

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA

Campus ROLIM DE MOURA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ANA CARLA DE LIMA SCARPATI

LINFOSSARCOMA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

ROLIM DE MOURA-RO

2018

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA

***Campus* ROLIM DE MOURA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ANA CARLA DE LIMA SCARPATI

LINFOSSARCOMA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Departamento de Medicina Veterinária da Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR) como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Dr. Wilson Gómez Manrique

ROLIM DE MOURA-RO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Fundação Universidade Federal de Rondônia
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

S286l Scarpati, Ana Carla de Lima.

Linfossarcoma em cães: revisão de literatura / Ana Carla de Lima Scarpati.
-- Rolim de Moura, RO, 2018.

35 f. : il.

Orientador(a): Prof.^a Dra. Wilson Gómez Manrique

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) -
Fundação Universidade Federal de Rondônia

1.Neoplasia. 2.Cancêr. 3.Cachorro. 4.Quimioterapia. 5.Neoplasma. I.
Manrique, Wilson Gómez. II. Título.

CDU 616.006.6

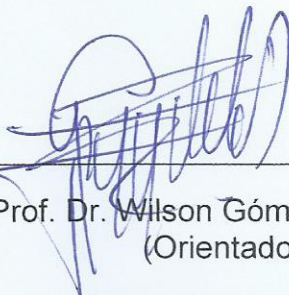
ANA CARLA DE LIMA SCARPATI

LINFOSSARCOMA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como exigência em graduação no curso de Bacharel em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Rondônia.

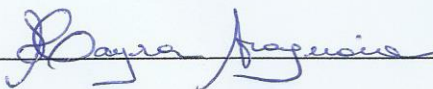
Rolim de Moura, 19 de junho de 2018

BANCA EXAMINADORA



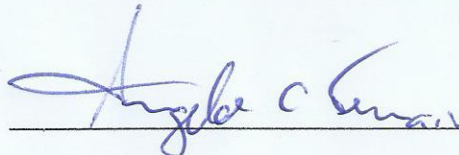
Prof. Dr. Wilson Gómez Manrique
(Orientador)

Universidade Federal de Rondônia



Prof. Dra. Mayra Araguaia Pereira Figueiredo

Universidade Federal de Rondônia



Prof. Dr. Angelo Laurence Covatti Terra

Universidade Federal de Rondônia

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus..

Agradeço ao meu Orientador Prof. Dr. Wilson Gómez Manrique...

Agradeço a minha mãe Zulmira Braga..

Agradeço minhas irmã Lidiana Souza e Josilene Souza...

Agradeço a minha amiga Deyse Westphal...

Agradeço ao meu Namorado Nicolás André Caetano Rodrigues...

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

(Charles Chaplin)

RESUMO

Os animais de companhia tem se tornado membros da família, é surpreendente o crescimento do grau de afeto entre os humanos e seus animais de estimação. Atualmente percebe-se um grande aumento no número de neoplasias que acometem os cães com isso vem ocorrendo estudos na área de oncologia veterinária para facilitar o diagnóstico e tratamento dessas afecções, que podem ser fatais. O linfoma ou linfossarcoma é uma neoplasia linfoide maligna que acomete principalmente os linfonodos, baço e fígado dos animais. Esta neoplasia representa 80% dos tumores hematopoiéticos nos canídeos e cerca de 18% dos tumores malignos. O linfoma pode ser classificado com base em sua distribuição anatômica, através de exames histopatológicos, citológicos e nas características imunofenotípicas. Seu diagnóstico pode ser realizado por método de punção aspirativa, juntamente com o exame físico, perfil hematológico, e diagnóstico histopatológico. O tratamento é feito com protocolos quimioterápicos. Assim, a presente revisão de literatura objetivou compilar informações atualizadas sobre o linfossarcoma em cães.

Palavras-Chave: Neoplasia, cancer, neoplasma, cachorro, quimioterapia.

ABSTRACT

Pets have become family members, it is surprising to grow the degree of affection between humans and their pets. There is now a great increase in the number of neoplasias that affect dogs, with which studies have been carried out in the field of veterinary oncology to facilitate the diagnosis and treatment of these conditions, which can be fatal. Lymphoma or lymphosarcoma is a malignant lymphoid neoplasm that mainly affects the lymph nodes, spleen and liver of the animals. This neoplasia represents 80% of the hematopoietic tumors in the canids and about 18% of the malignant tumors. Lymphoma can be classified based on its anatomical distribution, through histopathological, cytological and immunophenotypic features. Its diagnosis can be performed by aspiration puncture method, together with physical examination, hematological profile, and histopathological diagnosis. The treatment is done with chemotherapy protocols. Thus, the present literature review aimed to compile updated information on lymphosarcoma in dogs.

Key words: Neoplasia, cancer, neoplasia, dog, chemotherapy

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Linfoma multicêntrico, apresentando acentuada esplenomegalia, palidez e hemorragias multifocais devido à infiltração neoplásica do órgão.....	17
FIGURA 2- Forma mediastínica de linfoma maligno, onde é possível observar uma massa neoplásica no mediastino anterior, cobrindo parcialmente o coração.....	18
FIGURA 3- Formação de nódulos encontradas no intestino delgado de cão com diagnóstico de linfoma intestinal.....	19
FIGURA 4- Linfoma cutâneo epiteliotrópico em cão apresentando placas e nódulos no abdômen.....	20
FIGURA 5- Múltiplos nódulos em dorso de cão apresentando linfoma cutâneo não-epiteliotrópico.....	20
FIGURA 6- Linfoma Centroblastico (classificação de Kiel) e Linfoma de grandes células não clivadas (classificação da NCI-WF).....	23
FIGURA 6- B. Linfoma Imunoblástico (classificações de Kiel e NCI-WF).....	23
FIGURA 7- Linfadenopatia pré-escapular em cão com linfoma multicêntrico.....	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Classificação anatômica dos linfomas caninos.....	17
TABELA 2- Classificação Histopatológica de Kiel e <i>Nacional Cancer Institute Working Formulation</i>	22
TABELA 3- Sistema de estádios clínicos para linfoma maligno em animais domésticos.....	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral.....	12
2.2 Objetivos Específicos.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Cães.....	13
3.2 Mercado Pet.....	13
3.3 Neoplasias em cães.....	13
3.4 Tecido linfoide.....	14
3.5 Neoplasias linfoides.....	15
4. Linfoma	15
4.1 Métodos de classificação do linfoma	16
4.1.1 Classificação anatômica.....	16
4.1.1.1 Forma multicêntrica.....	17
4.1.1.2 Forma tímica ou mediastínica.....	18
4.1.1.3 Forma alimentar/digestória.....	18
4.1.1.4 Forma cutânea.....	20
4.1.1.5 Forma extranodal.....	21
4.1.2 Classificação histológica	21
4.1.2.1 Classificação de <i>Nacional Cancer Institute Working Formulation</i>	22
4.2. Diagnóstico	23
4.2.1 Exame físico.....	25
4.2.3 Perfil hematológico.....	25
4.2.3 Exame de imagem.....	26
4.2.4 Citologia aspirativa com agulha fina.....	24

