

**UNIVERSIDADE BRASIL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS ITAQUERA**

LUCINDA EDUARDA GIMENES GODINHO

RELATO DE CASO DE LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO

São Paulo – SP
2021

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LUCINDA EDUARDA GIMENES GODINHO

RELATO DE CASO DE LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Profa. Ma. Paula Duarte S. R. Garcia
Wajnsztein
Orientador(a)

São Paulo – SP

2021

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LUCINDA EDUARDA GIMENES GODINHO

RELATO DE CASO DE LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Profa. Ma. Paula Duarte S. R. Garcia
Wajnsztein

Orientador(a)

São Paulo – SP

2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

Relato de caso de linfoma multicêntrico canino / Lucinda Eduarda
Gimenes Godinho. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.
39 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária da
Universidade Brasil.
Orientação: Profa. Paula Duarte S. R. Garcia Wajnsztein.

1. Neoplasia. 2. Cães. 3. Tratamento. 4. Quimioterapia. 5. Boxer. I.
Título. II. Wajnsztein, Paula Duarte S. R. Garcia.

CDD 636.089

UNIVERSIDADE BRASIL

LUCINDA EDUARDA GIMENES GODINHO

RELATO DE CASO DE LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO

Este trabalho de conclusão de curso foi julgado e aprovado para obtenção do grau de Médica Veterinária no Curso de Medicina Veterinária da Universidade Brasil

BANCA EXAMINADORA

São Paulo, 10 de dezembro de 2021

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos os animais,
pois é por eles que cheguei até aqui e é por
eles que quero continuar seguindo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Jesus, pois sem Ele nada disso seria real e eu não teria chegado até onde cheguei. Agradeço por Sua bondade, infinita graça e amor mesmo eu não sendo merecedora de nada disso. Meu muito obrigada a todos os colegas que passaram por minha vida nessa etapa e me ensinaram o significado de ser uma equipe em meio a tantos problemas. Aos professores que mesmo em meio a tantas dificuldades em lecionar para a primeira turma do curso, fizeram isso com excelência e dedicação. Agradeço à minha orientadora Paula Duarte que fez um trabalho extremamente importante e incrível me dando todo apoio necessário nessa etapa final. Agradeço também por cada profissional da área que pôde deixar um pouco de seu conhecimento comigo me mostrando como ser excepcional em tudo que eu fizer dentro dessa linda profissão. Em especial às minhas amigas e médicas veterinárias Isabella Squassoni, Luciana Andreoni, Thainá Barradas, Juliana Carneiro, Giovanna Gouveia e Juliana França que me auxiliaram e me mostraram como ser brilhante e excelente. Agradeço à minha família por depositar sua confiança e sempre acreditar em mim, em especial à minha mãe Débora Gimenes que desde o começo me incentivou e continua incentivando. Agradeço ao meu noivo Cristyan Gabriel que diversas vezes me lembrou o quanto sou boa no que faço me fazendo persistir e não desistir. Agradeço também à minha amiga Elisabete Rodrigues que esteve comigo durante toda essa jornada me apoiando em todos os momentos possíveis. Por fim, agradeço a todos os animais que passaram por minha vida durante essa jornada, especialmente àqueles que deixaram saudade quando partiram.

*“Nunca deixe que lhe digam que não vale a
pena acreditar no sonho que se tem (...)
Quem acredita, sempre alcança.”
(Renato Russo)*

