológicas mais frequentes, de acordo com a literatura, a anemia é considerada a mais significativa <sup>(65)</sup> e pode ser acompanhada por trombocitopenia e leucopenia. Neste estudo, foi identificado apenas 1 caso de anemia e 1 caso de trombocitopenia não estando de acordo com o que a literatura descreve. Outras alterações que também podem ser encontradas são: linfocitose e linfopenia <sup>(56)</sup>, observamos em 30% dos animais a presença de linfocitose e em nenhum paciente foi notada linfopenia.

As alterações bioquímicas verificadas com maior frequência incluíram o aumento da enzima fosfatase alcalina e diminuição da creatinina. Estes valores podem ser sugestivos de infiltração tumoral hepática e renal, ou corresponderem a manifestações de doenças concomitantes.

Aproximadamente 14,3% dos animais que realizaram a radiográfica do tórax demonstraram alterações na silhueta hepática e cerca de 28,5% dos casos apresentaram opacificação pulmonar. De acordo com a literatura, a alteração mais prevalente é a linfonodomegalia

mediastinal <sup>(31)</sup>, porém, este estudo mostrou que apenas 7,1% correspondente a apenas 1 animal apresentou esta alteração.

Cerca de 14 animais apresentavam alterações dos órgãos abdominais, sendo estes resultados, idênticos aos obtidos pela literatura <sup>(31)</sup> em que na maioria dos animais apresentavam comprometimento abdominal. Porém, as alterações observadas no baço e no fígado, durante o exame ultrassonográfico, podem ter várias interpretações, devido à falta de biopsia destes órgãos.

No que diz respeito ao esquema terapêutico, na bibliografia existente, se observa uma grande variação nos esquemas terapêuticos e na sobrevida de cada protocolo <sup>(25,84,91)</sup>. Neste estudo, identificamos que 85,7% dos animais realizaram o protocolo de Wisconsin-Madison, que pela literatura promove uma sobrevida maior quando comparada aos outros protocolos. Os animais tratados com protocolo de CHOP tem em média um tempo de sobrevivência de 12 meses após o início do tratamento <sup>(86)</sup>. Cerca de 7,1% dos casos realizaram o protocolo de COP e CHOP. No entanto, de uma maneira geral, a terapêutica levou a uma melhora significativa aos sintomas, dando ao animal uma melhor qualidade de vida. Os hemogramas feitos antes de cada sessão quimioterápica permitiram obter informações sobre toxicidade que não surgiram em nenhum dos animais em estudo.

Alguns fatores ajudaram na falha de uma quimioterapia mais adequada em cerca de 42,8% dos casos observados que levaram os animais a óbito ou opção pela eutanásia. Entre eles estão o diagnóstico tardio da doença, a progressão súbita incapacitando a realização da quimioterapia e os custos. Sendo esses resultados semelhantes aos descritos pela literatura <sup>(12,25)</sup> e que alertam a importância de um diagnóstico precoce, pois devido a poucas manifestações visíveis pelos tutores que levam o animal a consulta, os mesmos chegam em condições clínicas desfavoráveis dificultando a estabilização dos animais. Esses casos realçam a grande necessidade da realização dos exames de rotina que servem como prevenção e auxiliam na precocidade diagnóstica da doença, assim como a simples palpação regular dos linfonodos dos pacientes.

## 22. CONCLUSÃO

Conclui-se que o estudo realizado no Hospital veterinário da Universidade Santo Amaro, permitiu a aquisição de conhecimentos para o desenvolvimento futuro de um profissional na área de clínica de pequenos animais.

A aprendizagem realizada neste estudo, permitiu a compreensão de que o linfoma é uma neoplasia de grande morbidade e mortalidade encontrada de forma mais comum nos felinos, mas que também pode acometer os canídeos, e existindo diversas formas de apresentação. Entende-se que para os felinos, há indicativas que os vírus de leucemia felina e imunodeficiência felina estão relacionados para o aparecimento da doença, porém, ainda sim, restam muitas dúvidas no que diz respeito ao verdadeiro papel do vírus no desenvolvimento da doença.