4.2.5 Imunofenotipagem dos linfomas.....	27
4.2.6 Exame histopatológico.....	28
4.3. Tratamento.....	29
4.3.1 Radioterapia.....	30
4.3.2 Prognóstico.....	30
4.4 Considerações finais.....	31
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

Neoplasia também denominada tumor é caracterizada pela proliferação anormal de células não controladas pelo organismo, tende a autonomia e a perpetuação com efeitos agressivos sobre o indivíduo.

Na atualidade observa-se um aumento no número de casos de animais acometidos por neoplasias. Mas fatores como nutrição balanceada, vacinação, métodos de diagnóstico e protocolos terapêuticos, cada vez mais específicos e eficazes, contribuem para maior longevidade da vida de cães.

As neoplasias linfoides causam danos aos órgãos linfoides, como timo, medula óssea, baço e linfonodos, que são seus principais alvos, podendo ocorrer em quase todos os órgãos do corpo.

Linfoma ou linfossarcoma é uma das neoplasias linfoides mais comuns em cães, podendo se desenvolver em apenas um local ou se espalhar para outros locais. Esta doença linfoproliferativa neoplásica representa cerca de 18% de todas as neoplasias malignas relatadas em cães, e 80% dos tumores hematopoiéticos, são mais comum em animais de meia idade a geriátricos, podendo acometer animais jovens.

Durante a anamnese de pacientes doentes, pode ser feito um diagnóstico presuntivo da neoplasia que só será confirmado por exame citológico ou histopatológico. Mas algumas clínicas veterinárias não possuem equipamento adequado para esse tipo de exame, o que acaba não sendo diagnosticado a tempo ou da maneira correta, levando o animal a óbito.

O tratamento de neoplasias deve ser feito com acompanhamento médico veterinário através de quimioterapia, por ser um tratamento longo e “caro”, alguns proprietários optam por não tratarem, diminuindo a expectativa de vida do animal. Porém se a quimioterapia for feita de forma correta e no tempo certo, pode ser capaz de induzir a remissão completa do tumor na maioria dos casos, aumentando o tempo médio de vida de seis a 12 meses, dependendo do protocolo utilizado.

Devido a esse grande crescimento de neoplasias que acometem os cães, e a falta de informação sobre diagnóstico e tratamentos, esta revisão de literatura tem por objetivo descrever as características clínicas do linfoma, hematológicas e as formas de diagnóstico e tratamento desta neoplasia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura sobre o linfossarcoma em cães.

2.2 Objetivos Específicos

- Relatar as características de linfossarcoma em cães;
- Descrever as alterações histopatológicas de linfossarcoma em cães.
- Apresentar formas de diagnóstico e tratamento dos linfossarcomas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Cães

Atualmente os animais são considerados membros da família. É surpreendente o crescimento do grau de afeto entre os humanos e seus animais de estimação. Há uma estimativa de que existem cerca de um bilhão de cães no planeta (MOURA, 2017).

Com o crescente número de animais de estimação nas famílias, o mercado Pet está se expandindo. A importância desses animais ocorre devido ao vínculo afetivo estabelecido entre o homem e o animal, acarretando benefícios na vida de ambos. Essa relação fez com que o animal deixasse de ser apenas companheiro, se tornando parte da família, desta forma animais que eram restritos a quintais agora estão dentro de casa, no sofá ou até mesmo na cama de seus donos (TRAVAGIN, 2012).

3.2 Mercado Pet

Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (Abinpet) houve um expressivo crescimento do mercado pet, afirmando que o mercado faturou R\$16 bilhões em 2014, colocando o Brasil na terceira posição no ranking mundial (MAZON; MOURA, 2017).

O mercado Pet está ganhando destaque na economia do país, e seu sucesso depende de uma boa colocação no mercado, pois os consumidores estão dando cada vez mais importância aos serviços disponibilizados e os cuidados com seus animais. Esse ramo vem atraindo cada vez mais investidores, aumentando assim a disputa pela atenção e fidelidade do consumidor, o processo de humanização desses animais está ligado a esse crescimento (GRAF, 2016).

3.3 Neoplasias em Cães

Os casos de neoplasias em animais de companhia vêm crescendo consideravelmente. Esta incidência nessas espécies ocorre por várias razões, entre elas a maior expectativa de vida desses animais. Atualmente é possível verificar um interesse maior na obtenção de conhecimentos e no desenvolvimento da oncologia veterinária, principalmente no que diz respeito aos pequenos animais, não só pelo aumento da ocorrência das neoplasias, mas também por seu caráter maligno, que

exige recomendação do procedimento de eutanásia para esses animais, afim de evitar maiores sofrimentos (NARDI, et al., 2002).

As neoplasias são as principais causas de morte nos animais domésticos, tanto em fêmeas como nos machos. Um estudo determinou a causa da morte de cães em 2.000 necropsias, concluindo que 23% dos pacientes morreram devido à neoplasias e 45% dos cães que viveram até os dez anos de idade também morrem devido à neoplasias. A localização dessas neoplasias em cães são mais frequentes em pele, tecidos moles, glândula mamária, tecidos hematopoiéticos (incluindo tecido linfoide), sistema digestório, aparelho urogenital, sistema endócrino e orofaringe (SALVADO, 2010).

3.4 Tecido linfoide

Este tecido se apresenta em locais submetidos à invasão de substâncias patogênicas como no tecido conjuntivo do aparelho digestivo, trato urogenital e vias respiratórias. É o principal constituinte dos órgãos linfoides, que estão envolvidos na produção de linfócitos e na resposta imune (MELLO, 2017).

O tecido linfoide pode ser difuso ou nodular correspondendo aos nódulos linfáticos, constituídos por células reticulares, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. O tecido linfoide se constitui com seguintes órgãos: linfonodos, timo, baço, tonsilas, e pelos vasos que conduzem linfa, podendo estar espalhado ou agrupado em outros órgãos (MABA, 2015).