RESUMO

O linfoma é um dos tumores malignos de evolução rápida, sendo o terceiro mais comum em cães. Trata-se de uma proliferação cancerosa de células linfocitárias nos tecidos e órgãos linfoides; cerca de 80 a 90% das neoplasias sanguíneas e aproximadamente 20% de todos os tumores caninos. As raças mais predispostas são os Boxers, Basset Hound, São Bernardo, Mastiff, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Buldogue. Diferentes formas de linfomas são apresentadas de acordo com sua localização em: multicêntrico, alimentar, tímico, cutâneo e extra-nodal. Sendo o multicêntrico o de maior frequência, onde diversos tecidos linfoides são acometidos como linfonodos superficiais e profundos, baço, fígado, tonsilas e medula óssea. A técnica de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e o exame histopatológico do tecido lesado são os métodos diagnósticos mais utilizados que trazem grandes resultados; exames complementares como hemograma, bioquímicos (função hepática e renal), exames de imagem como radiografia e ultrassonografia abdominal são de extrema importância para definir e dar mais informações sobre o estadiamento da doença, assim como acompanhar o quadro do animal. O tratamento de linfoma pode ser feito através de quimioterapia, radioterapia e cirurgia, sendo a quimioterapia o tratamento de eleição. O presente trabalho tem o objetivo de relatar o caso de um canino, macho, da raça Boxer, 8 anos de idade, pesando 29kg, com queixa de apatia, emagrecimento, disfonia e presença de nódulos abaixo do pescoço e nos membros pélvicos. Foram realizados exames de hemograma, função renal e hepática, citologia dos linfonodos submandibulares, axilares, inguinais e poplíteos, ultrassonografia abdominal e radiografia. O exame citológico teve como diagnóstico linfoma multicêntrico, além de alterações no hemograma como anemia normocítica normocrômica, discretas macroplaquetas e discreta linfopenia. Foi iniciado tratamento de quimioterapia através do protocolo CHOP com o uso de Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Prednisona. O animal demonstrou sinais de melhora, finalizando o tratamento seguindo para um quadro de remissão da doença.

Palavras-chave: Neoplasia; Cães; Tratamento; Quimioterapia; Boxer

ABSTRACT

Lymphoma is one of the rapidly evolving malignant tumors, being the third most common in dogs. It is a cancerous proliferation of lymphocyte cells in lymphoid tissues and organs; about 80 to 90% of blood neoplasms and approximately 20% of all canine tumors. The most predisposed breeds are Boxers, Basset Hound, Saint Bernard, Mastiff, Scottish Terrier, Airedale Terrier and Bulldog. Different forms of lymphoma are located according to their location: multicentric, alimentary, thymic, cutaneous and extra-nodal. The most frequent multicenter, where several lymphoid tissues are affected, such as superficial and deep lymph nodes, spleen, liver, tonsils and bone marrow. The fine-needle aspiration puncture technique (FNAB) and the histopathological examination of the injured tissue are the most used diagnostic methods that bring great results; Complementary tests such as blood count, biochemical tests (liver and kidney function), imaging tests such as radiography and abdominal ultrasound are extremely important to define and provide more information about the stage of the disease, as well as monitoring the animal's condition. Lymphoma treatment can be done through chemotherapy, radiotherapy and surgery, chemotherapy being the treatment of choice. The present work aims to reports the case of an 8-year-old Boxer male canine, weighing 29 kg, complaining of apathy, emaciation, dysphonia and the presence of nodules below the neck and in the pelvic limbs. Blood count, renal and liver function tests, cytology of submandibular, axillary, inguinal and popliteal lymph nodes, abdominal ultrasound and radiography were performed. The cytological examination had as a diagnosis multicentric lymphoma, in addition to changes in the blood count such as normocytic normochromic anemia, mild macroplatelets and mild lymphopenia. Chemotherapy treatment was started through the CHOP protocol with the use of Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone. The animal shows signs of improvement, ending the treatment and progressing to remission of the disease.

Keywords: Neoplasm; Dogs; Treatment; Chemotherapy; Boxer.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURA

Quadro	
1.....	19 Tabela
1.....	30 Tabela
2.....	30
Figura	
1.....	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase

BID – Duas vezes ao dia

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CHOP – Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona

COP – Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

FA – Fosfatase Alcalina

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

LLD – Latero-lateral Direita

LLE – Latero-lateral Esquerda

NK – *Natural Killer*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PHTrp – *Parathyroid Hormone-related Protein*

SID – Uma vez ao dia

TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica

UW-19 – Universidade de Winsconsin 19

VCM – Volume Corpuscular Médio

VD – Ventro-dorsal

VO – Via Oral

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, uma das principais causas de óbito em pequenos animais é o câncer e durante muito tempo a doença foi associada diretamente à morte e eutanásia. Mas com o passar do tempo, os proprietários passaram a considerar seus animais como membros da família, deixando de lado a ideia da eutanásia em quadros como esse mostrando que estão dispostos a buscar cada vez mais por qualidade de vida para seu animal (DALECK e DE NARDI, 2016).