A ausência de sintomas específicos, principalmente quando o animal possui alterações discretas, e o fato de os tutores não notarem o aumento repentino e grave dos linfonodos dos seus animais, dificultou muito o diagnóstico, sendo muitas vezes tardio e levando o animal a óbito. Sendo assim necessário que o proprietário seja informado e sensibilizado para as consequências da doença, possíveis recidivas e importância de uma rápida intervenção, ou até mesmo, da realização de exames de prevenção e palpação constante dos linfonodos dos seus animais. Em alguns casos a dificuldade de interpretação e diagnóstico precoce ocorre igualmente quando, em concomitância com o linfoma, estão presentes outras doenças.

Já com relação a indisponibilidade financeira dos proprietários, que limita obviamente a quantidade e o tipo de exames complementares a serem realizados e de suportar a totalidade dos custos e do tempo de tratamento necessário para a doença, contribuiu para o travamento de uma adequada compreensão dos tipos de linfoma. Houve também algumas limitações quanto a classificação incompleta e a falta de perspectiva e estudos dos diferentes tipos de protocolos quimioterápicos devido a isso.

Para a escolha do protocolo, o Médico veterinário depende não só da condição do animal, de seu prognóstico, como das opções financeiras do proprietário, portanto é necessário esclarecer que nenhum dos protocolos terapêuticos pode garantir a cura da doença, apenas permitem na maioria dos casos, uma melhora da sintomatologia

possibilitando assim melhora da qualidade de vida do animal. Assim como deve ser sensibilizado para as consequências da doença e possíveis recidivas mesmo após a realização da terapêutica. Deve-se deixar claro também que o uso dos fármacos que fazem parte da terapêutica, por muitas vezes, podem ser citotóxicos trazendo riscos não só para o próprio animal, mas também para as pessoas envolvidas como os médicos veterinários e o próprio tutor do animal. Estes agentes, são na maioria das vezes, carcinogênicos. Contudo, apesar dos tutores saberem desse risco e dos efeitos secundários que eles apresentam para o animal, quando usados de forma correta e segura trazem uma satisfação, quanto ao seu uso.

Entretanto, ainda são necessárias pesquisas para estabelecer a etiologia, novas classificações e aprimorar o tratamento dos animais a fim de buscar um melhor prognóstico, tempo e sobrevida para os pacientes tendo em vista que existem diversos protocolos quimioterápicos.

## REFERÊNCIAS

1. Proença A. Linfoma Maligno Multicêntrico Canino. Lisboa: [s.n.]; 2009
2. Tizard I. Imunologia veterinária. 9. Ed. São Paulo: Elsevier; 2014
3. Yamato A. Lymphatic System: Literature review. [S.l.]: [s.n.]; 2007
4. Vail D, Pinkerton M, Young K; Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias. In: WITHROW, Stephen; VAIL, David; PAGE, Rodney. Small animal clinical oncology. 5. Ed. Alemanha: Elsevier Health Scie; 2012.
5. Ponce F. et.al. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. [dissertação]. França: Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon; 2010
6. Araujo G. Linfoma felino. [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009
7. Vonderhaar MA, Morrison WB. Lymphosarcoma: Cancer in dogs and cats: medical and surgical management. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2002.
8. Figuera R, Souza T, Barros C. Linfossarcoma em cães. Santa Maria: [s.n.]; 2002.
9. Suzano S. Classificação citológica e imunocitoquímica dos linfomas caninos. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista – UNESP; 2004
10. Morrison WB. Lymphoma in dogs and cats. [S.l.]: Teton NewMedia; 2004.
11. Gobar GM, Case JT, Kass PH. Program for surveillance of causes of death of dogs, using the Internet to survey small animal veterinarians. 01 de julho de 1998; 213 (2): 251-256
12. Morris J, Dobson J. Haematopoietic System. In: Small Animal Oncology. 1ª ed. Blackwell Science, 2001:18, 228-239.
13. Sequeira JL, Franco M, Bandarra EP, Figueiredo LMA, Rocha NS. Características anatômicas dos linfomas caninos na região de Botucatu, São Paulo: Arq Bras Med Vet Zootec; 1999.
14. Couto CG, Rutgers HC, Sherding RG, Rojko J. Gastrointestinal lymphoma in 20 dogs. A retrospective study [resumo]. Journal of Veterinary Internal Medicine, 15 de Junho de 2009.