Os linfonodos, que fazem parte do tecido linfoide secundário ou periférico, são estruturas linfoides espalhadas pelo corpo estrategicamente para potencializar a captura de antígenos presentes na linfa. Eles são protegidos por uma capsula fina com trabéculas no interior que sustentam a arquitetura do tecido e contêm macrófagos responsáveis pela captura e processamento dos antígenos e sua apresentação aos linfócitos (DERNEKA, 2017).

A segunda célula sanguínea mais prevalente no cão são os linfócitos, que vão se originar nos órgãos linfoides. O prolinfócito e o linfoblasto são as células antecessoras dos linfócitos circulantes que podem ser classificados como B ou T. Os linfócitos são encontrados em quase todos os órgãos pois tem a função de defesa, os linfócitos do tipo T representam 65 a 75% dos linfócitos circulantes, já os do tipo B

correspondem de 5 a 10%, e o restante é representado pelos linfócitos do tipo NK (*Natural Killer*) que correspondem de 10 a 15% (MELLO, 2017).

3.5 Neoplasias linfoides

As neoplasias linfoides, são o resultado de diversas interações de fatores genéticos com o meio ambiente. Essa é uma neoplasia do sistema responsável pela proteção do indivíduo contra microrganismos patogênicos, tais como: vírus, bactérias, químicos ambientais e radiação. Em resposta a esses microrganismos patogênicos as células do sistema imune são ativadas continuamente levando a uma hiperplasia dessas células, para cumprir seu papel de proteção, causando o aparecimento de uma neoplasia. (DERNEKA, 2017).

As neoplasias linfoides originadas no tecido linfoide compreendem um grupo diverso de doenças. Onde estão incluídos: linfomas, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica e leucemia linfoblástica. O principal alvo dos linfomas malignos é o sistema linfoide, constituído pelos órgãos linfoides centrais, medula óssea e timo; pelos órgãos periféricos, baço, linfonodos e nódulos linfáticos; e por vasos que se distribuem por todo o corpo, estando envolvidos na condução da linfa (SILVA, 2013).

As células sanguíneas estão em constante renovação, por causa da proliferação mitótica das células que se encontram nos órgãos hematopoiéticos. Primeiramente os principais órgãos envolvidos são, baço e fígado, mas no desenvolvimento do organismo, a medula óssea se torna cada vez mais primordial nesta função. As células sanguíneas passam por fases de maturação e diferenciação antes de atingirem a circulação sanguínea (PROENÇA, 2009).

4. Linfoma

O linfoma é um tumor linfoide, que se origina nos órgãos hematopoiéticos, como linfonodo, fígado ou baço e é caracterizado pela sua agressividade e etiologia desconhecida (BETTIOL, 2012). Pode se desenvolver em praticamente qualquer órgão como, sistema nervoso central, coração, ossos, cavidade nasal, globo ocular e pele, devido a migração constante dos linfócitos pelos diferentes tecidos no organismo (MELLO, 2017).

É uma neoplasia linfoide maligna que representa 80% dos tumores hematopoiéticos nos cães e cerca de 18% dos tumores malignos (OLIVEIRA, 2014).

Conhecido também como linfoma maligno, linfossarcoma ou linfoma não-Hodgkin (LNH), faz parte de um grupo de neoplasias, que possuem em comum a origem de células linfóides que ocorre transformação em suas fases de desenvolvimento (PECEGO, 2012).

O linfoma afeta cães de todas as idades, principalmente os de meia idade entre seis a sete anos (BETTIOL, 2011; 2012). Os animais mais jovens, com menos de quatro anos são pouco acometidos (MELLO, 2017).

O linfoma é uma das neoplasias mais comum em cães, com uma porcentagem entre 7 a 24% entre todas as neoplasias, sendo que sua incidência anual está entre 13 a 24% com tendência a aumentar (PEREIRA, 2012).

A etiologia do linfoma é considerada multifatorial, pois ainda não foi identificado apenas um único fator responsável pela neoplasia. Apesar disso, é evidente um componente genético, pois há raças mais predispostas (PECEGO, 2012).

Segundo a literatura não há predileção relacionada ao sexo ou raça, porém sabe-se que o risco para o aparecimento do linfoma aumenta em algumas raças, tais como: Scottish Terrier; Basset Hound; Airedale Terrier; Bulldog; Boxer; Golden Retriever, Poodle e Pastor Alemão. Raças de pequeno porte como Dachshund, Lulu da Pomerânia e Poodle miniatura têm menor risco (BETTIOL, 2012).

O linfoma é uma neoplasia de caráter maligno e de evolução rápida, o histórico e os achados físicos dependem dos órgãos acometidos e da localização anatômica. Alguns sinais clínicos são inespecíficos, porém a anorexia, perda de peso e emaciação são sinais comuns de apresentação das várias formas de linfoma (CARDOSO et al., 2004).

4.1 Métodos de classificação do linfoma

4.1.1 Classificação anatômica

Segundo a proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), o linfoma canino é classificado anatomicamente, de acordo com sua origem: multicêntrica, digestória, cutânea, mediastínica e extranodal, descrito por SILVA et al., 2015 conforme Tabela 1.

TABELA 1- Classificação anatômica dos linfomas caninos

Forma	Localização
Multicêntrica	Linfonodos periféricos e profundos, podendo envolver órgãos como fígado, baço, rins, pulmão, coração, trato digestivo e SNC.
Digestória	Trato gastrintestinal e linfonodos regionais, podendo envolver o fígado.
Tímica	Timo e linfonodos regionais.
Cutânea	Envolve a pele sob a forma de massas solitárias ou múltiplas. Pode não ou haver envolvimento sistêmico.
Extranodal	Pode acometer qualquer tecido corporal.

Fonte: (SILVA et al., 2015)

4.1.1.1 Forma Multicêntrica

Tem incidência de 84% dos casos comparados com os outros tipos de linfoma em cães e geralmente é assintomática (KIMURA, 2012).

A forma multicêntrica é caracterizada por linfadenomegalia regional ou generalizada, podendo ser localizada inicialmente nos linfonodos mandibulares e pré-escapulares. Podendo haver envolvimento com infiltração de células neoplásicas no fígado, baço, medula óssea e tonsilas, resultando em hepatomegalia e esplenomegalia, cerca de 20 a 40% dos animais apresentam letargia, perda de peso, febre e anorexia (MELLO, 2017).