As neoplasias, como são chamados os cânceres ocorrem através do acúmulo progressivo de mutações no genoma celular que causam danos irreversíveis no crescimento, na diferenciação e morte celular. No Brasil é considerada a segunda maior causa de mortes em animais domésticos e a primeira em animais idosos (MINAS GERAIS, 2013).

Em estudos estatísticos, são constatados que a grande maioria das neoplasias são os tumores de pele e de tecido mole, sendo seguida das neoplasias de glândulas mamárias, tecido hematopoiético como o linfoma, tumores ósseos, urogenitais, endócrinos, gastrointestinais e orofaríngeos (DALECK e DE NARDI, 2016).

Os linfomas são neoplasias causadas pela proliferação maligna linfocitária. Conhecidos também como linfossarcoma, tem origem em tecidos e órgãos linfoides como medula óssea, baço e principalmente os linfonodos. Dentre os casos de linfoma, os animais adultos a idosos são os mais acometidos. Os linfomas não têm predisposição sexual, porém, as raças mais acometidas são Boxer, Rottweiler, Poodle, Chow-chow, Beagle, Basset Hound, Pastor-alemão, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Bulldog. Essas raças são grandes indicadores que o linfoma é resultante de fatores genéticos (KLOPFLEISH, 2016).

A etiologia dos linfomas ainda não é certa, mas tem sido bastante associada à exposição a agentes químicos, campos eletromagnéticos e até aberrações cromossômicas (KLOPFLEISH, 2016). Os linfomas são definidos através de sua localização anatômica como multicêntrico, mediastinal, digestório, extranodal e cutâneo (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

O linfoma multicêntrico é o mais comum nos cães e se caracteriza pela linfadenomegalia regional ou generalizada. Dependendo do estado clínico do paciente, pode apresentar dor, apatia, hiporexia, emagrecimento e febre. Porém o diagnóstico acaba sendo tardio, pois a maioria dos casos se apresenta assintomática, tendo um tratamento tardio (DALECK e DE NARDI, 2016).

O diagnóstico de linfoma pode ser feito através de citologia e histopatologia. Entretanto, torna-se necessário que exames complementares sejam realizados para o acompanhamento da doença, assim como definir seu estadiamento. Exames como hemograma, funções renal e hepática, exames de imagem como raio-x e ultrassom são fundamentais (DALECK e DE NARDI).

O tratamento preconizado para o linfoma multicêntrico é a poliquimioterapia que tem trazido grandes resultados, possibilitando que o animal viva cerca de dois anos após a finalização do protocolo quimioterápico (NELSON e COUTO, 2020). Já animais que não foram submetidos a tratamento tem uma estimativa de vida de cinco a seis semanas (WITHROW e MACEWEN'S, 2007).

O presente trabalho tem o objetivo de descrever o caso de linfoma multicêntrico em um canino, além de revisar a literatura sobre a doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O texto deve estar separado do título da seção que o precede e que o antecede pelo espaço de uma linha em branco. A letra padrão para ser utilizada é Arial 12.

2.1 Linfócitos

Os linfócitos são um tipo de leucócito presente no sangue que faz parte do sistema imunológico. Representando um grupo heterogêneo de células tanto em sua morfologia como sua função, são produzidos na medula óssea e tem sua distribuição a partir de diferentes tecidos linfoides espalhados pelo organismo, como por exemplo, o baço, timo, tecidos linfoides viscerais como tonsilas e apêndices (GONZALEZ et al., 2008). Em cães e gatos saudáveis, cerca de 70% é produzido

no timo e 30% na medula óssea (REBAR et al., 2001). São quem executa a resposta imune, sendo a base responsável pela defesa e por inativar e retirar agentes agressores do organismo, tendo grande importância para a defesa do corpo. Consideradas as menores células leucocitárias, sua morfologia é pleomórfica variando de reativa a madura (RODAK e CARR 2013) com seu ralo citoplasma pouco basofílico sem granulações e seu núcleo arredondado e oval. São identificados através de microscopia óptica e fazem parte de 20 – 30% dos leucócitos variando de acordo com o estado de saúde do organismo (REBAR et al., 2001).