15. Susan N, Ettinger SN. Principles of treatment for canine lymphoma: Clinical Techniques in Small Animal Practice. 21 de Junho; 18: 92–97. Doi: 10.1053 / svms.2003.36622
16. Newman RG, Kitchell BE, Wallig MA, Paria B. The cloning and expression of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 in normal canine lymph nodes and in canine lymphoma. 2008 abril; 84 (2): 206-14. PubMed; PMID: 17604063
17. Junqueira LC, Carneiro J. Sistema imunitário e órgãos linfáticos. 10ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
18. Saar LI, Getty, R. Sistema linfático em geral. In R. Getty. Anatomia dos animais de companhia. 5ªed. p.163-166. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986
19. Chapman CW, Newman N. Disorders of the spleen: Wintrob's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998
20. Dangelo JG, Fattini CA. Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998.
21. Henry PH, Longo DL. Linfadenopatia e esplenomegalia. 14ªed. Rio de Janeiro: Macgrawhill; 1998.
22. Kaiser CI, Fidel JL, Roos M, Kaser-Hotz B. Reevaluation of the University of Wisconsin 2-year protocol for treating canine lymphosarcoma. [resumo]. Wisconsin: Journal of American Hospital Association; 2007
23. Dhaliwal RS, Kitchell BE, Messick JB. The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. v. 25, n.8. Princeton: [s.n.]; 2003.
24. Gavazza A, Sacchini F, Lubas G, Gugliucci B, Valori E. Clinical, laboratory, diagnostic and prognostic aspects of canine lymphoma: a retrospective study. Comp Clin Pathol. 2009;18(3):291-9
25. Vail DM, Young KM. Hematopoietic Tumors. 4ªed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007
26. Serrano R, Rachell Teodoro T, Aparecida da Silva Pinhal M. Oncogenes, genes supressores de tumores, microRNAs e o desenvolvimento de tumores. Rev. Med. [s.d.]. v 71. p 4-10
27. Dalek CR, Calazans SG, Nardi AB. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca; 2009. Cap. 31, p. 482-499.
28. Olavo. Imunologia (parte 2) – Linfócito T. [video]. [São Paulo]: [s.n.]; 2018. [acesso em 22 set 2018]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=hcv6QIC2PCY>