FIGURA 1- Linfoma multicêntrico, apresentando acentuada esplenomegalia, palidez e hemorragias multifocais devido à infiltração neoplásica do órgão.



Fonte: (SUZANO, 2004)

Pode haver maior risco do linfoma multicêntrico em cães da raça Rottweiler, cães machos e animais com faixa etária na meia idade (PEREIRA, 2012).

4.1.1.2 Forma tímica ou mediastínica

A forma tímica ou mediastínica ocorre em aproximadamente 5% dos casos de animais com linfoma, envolve o timo e os linfonodos mediastinais, craniais e caudais (Figura 2). Os sinais clínicos mais comuns são dispneia, tosse, regurgitação, anorexia, caquexia e letargia. Os derrames cavitários como efusão pleural, ascite, anasarca observados no linfoma e estão relacionados diretamente com a linfadenopatia interna, hepatomegalia e esplenomegalia, devido a compressão dos grandes vasos (CARDOSO et al., 2004).

FIGURA 2- Forma mediastínica de linfoma maligno, onde é possível observar uma massa neoplásica no mediastino anterior, cobrindo parcialmente o coração.



Fonte: (VIEIRA, 2008)

As formas mediastínicas relatadas no cão, geralmente são associadas às células T, pois o órgão linfoide responsável pela maturação dos linfócitos é o timo. Seu prognóstico é desfavorável (MELLO, 2017).

4.1.1.3 Forma Alimentar/Digestória

Linfoma alimentar ou digestório (Figura 3), pode se manifestar como uma infiltração intestinal ou com envolvimento dos linfonodos mesentéricos e hepáticos (ARAÚJO, 2009). É uma forma pouco comum e corresponde de 5 a 7% de todos os linfomas em cães. Podendo ocorrer geralmente de forma difusa ou multifocal, causando úlceras superficiais e infiltração transmural da serosa intestinal (OLIVEIRA, 2014).

Nos cães pode ser focal, mas podem afetar vários outros segmentos intestinais, causar a constrição do lúmen, ulceração da mucosa e espessamento da parede. Histologicamente se observa infiltração de linfócitos neoplásicos entre a mucosa e submucosa. Os linfonodos regionais e o fígado podem ser envolvidos secundariamente. Estudos demonstram que a maioria dos linfomas gastrintestinais no cão tem origem em células T, mostrando epiteliotropismo (OLIVEIRA, 2014).

FIGURA 3- Formação de nódulos encontradas no intestino delgado de cão com diagnóstico de linfoma intestinal.



Fonte: (EDERLI et al.,2009)

Alguns dos sinais clínicos são vômitos, diarreia e esteatorreia secundárias à síndrome da má absorção, podendo também ocorrer obstrução de partes do intestino, devido ao espessamento segmentar do intestino. Quando acontecer infiltração neoplásica de mucosa do intestino grosso com ulceração, pode ocorrer melena (KIMURA, 2012).

4.1.1.4 Forma Cutânea

Esta forma é pouco frequente, representa cerca de 3 a 8% de todos os linfomas em cães. Ocorrendo especialmente em animais idosos, não havendo predisposição racial, é uma neoplasia espontânea da pele e mucosas (ALMEIDA, 2012).

Histologicamente pode ser dividido em epiteliotrópico ou não-epiteliotrópico. Lesões podem ser focais ou generalizadas em forma de nódulos ulcerados, placas ou eritrodermia esfoliativa (CARDOSO et al.,2004).

O modo epiteliotrópico (Figura 4) ocorre formando nódulos, úlceras, placas e dermatite eritrematosa esfoliativa com hipopigmentação e alopecia focal, tendo sua origem em células T (PEREIRA, 2012).

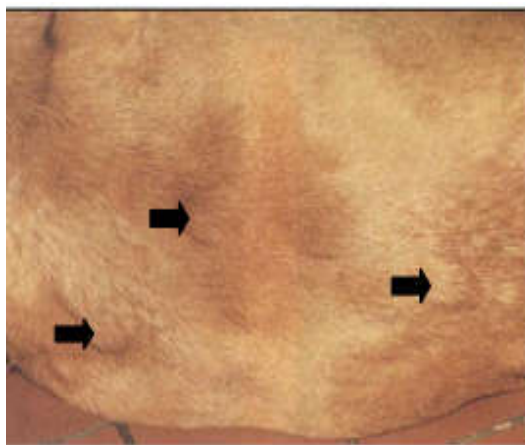
FIGURA 4- Linfoma cutâneo epiteliotrópico em cão apresentando placas e nódulos no abdômen.



Fonte: (PEREIRA, 2012)

Já o modo não-epiteliotrópico forma placas únicas ou múltiplas na derme ou no tecido subcutâneo (Figura 5) (PEREIRA, 2012).

FIGURA 5- Múltiplos nódulos em dorso de cão apresentando linfoma cutâneo não-epiteliotrópico.



Fonte: (PEREIRA, 2012)

As lesões podem ser múltiplas, eczematosas, em forma de tumores nodulares ou em placas, podendo ser pútridas e surgir em qualquer localização (ALMEIDA, 2012).

4.1.1.5 Forma Extranodal

Esta forma em cães é bastante rara, apresentando uma frequência de 3% (OLIVEIRA, 2014).

Os sinais estão associados com o órgão acometido, podendo prejudicar qualquer tecido corporal (CARDOSO et al.,2004). Os mais comuns são nasais e renais, também podem acometer o sistema nervoso central, pele ou globo ocular (ROCHA, 2013).

O linfoma ocular surge associado à forma multicêntrica, e pelo contrário o linfoma renal é raro no cão. Já o linfoma neural pode se apresentar de três formas clínicas: linfoma epidural solitário, linfoma neurotrópico e linfoma dos nervos periféricos (PEREIRA, 2012).

Os sintomas relacionados ao sistema nervoso central podem apresentar: paralisia, convulsões, deambulação, paresia, podendo ser multifocal ou solitário (CARDOSO et al., 2004).

4.1.2 Classificação Histológica

É uma classificação complexa e há vários esquemas de classificação histológica no linfoma não-Hodgkin de humanos que são também aplicados ao linfoma em caninos, com o objetivo de ligar o tipo de célula ao prognóstico (PEREIRA, 2012).

Após os esforços iniciais na década de 40 na América do Norte, introduziram a classificação de Rappaport que inseria o conceito de arquitetura folicular ou nodular que esta relacionado com o prognóstico favorável. Esta classificação obteve uma grande aceitação na América, pois 40% dos linfomas eram foliculares, conseqüentemente adquiria importância clínica (FERNANDES, 2014).