São representados por um conjunto variado de subpopulações linfocitárias, sendo chamados de linfócitos B, T e NK (Natural Killers) que são responsáveis pela imunidade humoral (síntese de imunoglobulinas), imunidade celular e resposta às citocinas e pela resposta imunitária inespecífica respectivamente. (THRALL et al., 2012). Diferentemente dos granulócitos e monócitos que circulam indiretamente da medula óssea para o sangue e tecidos, os linfócitos “recirculam” de oito a doze horas do sangue para a linfa e novamente para o sangue, sobrevivendo de meses a anos (REBAR et al., 2001). Apesar disso, a estimativa de meia-vida dos linfócitos é bastante imprecisa (LOPES et al., 2007).

Os linfócitos de sangue periférico funcionam como células de memória do sistema imunológico, monitorando a presença de antígenos já sensibilizados. Quando esse contato ocorre, são ativados e assim iniciam a resposta imune e humoral no organismo quando adentram nos nódulos linfáticos, ganhando a nomenclatura de linfócitos ativados ou reativos (REBAR et al., 2001). A recirculação de linfócitos é de grande importância, pois é capaz de distribuir linfócitos para todo o organismo fazendo com que sejam expostos a antígenos criando uma grande rede de transporte linfocitário propagando um bom mecanismo de resposta imunitária (THRALL et al., 2012).

Os linfócitos T considerados células de vida longa, são responsáveis pela imunidade mediada por células, assim chamados, pois sofrem maturação pelo timo, órgão esse responsável pela diferenciação de células precursoras da medula óssea (GONZÁLEZ et al., 2008) sendo predominantes nos linfonodos e ducto linfático torácico. Após serem maturados, são distribuídos para o baço, fígado, intestinos e tonsilas cecais (THRALL et al., 2012). Quando saem do timo, são apresentados em

dois tipos: linfócito T “helper” CD4 e linfócito T citotóxicos/supressor CD8 (célula killer): Esses são responsáveis por através de apoptose destruir células infectadas; já os linfócitos CD4 funcionam como mediadores da resposta imunitária proliferando após ter contato com o antígeno para a ativação de outras células que poderão atuar de forma direta (COELHO NETO et al., 2009).

Os linfócitos B recebem essa nomenclatura, pois foram inicialmente estudados na Bursa de Fabricius em aves, enquanto nos mamíferos são maturados no baço responsáveis pela imunidade humoral, produzindo anticorpos para combater infecções (BARGER e MACNEILL 2015). Os linfócitos B se replicam em órgãos linfoides quando o organismo é exposto a um patógeno. São predominantes no baço e na medula óssea e raramente são observados em sangue periférico. São considerados células de vida curta (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Outra linhagem de linfócitos são as NK (Natural Killers), produzidas em sua maioria a partir de células progenitoras na medula óssea, demoram uma semana ou mais para serem maturadas e liberadas para o sangue (HARVEY et al., 2012). Podem ser observadas em sangue periférico em pequena quantidade. São grandes células granulares, sendo um pouco maiores e com mais citoplasma que os linfócitos propriamente ditos (BARGER e MACNEILL, 2015).

Responsáveis pela resposta imunitária específica indicam que há estimulação antigênica em andamento por algum organismo intracelular, como um vírus por exemplo. Grandes quantidades dessa célula no sangue podem indicar uma proliferação neoplásica (BARGER e MACNEILL 2015). As NK têm a habilidade de lisar sem uma prévia sensibilização linhagens de células tumorais e células virais. São ativadas por citocinas chamadas de interferons e quando isso ocorre, são liberados grânulos citotóxicos destruindo células que apresentam risco ao organismo (NETO et al., 2009).