29. Fan TM, Kitchell BE Uma atualização no diagnóstico e tratamento do linfossarcoma canino. *Medicina Veterinária*. 1 de janeiro de 2002; 97 (1).
30. Foster AP, Sturgess CP, Gould DJ, Iwasaki T, Day MJ. Pemphigus foliaceus in association with systemic lupus erythematosus, and subsequent lymphoma in a cocker spaniel. *Journal of Small Animal Practice*. 2000 junho; 41, (6), 266-270. Doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03938.x
31. Blackwood L., German AJ, Stell AJ, O'Neill T. Multicentric lymphoma in a dog after cyclosporine therapy. *Journal of Small Animal Practice*. 2004; 45 (5), 259-262.
32. Souza HJM, Teixeira CHR. Leucemia viral felina. In: coletânea em medicina e cirurgia felina. Rio de Janeiro: LF Livros; 2003
33. Vail DM. Feline lymphoma and lymphoid leukemias. In: Withrow SJ, Macewen EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 4ª ed. [S.I.]: WB Saunders Company; 2007. Cap 31, p 733-752.
34. Wilson HM. Feline Alimentary Lymphoma: desmystifying the enigma. [S.I.]: top companion anim med; 2008
35. Amorim FV, Andrade VM, Souza HJM, Ferreira AMR. Linfoma mediastinal em gatos. [relato de caso]. *Clínica veterinária*. Guará: [s.n.]; 2006. P 68-74.
36. Cápuá MLB, Nakage APM, Ziliotto L, Coelho PS, Santana AE. Linfoma mediastinal em felina persa – relato de caso. Jaboticabal: Ars veterinaria; 2005. V 21, n 3, p 311-314.
37. Damico CB, Souza HJM, Corgozinho KB. Linfoma mediastinal em gatos. [S.I.]: medvep; 2006. V 4. N 11. P 35-43.
38. Ribeiro RCS, Aleixo GAS, Andrade LSS. Linfoma canino: revisão de literatura. Recife: [s.n.]; 2015.
39. Figuera RA, Souza TM, Rodrigues A, Barros CSL. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. *MEDVEP - Rev Cientif Med Vet Pequenos Anim Estim* 2006; 4(12):139-146
40. Vail DM. *Tumors of the haemopoietic system*. 3ª ed. [S.I.]: wiley e sons; 2011
41. Lower K, Feller AC. *Histopathology of Non-hodgkin's lymphomas*. 2ª ed. Heidelberg: Springer verlag; 1992.
42. Kimura KC. Linfoma canino: papel do meio ambiente. [tese]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada, Universidade de São Paulo; 2012

43. Berger FJA. Linfomacanineo y feline. Las asociaciones de médicos veterinarios especialistas en pequeñas especies y los colegios de médicos veterinarios zootecnistas del área metropolitana de la ciudad del México. México: [s.n.]; 2005
44. Knottenbelt CM, Blackwood L. Clínica e terapêutica em felinos. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2006. Cap 9
45. Lipp VB. Linfossarcoma em cães. [monografia]. Porto Alegre: UFRGS – Faculdade de Medicina Veterinária; 2008
46. Morris J, Dobson J. Oncologia em pequenos animais. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2007. Cap 15.
47. Cardoso MJL, Machado LHA, Moutinho FQ, Padovani CR. Linfomacanineo – achados clínico-patológicos. Botucatu: Archives of Veterinary Science; 2004. V 9. N 2. P 25-29.
48. Fondevila D, Vilafranca M, Pumarola M. Primary Central Nervous System T-cell Lymphoma in a cat. 1998 novembro; 35: 550-553.
49. Crystal MA, Norsworthy GD, Grace SF, Tilley LP. O paciente felino. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2004. Cap 89. P 386-389.
50. Mellanby RJ, Herrtage ME, Dobson JM. Long term outcome of eight cats with non lymphoproliferative nasal tumors treated by megavoltage radiotherapy. October: Journal of feline medicine and surgery; 2002. V 4. P 77-81.
51. Lane LV. et al. Canine intravascular lymphoma with overt leukemia. 2012 mar; 41 (1): 84-91. PubMed; PMID: 22260096.
52. Dobson JM. et al. Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma. 2001 agosto; 42 (8): 377-84. PubMed; PMID: 11518416.
53. Valli VE. et al. Classification of canine malignant lymphoma according to the world health organization criteria. Vet Pathol. 2011 Janeiro; 48 (1): 198-211. PMID: 20861499
54. Valli VE, Kass PH, San Myint M, Scott F. Canine Lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate and treatment with survival. 2013 setembro; 50 (5): 738-748. Doi: 10.1177/0300985813478210
55. Greenlee PG. et al. Lymphomas in dogs: A morphologic, immunologic and clinical study. Cancer. 1990 agosto; 66 (3): 480-90. PMID: 2364361
56. Teske E, Van Heerde P, Rutteman G, Kurzman ID, Moore PF, MacEwen EG. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. Journal