Esse sistema de classificação de Rappaport foi adicionado ao capítulo que se refere a neoplasias linfoides, que integram a primeira Classificação dos Tumores dos Animais Domésticos da Organização Mundial da Saúde, onde vários autores se utilizam desta classificação (OLIVEIRA, 2014).

Após essas primeiras classificações por Rappaport (1966) e depois por Lennert (1967), que denominou classificação de Kiel. Foram propostas novas classificações, dentre as seis mais utilizadas com base na morfologia, a classificação denominada de *Working Formulation (WF)*, foi reconhecida em escala internacional nos Estados Unidos (PECEGO, 2012).

Os esquemas que tem demonstrado maior valor de prognóstico são o de Kiel e o sistema *Nacional Cancer Institute Working Formulation* (Tabela 2).

TABELA 2- Classificação Histológica de Kiel e *Nacional Cancer Institute Working Formulation*

Grau	Classificação	
	NCI- WF	KIEL
Baixo	Linfocítico Folicular, com predomínio de células pequenas e clivadas Folicular, misto de células pequenas e Grandes	Linfocítico Centrocítico (Folicular) Centrocítico-Centroblástico (Folicular)
Intermediário	Folicular, com predomínio de células grandes não clivadas Difuso, células pequenas clivadas Difuso, misto de células pequenas e grandes	Centrocítico-Centroblástico Centrocítico (Difuso) Centrocítico Centroblástico(Difuso)
Alto	Difuso, grandes células não clivadas Imunoblástico Linfoblástico	Centroblástico Imunoblástico Linfoblástico B

Fonte: (RIBEIRO; ALEIXO; ANDRADE, 2015)

4.1.2.1 Classificação da *Nacional Cancer Institute Working Formulation*

A *Nacional Cancer Institute Working Formulation* classifica a neoplasia tanto pelo tipo celular quanto pelo padrão tecidual. O padrão tecidual pode ser classificado em difuso ou folicular, onde o difuso ocorre quando as células neoplásicas se encontram distribuídas pelo órgão e o folicular acomete só os folículos linfoides. Esta classificação ocorre de acordo com o tipo celular, podem ser classificados em linfoma de pequenas células clivadas, linfoma linfocítico, linfoma de grandes células não clivadas e linfoma imunoblástico ou linfoma de células mistas. Este sistema de classificação é mais relativo à biologia do tumor e o tempo de sobrevivência do animal (RIBEIRO; ALEIXO; ANDRADE, 2015).

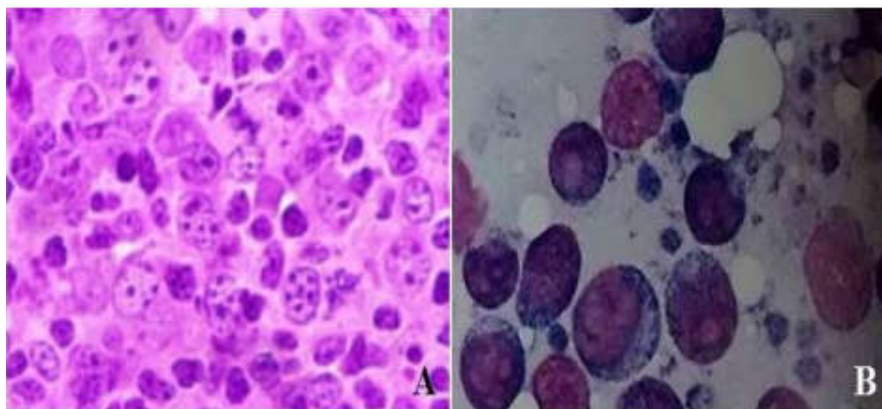
No sistema recente da Organização Mundial da Saúde (OMS), os tumores são classificados em graus: alto, intermediário e baixo. Os linfomas de baixo grau são compostos por células pequenas, com baixo índice mitótico, progredindo de forma lenta, respondendo pouco à quimioterapia e estão associados a tempo de sobrevivência elevados. Já os linfomas de grau intermediário e alto possuem alta taxa mitótica progredem rapidamente, mas respondem a quimioterapia (PEREIRA, 2012).

Nos linfomas de baixo grau de malignidade a remissão completa pode ocorrer em semanas podendo ser incompleta, a progressão desse tipo de linfoma é lenta e os cães podem apresentar um longo tempo de sobrevivência quando expostos à quimioterapia não agressiva (ALMEIDA, 2012).

Pelo contrário, como os linfomas de alto grau de malignidade apresentam um índice mitótico elevado e respondem positivamente a quimioterapia, normalmente mostram remissão completa se tratados corretamente e se nenhuma terapia efetiva for realizada a tempo acaba causando a morte do animal (OLIVEIRA, 2014).

FIGURA 6- A. Linfoma Centrobástico (classificação de Kiel) e Linfoma de grandes células não clivadas (classificação da NCI-WF), podendo ser observadas células de múltiplos núcleos, proeminentes e periféricos (Coloração Hematoxilina-eosina).

FIGURA 6- B. Linfoma Imunoblástico (classificações de Kiel e NCI-WF), visualizando células de nucléolo único, protuberante e central (Coloração Wright-Giemsa).



Fonte: (RIBEIRO; ALEIXO; ANDRADE, 2015)

4.2 Diagnóstico

O teste de diagnóstico deve ser escolhido de maneira eficiente para cada paciente, dependendo da história clínica e exame físico, as características do linfonodo e as condições gerais do paciente. Antes do diagnóstico é importante fazer exames básicos como hemograma, perfil bioquímico sérico e ultrassonografia, o diagnóstico deve ser confirmado através de citologia aspirativa com agulha fina e/ou histopatologia (MELLO, 2017).

Os linfonodos aspirados podem apresentar uma grande proliferação neoplásica de linfócitos com núcleos de cromatina frouxa e evidentes (linfomas

linfoblásticos), em outros casos pode ocorrer proliferação de linfócitos pequenos com leves características (linfomas linfocíticos); (FIGHERA; BARROS, 2002).

Os níveis de estadiamento clínico do linfoma proposto pela OMS abrange toda a dimensão da doença em outros órgãos e a sintomatologia se amparando em parâmetros clínicos, exames de imagens, laboratoriais, e avaliação histopatológica (PECEGO, 2012).

Auxiliando no prognóstico do animal com linfoma, variando entre grau de I ao V (Tabela 3). A maioria dos animais se apresenta com grau III ou IV da doença, facilitando o diagnóstico dos estádios avançados que são mais facilmente percebidos pelos proprietários. Animais que apresentam o grau I do linfoma tem envolvimento limitado a um linfonodo ou ao tecido linfoide de um único órgão. O grau II, afeta vários linfonodos. No linfoma grau III ocorre o envolvimento generalizado dos linfonodos. O fígado e/ou o baço afetados é uma característica de um linfoma grau IV. Quando ocorre o envolvimento do sangue, da medula óssea e/ou de outros órgãos se trata de um linfoma grau V (BETTIOL, 2012).

TABELA 3- Sistema de estádios clínicos para linfoma maligno em animais domésticos proposto pela OMS.

Estádio	Critério
I	Envolvimento limitado a um linfonodo ou tecido de um órgão (exceto medula óssea)
II	Envolvimento de vários linfonodos regionais com ou sem envolvimento das tonsilas
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos
IV	Envolvimento do fígado e/ou baço, com ou sem envolvimento generalizado dos linfonodos
V	Envolvimento do sangue, medula óssea e/ou outros órgãos
Sub-estádio	
a	Sem sinais clínicos
b	Com sinais clínicos (febre, anorexia, emaciação)

Fonte: (BETTIOL, 2012)

4.2.1 Exame físico

Deve incluir palpação dos linfonodos acessíveis e palpação retal, pois cães podem ter nódulos retais constituídos por agregados de linfócitos neoplásicos, devem ser avaliadas as membranas mucosas, observar se não há presença de palidez, petéquias ou úlceras (RIBEIRO; ALEIXO; ANDRADE, 2015).

Estes sinais podem indicar anemia ou trombocitopenia secundária à doença imunomediada ou mieloptose, falha de um órgão ou uremia. A palpação abdominal também é importante, podendo detectar organomegalia, espessamento da parede intestinal ou linfadenopatia mesentérica (OLIVEIRA, 2014).

FIGURA 7- Linfadenopatia pré-escapular em cão com linfoma multicêntrico (seta).



Fonte: (ALMEIDA, 2012)

A auscultação torácica pode revelar presença de massa mediastínica, efusão pleural ou ambos. Deve ser feito exame ocular com avaliação de fundo de olho, podendo revelar alterações como uveíte, infiltração ocular e hemorragia da retina (PEREIRA, 2012).

4.2.2 Perfil hematológico

Se faz essencial realizar o hemograma, incluindo a contagem de plaquetas, para avaliação de um cão com suspeita de linfoma (SILVA, 2013).

O hemograma estipula uma base dos parâmetros hematológicos, para no futuro comparar com os resultados e avaliar o grau de imunossupressão causado pelo tratamento (MELLO, 2017).

A anormalidade hematológica mais encontrada geralmente são anemia normocítica normocrômica, afetando mais de 30% dos cães com linfoma (CEOLIN, 2011).

Ainda que, a anemia hemolítica poderá estar presente, bem como anemias regenerativas, concomitantes com hemólise ou hemorragias. As causas da anemia são variadas, e incluem alterações no metabolismo, armazenamento e disponibilidade do ferro, redução da meia-vida das hemácias, podendo ocasionar diminuição da resposta medular. A presença da anemia no momento do diagnóstico do linfoma está associada com menor tempo de sobrevida para cães (SILVA, 2013).

4.2.3 Exames de imagem

Para auxiliar no diagnóstico de linfoma pode-se realizar exame de ultrassonografia, raio x, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (MELLO, 2017).

A avaliação radiográfica torácica e abdominal tem grande importância para determinar o envolvimento de linfonodos ou órgãos, e no estadiamento da forma multicêntrica. Com esta técnica deve-se fazer parte do banco de dados no mínimo três radiografias torácicas nas projeções latero-laterais direita e esquerda, ventro-dorsal. Aproximadamente 60 a 75% dos cães com linfoma multicêntrico irão apresentar alterações nas radiografias torácicas. O linfoma alimentar pode apresentar alterações radiográficas, que são na maioria das vezes hepatomegalia, massas abdominais, esplenomegalia. (PEREIRA, 2012).

Outro exame muito utilizado na avaliação de massas intestinais é a ultrassonografia, principalmente na região abdominal, podendo ser detectadas diversas anormalidades como esplenomegalia, hepatomegalia, massas esplênicas, espessamento das paredes intestinais e efusão (CEOLIN, 2011).

Técnicas mais sofisticadas como tomografia computadorizada conjugada ou não com a emissão de positrões e a ressonância magnética são técnicas mais avançadas que tem uma utilização crescente na medicina veterinária nos casos de linfoma canino (DERNEKA, 2017).

4.2.4 Citologia aspirativa com agulha fina

O plano do diagnóstico de linfoma deverá sempre incluir a citologia aspirativa com agulha fina (PAAF), que é a forma mais eficaz de diagnosticar o linfoma, sendo utilizada para avaliação citológica do linfonodo, massa ou órgãos afetados. A PAAF permite fazer a identificação rápida das populações de linfócitos anormais, monomórficos, mas não possibilita classificar completamente o linfoma (OLIVEIRA, 2014).

Segundo Suzano (2004) a precisão da citologia aspirativa com agulha fina nos casos de linfomas não-Hodgkin chega a 85%.

O exame citológico consiste na análise de células individuais, independente da arquitetura tecidual, é um método de demonstração de células de uma determinada lesão, se utiliza agulha acompanhada de uma seringa estéril de 10 a 20mL. Durante a realização do exame citológico deve ser feita uma descrição detalhada das células presentes antes da classificação citológica. O linfoma é um tumor formado por células mesenquimais, sendo assim, são facilmente diagnosticados citologicamente pela ausência de vacúolos citoplasmáticos (CEOLIN, 2011).

Os critérios para classificação morfológica são baseados no tamanho da célula (pequeno, médio, grande), na sua forma e distribuição do núcleo; densidade da cromatina; número, tamanho e distribuição dos nucléolos; também são considerados volume e basofilia do citoplasma (SUZANO, 2004).

Durante a interpretação citológica, deve-se considerar que hiperplasias muito acentuadas que contem muitas células podem ser difíceis de diferenciar de linfoma, enquanto células pequenas podem ter poucas características que evidenciem a malignidade do linfoma. O linfoma maligno é caracterizado por linfócitos que eventualmente substituem toda a população celular normal (SILVA, 2013).