- of the American veterinary medical association. 1994 dezembro; 205 (12): 1722-8. PMID: 7744644
57. Jacobs RM, Messick JB, Valli VE. Tumors of the hemolymphatic system. 4ªed. [S.I]: Blackwell publishing; 2002
58. Lennert K, Feller AC. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas. 2ª edição. [S.I]: Heidelberg; 1982
59. Modiano JF. et al. Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. Cancer res. 2005 jul; 1;65(13): 5654-61
60. Correia J. Contribuição para o estudo do linfoma maligno no cão. [tese de doutorado]. Lisboa: Faculdade de Medicina veterinária; 2006
61. Suzano SMC, Rocha AA, Rodrigues RL. Classificação histológica e imunoistoquímica em três casos de linfoma canino. [tese]. [S.I]: Revista eletrônica Novo Enfoque; 2010
62. Suzano S, Sequeira J, Rocha N, Pessoa A. Classificação citológica dos linfomas caninos. BJVRAS [Internet]. 1 fev. 2010 [citado 17 out. 2018]; 47(1): 47-4. Available from: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26848>
63. Araujo FP. Síndrome de Horner em pequenos animais. [internet]. [S.I]: [s.n.]; 2007. [acesso em 18 out 2018]. Disponível em: <http://bahrbituricos.blogspot.com/2007/12/sndrome-de-horner-em-pequenos-animais.html>
64. Mahony OM, Moore AS, Cotter SM, Engler SJ, Brown D, Penninck DG. Alimentary Lymphoma in cats: 28 cases. 1995 dez; 207 (12): 1593-8. PMID: 7493898
65. Silva MOD. Diagnóstico de Linfoma Grau V em Cães e Tratamento com transplante de Medula Óssea. [Trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade federal do Rio Grande do Sul; 2013
66. Vail DM, MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma?. J Vet Intern Med. 2005 sep-oct; 19(5): 732-6. PMID: 16231719
67. Tasca S, Carli E, Caldin M, Menegazzo L, Furlanello T, Gallego LS. Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 201 cases. Vet Clin Pathol. 2009 mar; 38(1): 2-12. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2008.0009.x. Epub 2008 dec 16. PMID: 19171020

68. Dicionário online de português [internet]. São Paulo; 2018. [Acesso em 2018 nov 23]. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/citopenia/>
69. Gauthier MJ, Aubert I, Abrams-Ogg A, Woods JP, Bienzle D. The immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in clinically healthy dogs and dogs with lymphoma in remission. *J Vet Intern Med.* 2005 Mar-Apr; 19(2):193-9. PMID: 15822563
70. Avery AC, Avery PR. Determining the significance of persistent lymphocytosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007 Mar; 37(2):267-82. DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.11.001. PMID: 17336675
71. Ogilvie GK. et al. Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1994 Jan-Feb; 8(1):62-6. PMID:8176666.
72. Ogilvie GK. *Metabolic alterations and nutritional therapy.* Philadelphia: W.B Saunders Company; 2001
73. Page RL, Leifer CE, Matus RE. Uric acid and phosphorus excretion in dogs with lymphosarcoma [abstract]. *Am J Vet Res.* 1986 apr;47(4):910-2. PMID:3754406
74. Bergman PJ. Paraneoplastic hypercalcemia [abstract]. *Philadelphia: Top Companion Anim Med.* 2012 Nov;27(4):156-8. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.09.003. PMID: 23415382
75. Neuwald EB. Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e cardíacos do linfoma em cães [tese de doutorado]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013
76. Pereira VCF. Linfoma Canino: do diagnóstico à terapêutica [Dissertação de mestrado]. Vila Real: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro; 2012
77. Rosenberg MP, Matus RE, Patnaik AK. Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia. *J Vet Intern Med* 5:268-271; 1991
78. Massa KL, Gilber BC, Miller TL, Davidson MG. Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989-2000). *Veterinary ophthalmology.* 2002 Jun;5(2):93-8. PMID: 12071865
79. Dickinson RM. Canine lymphosarcoma: overcoming diagnostic obstacles and introduction to the latest diagnostic techniques. *Can Vet J.* 2008 Mar; 49(3): 305-308. PMID: 18390105
80. Flory AB, Rassnick KM, Stokol T, Scrivani PV, Erb HN. Stage migration in dogs with lymphoma [abstract]. *J Vet Intern Med.* 2007 Sep-Oct;21(5):1041-7. PMID: 17939562
81. Couto CG. *Linfoma.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.