4.2.5 Imunofenotipagem dos linfomas

A imunofenotipagem é usada para identificar marcadores de linfócitos adicionando anticorpos específicos para reconhecer os diferentes tipos de células, dado que pelo método citológico ou histológico a sensibilidade é moderada para a detecção de células tumorais em meio a células normais (PECEGO, 2012).

Imunofenotipicamente os linfomas podem ser de células T, células B ou nulos, sendo a maioria deles de células B. O linfoma imunofenotipicamente nulo é aquele cuja origem não pode ser especificada como de células B ou T por não manifestar marcadores suficientes de um dos dois tipos ou manifestar os dois marcadores B e T. Os linfomas de células T têm um pior prognóstico, pois respondem mal ao tratamento, sendo o tempo de sobrevida menor aos de células B (FERNANDES, 2014). Os de célula B nos cães e nos seres humanos geralmente apresentam progressão lenta, longa sobrevida, porém frequentemente são incuráveis (KIMURA, 2017).

A imunofenotipagem das células linfoides permite identificar combinações de vários marcadores de superfície celular, os *clusters of differentiation* (CD), tais como o CD79 que é um marcador dos linfócitos B ou CD3 um marcador dos linfócitos T, utilizando uma grande variedade de anticorpos. Além da diferença entre linfócitos B e T, a imunofenotipagem permite diferenciar doença linfoproliferativa reativa de doença linfoproliferativa neoplásica (PEREIRA, 2012).

De acordo com a literatura de medicina veterinária, cerca de 60-80% dos linfomas em cães são de células B enquanto os linfomas de células T representam de 35 a 40% (FERNANDES, 2014).

Os linfomas de células T podem ser associados a hipercalcemia, envolvimento mediastínico cranial e cutâneo. A taxa de resposta ao tratamento é relativamente melhor em animais com linfomas de células B, e com linfomas de intermédio ou alto grau de malignidade. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais para detectar marcadores específicos nos linfócitos caninos fez com que a imunofenotipagem de neoplasias em cães se tornasse disponível em diversos laboratórios (OLIVEIRA, 2014).

De acordo com as classificações de Kiel, a imunofenotipagem se tornou na atualidade indispensável para diagnosticar o linfoma não-Hodgkin (FERNANDES, 2014).

4.2.6 Exame histopatológico

A análise histopatológica possibilita a determinação do comportamento biológico do tumor, o estabelecimento do diagnóstico e tratamento. Os métodos mais

utilizados são biópsia por “punch”, biópsia incisional e excisional, a escolha do método vai depender do tecido alvo (PECEGO, 2012).

Para se avaliar os linfonodos o mais indicado é fazer a remoção cirúrgica, observando o envolvimento neoplásico do órgão. Se assim não for possível estabelecer o diagnóstico, é necessário recorrer a colorações especiais ou procedimentos mais especializados, como imunocitoquímica e imunofenotipagem, técnicas de diagnóstico molecular, PCR, entre outros (MELLO, 2017).

4.3 Tratamento

Após estabelecer o diagnóstico de linfoma e se o animal não receber o tratamento adequado, podem viver em média quatro a seis semanas, por ser uma neoplasia sistêmica o linfoma requer uma abordagem terapêutica sistêmica, contudo a quimioterapia se torna essencial. A remoção cirúrgica, radioterapia ou terapia local pode ser feita em linfomas extranodais ou solitários (FONSECA, 2016).

A quimioterapia convencional é capaz de induzir a remissão completa da neoplasia em 60 a 90% dos casos, com o tempo de sobrevivência em média de seis a doze meses. Aproximadamente 20 a 30% dos animais sobrevivem dois anos após o diagnóstico da doença, dependendo do protocolo utilizado (CEOLIN, 2011).

O tratamento mais indicado para o linfoma é a modificação do protocolo de CHOP de humanos para cães, esse protocolo corresponde a combinações de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona. A resposta ao tratamento varia de acordo com o estadiamento, e conseqüentemente um prognóstico mais favorável. Protocolos quimioterápicos baseados em doxorrubicina contendo ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CHOP), com ou sem L-asparaginase são os mais recomendados como primeira escolha de terapia para cães com linfoma Não-Hodgkin, independente da imunofenotipagem da neoplasia (CÁPUA, 2009).

O imunofenótipo B é mais comum nos casos de linfoma do que o T. O fenótipo T está associado a piores prognósticos quando comparado ao fenótipo B (SILVA, 2013).

Uma modalidade muito utilizada e eficaz no tratamento de cães com linfoma é a quimioterapia antineoplásica, que é constituída por três etapas: indução da remissão, manutenção e reindução da remissão, ou terapia de resgate. Na indução

são utilizados quimioterápicos mais agressivos até a remissão completa (EDERLY et al., 2009).

Após isso, inicia-se a manutenção onde os quimioterápicos são menos agressivos, são utilizadas doses menores e se faz um maior intervalo entre as sessões, com o objetivo de prolongar e manter a remissão clínica da doença. Permanece então a manutenção até acontecer a recidiva da neoplasia, e nesse momento se inicia a fase de resgate que é a tentativa de uma segunda ou terceira remissão com um percurso agressivo de quimioterapia (MELLO, 2017).

4.3.1 Radioterapia

A utilização da radioterapia no tratamento do linfoma em cães ainda esta sob investigação, a radiação no corpo inteiro do animal sem transplante de medula óssea, se mostrou fraco nos resultados. Porém a terapia de radiação pode ser usada em alguns casos, dependendo do grau de estadiamento da neoplasia, como no grau I e II; vai ocasionar a diminuição da neoplasia local (linfadenopatia mandibular, linfoma renal) (ROCHA, 2013).

Os resultados com a radioterapia aplicada, seja durante as sessões ou depois do tratamento quimioterápico, quando os cães estão em remissão parcial ou total é seguro e deve ser investigado para determinar se o ganho terapêutico é significativo (SILVA, 2013).

4.3.2 Prognóstico

O prognóstico do linfoma depende do estágio da doença (estadiamento e histopatológico), do uso de corticoide, da presença ou não das síndromes paraneoplásicas (hipercalcemia, perda de peso e insuficiência hepática), outro influenciador do prognóstico pode ser as condições do próprio paciente e a condição financeira do proprietário (KIMURA, 2012).

Também podem ser considerados parte do prognóstico o grau histológico da neoplasia, localização anatômica, a imunofenotipagem (células B ou T, ou nulo). Apesar de o linfoma ser raramente curável em menos de 10% dos casos, uma terapêutica quimioterápica com múltiplos agentes resulta em melhor qualidade de vida e maior tempo de sobrevida (SILVA, 2013).

4.4 Considerações Finais

O linfossarcoma é uma neoplasia maligna e de evolução rápida, com sua etiologia desconhecida, sendo um dos tumores que afetam com mais frequência os cães e gatos, apesar disso seus sinais clínicos inespecíficos e pouco conhecidos pelos tutores de animais. Geralmente seu diagnóstico ocorre tardiamente quando a doença já esta em um estagio avançado, levando a um prognóstico reservado e diminuindo a possibilidade de remissão da neoplasia.

Diante do exposto é importante a conscientização dos tutores por médicos veterinários de pequenos animais sobre a importância de consultas de rotina que podem ajudar no diagnóstico precoce dessa doença, permitindo uma melhor resposta à terapêutica estabelecida, aumentando tanto a expectativa quanto a qualidade de vida do paciente.

Como essa doença se apresenta de várias formas clínicas, os sinais clínicos são inespecíficos e variados tornando imprescindível a utilização de exames complementares para o diagnóstico com a finalidade de se instituir o tratamento mais adequado o mais rápido possível, proporcionando ao paciente uma maior sobrevida.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J.B.R.D. **Contribuição para o estudo do Linfoma no cão em Portugal: análise da casuística em dois centros de referência.** Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, 2012.

BETTIOL, G. **Medicina Integrativa no tratamento de Linfoma canino.** Monografia de Graduação em Medicina Veterinária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre 2011/12.

CÁPUA, M.L.B. **Tratamento do linfoma canino com poliquimioterapia seguida ou não de transplante autólogo de medula óssea.** Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Câmpus de Jaboticabal, São Paulo, 2009.

CARDOSO, M.J.L.; MACHADO, L.H.A.; MOUTINHO, F.Q.; PADOVANI, C.R. Sinais Clínicos do Linfoma Canino (Clinical signs of the canine lymphoma). **Archives of Veterinary Science** v. 9, n. 2, p. 19-24, 2004.

CEOLIN, B.E.M.C; **Importância do exame laboratorial no diagnóstico de linfoma em cães e gatos.** Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia “Júlio de Mesquita Filho” Campus de Botucatu, SP, 2011.

DERNEKA, K.P. **Linfomas caninos- Portugal x Brasil: o papel do ambiente.** Tese de Doutorado em Ciências Veterinárias pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. Portugal, 2017.

EDERLY, B.B; ROCHA, A.A; GUIDI, R.C; EDERLY, N.B. Linfoma intestinal em cão: diagnóstico e tratamento - relato de caso (intestinal lymphoma in a dog: diagnosis and treatment – case report.). **Revista brasileira de medicina veterinária.** P. 39-42, jan/mar 2009.

FERNANDES, T,R. **Classificação morfológica e imunoistoquímica em microarranjo de tecido (TMA) de linfomas não Hodgkin em cães conforme os critérios da histological classification of hematopoietic tumours of domestic animals (WHO).** Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu, 2014.

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

FONSECA, C.A.P.S. **Linfoma multicêntrico com infiltração renal relato de caso.** Monografia apresentada no Curso de Pós-Graduação, em Clínica Médica Felina do Centro de Estudos Superiores de Maceió, São Paulo, 2016.

GRAF, C.T. **O comportamento do consumidor no mercado pet e a relação entre os cães e as pessoas.** Monografia apresentada ao Curso de Administração da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Santa Rosa, 2016.

KIMURA, K.C. **Linfoma canino: papel do meio ambiente.** Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MABA, I.K; **Análise morfofuncional e morfoquantitativa dos constituintes dos tecidos mieloide e linfoide.** Monografia apresentada a Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2015.

MAZON, M.S; MOURA, W.G. **Cachorros e humanos.** Revista Civitas, Porto Alegre, v. 17, n. 1, p. 138-158, jan.-abr. 2017.

MELLO, D.R.A; **Linfoma em cães: relato de caso.** Relatório de Estágio Curricular apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Tuiuti, Curitiba 2017.

MOURA, M.A.Z; **O Comércio de alimentos naturais pet em Recife.** Monografia apresentada à Faculdade Damas da Instrução Cristã. Faculdade Damas da Instrução Cristã, Curso de Administração, Recife 2017.

NARDI, A.B.; RODASKI, S; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHIERI, S.M ; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H. Prevalência e modalidades de tratamento em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science** v.7, n.2, p.15-26, 2002.

OLIVEIRA, A.I.A. **Linfoma Canino e Felino: Revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos.** 72f. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa p27-31.2014.

PECEGO, R. **Linfoma Canino: Classificação Histopatológica, Imunofenotipagem e Expressão de p53.** 55f. Dissertação de Mestrado da Universidade Federal de Goiás. 21/12/2012.

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

PROENÇA, A.R.D.S.G. **Linfoma maligno multicêntrico canino.** Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. 115f. Universidade Técnica de Lisboa. 2009.

RIBEIRO, R.C.S; ALEIXO, G.A.S; ANDRADE, L.S.S. Linfoma canino: revisão de literatura. **Revista científica Medicina Veterinária (UFRPE)** do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Recife, v.9, n.1-4, p.10-19, 2015.

ROCHA, J.M.N. **Linfoma alimentar felino**. Monografia do Curso de Pós-Graduação da Instituição Equalis. São Paulo, 2013.

SALVADO, I.S.D.S. **Estudo retrospectivo das neoplasias em canídeos e felídeos domésticos, analisadas pelo laboratório de anatomia patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, no período compreendido entre 2000 e 2009**. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade Técnica de Lisboa. 2010.

SILVA, D.R; FALEIRO, M.B.R; MOURA, V.M.B.D. Tumores de células redondas em cães: aspectos gerais e marcadores imunoistoquímicos. **Revista Encicopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.11 n.22; p. 2015.

SILVA, M.O.D. **Diagnóstico de linfoma grau V em cães e tratamento com transplante de medula óssea**. Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.

SUZANO, S.M.C. **Classificação Citológica e Imunocitoquímica dos Linfomas Caninos**. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista. Botucatu-SP/ 2004.

TRAVAGIN, R.B. **O processo de comunicação no mercado pet e a utilização de valores do universo infantil**. Dissertação em Mestrado em Comunicação da Universidade Municipal de São Caetano do Sul, São Caetano do Sul, 2012.

VIEIRA, M.M.F.S. **Linfoma canino e em espécies exóticas**. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa 2008.