82. Ettinger SN. Principles of treatment for canine lymphoma. Clin Tech Small Anim Pract. 2003 May;18(2):92-7.
83. Candussio L. et al. Toxicologic and pharmacokinetic study of low doses of verapamil combined with doxorubicin. Life Sciences. 2002;71:3109-3119
84. Chun R. Lymphoma: which chemotherapy protocol and why? Topics in companion animal medicine. 2009;24:157-162
85. Lana SE, Jackson TL, Burnett RC, Morley PS, Avery AC. Utility of polymerase chain reaction for analysis of antigen receptor rearrangement in staging and predicting prognosis in dogs with lymphoma. J Vet Intern Med. 2006 Mar-Apr;20(2):329-34.
86. Argyle DJ. What is new in canine and feline lymphoma [versão eletrônica]. World Small Animal Veterinary Congress. Ireland: 2008;518-520. [Acesso em 06 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture19/165.pdf?LA=1>
87. McKnight JA. Principles of Chemotherapy. Clinical Techniques in Small Animal Practice. 2003 May;18(2):67-72.
88. Simon D. et al. Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. J Am Vet Med Assoc. 2008;232(6):879-85
89. Kitchell BE. Practical chemotherapy-An overview [versão eletrônica]. In Proceedings of the 30th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association. Mexico; 2005
90. Turek MM, Saba C, Paoloni MC, Argyle DJ. Canine Lymphoma and Leukemia. 1ª ed. Blackwell Publishing, 2008: 171-183.
91. Garret LD, Thamm DH, Chun R, Dudley R, Vail DM. Evaluation of a 6-Month Chemotherapy Protocol with No Maintenance Therapy for Dogs with Lymphoma. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2002;16(6):704-709
92. Hosoya K. et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2007;21(6):1355-1363.
93. Lanore D, Delprat C. Exemplos de indicações de quimioterapia. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2004. p 126-131
94. Northrup NC. Et al. Neutropenia associated with vincristine and L-asparaginase induction chemotherapy for canine lymphoma. Journal of veterinary internal medicine. 2002;16(5):570-575

95. Macewen EG, Young KM. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. 4<sup>a</sup>ed. [S.I]: W.B Saunders Company; 2007. p 712-733
96. Rodaski S, De Nardi AB, Piekarz CH. Quimioterapia antineoplásica. São Paulo: Roca; 2009. p 162-173
97. Wakshlag JJ, Kallfelz FA. Nutritional status of dogs with cancer: dietetics evaluation and recommendations. [S.I]: encyclopedia of canine clinical nutrition; 2008
98. De Clercq E. Tanovea for the treatment of lymphoma in dogs [abstract]. Belgium: BiochemPharmacol; 2018. 154:265-269. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.05.010. PMID: 29778492
99. Rebhun RB, Kent MS, Borroffka SAEB, Frazier S, Skorupski K, Rodriguez CO. CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma. Veterinary and comparative oncology. 2010;9(1):38-44
100. Hahn KA, Richardson RC, Hahn EA, Chrisman CL. Diagnostic and prognostic importance of chromosomal aberrations identifies in 61 dogs with lymphosarcoma. Vet Pathol. 1994;31:528-540
101. Rodaski S. Piekarz CH. Diagnóstico e Estadiamento Clínico. São Paulo: Roca. 2008.
102. Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. Journal of Feline Medicine and Surgery. V11. P692-700. 2009