2.2 Linfoma

O linfoma é um dos tumores malignos de evolução rápida mais comum em gatos e o terceiro mais comum em cães (JERICÓ et al., 2015). Apenas 5,3% a 29% dos linfomas caninos são considerados tumores de baixo grau (WITHROW e

MACEWEN'S, 2007). Trata-se de uma proliferação cancerosa de células linfocitárias nos tecidos e órgãos linfoides; cerca de 80 a 90% das neoplasias sanguíneas e aproximadamente 20% de todos os tumores caninos (DALECK e DE NARDI, 2016). Esse tipo de tumor não tem predisposição sexual, porém, há predisposição racial. As raças mais predispostas são os Boxers, Basset Hound, São Bernardo, Mastiff, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Buldogue (JERICÓ et al., 2015; DALECK e DE NARDI, 2016).

Geralmente, a idade média em que os cães são acometidos é de oito anos (JERICÓ et al., 2015). Os tumores linfáticos são semelhantes aos tumores não Hodgkin em humanos afetando diferentes órgãos e apresentando variados comportamentos biológicos (KLOPFLEISCH, 2016). Diferentes formas de linfomas são apresentadas de acordo com sua localização em: multicêntrico, alimentar, tímico, cutâneo e extra-nodal. Sendo o multicêntrico o de maior frequência, onde diversos tecidos linfoides são acometidos como linfonodos superficiais e profundos, baço, fígado, tonsilas e medula óssea (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Os sinais clínicos do linfoma multicêntrico incluem anorexia, caquexia, palidez de mucosas, desidratação, vômito, diarreia, dispneia, poliúria, polidipsia, ascite e hipertermia (CARDOSO, 2004) além do aumento de linfonodos escapulares, axilares, poplíteos, icterícia e aumento em região abdominal que podem ser notados no exame físico. Em exames de imagem é possível notar hepatomegalia e esplenomegalia explicando assim o aumento abdominal (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A etiologia dos linfomas em cães ainda não é bem definida. Existe a grande possibilidade de ter relação com a exposição à radiação eletromagnética e a herbicidas (JERICÓ et al., 2015) além de alterações em cromossomos, deficiência imunológica e imunossupressão crônica (PECEGO, 2012).

O diagnóstico do linfoma não é de difícil definição, pois a suspeita inicial se dá a partir do momento em que há o aparecimento de linfadenomegalia (THRALL et al., 2012). Porém é de extrema importância que seja fechado o quanto antes por se tratar de uma condição maligna e necessitar de um tratamento precoce para que haja eficácia e melhora no quadro. Não são necessários exames de alta complexidade. Exames laboratoriais são de grande ajuda para a conclusão

diagnóstica (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A técnica de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e o exame histopatológico do tecido lesado são os métodos mais utilizados que trazem grandes resultados. Para que haja melhor elucidação e compreensão do comportamento biológico tumoral e maior precisão no diagnóstico, são indicadas técnicas de biologia molecular ou imuno-histoquímica (BERALDO et al., 2020). Vale ressaltar que além desses, outros exames complementares como hemograma, bioquímicos (função hepática e renal), exames de imagem como radiografia e ultrassonografia abdominal são de extrema importância para definir e dar mais informações sobre o estadiamento da doença, assim como acompanhar o quadro do animal (OLIVEIRA, 2019).

De acordo com a OMS - Organização Mundial da Saúde (Quadro 1) 80 a 90% dos casos são do tipo multicêntrico, apresentando-se no estágio III ou IV da doença. Grande maioria dos linfomas corresponde aos linfomas não-Hodgkin de alto a médio grau em humanos. Cerca de 70% dos linfomas em cães são de células B e cerca de 20 a 30% de células T (ETTINGER e FELDMAN 2004).

Quadro 1 – Classificação de linfoma em animais domésticos da Organização Mundial da Saúde (OMS)

ESTÁGIO	CRITÉRIOS
I	Apenas um linfonodo
II	Múltiplos linfonodos em uma região bem demarcada
III	Linfadenopatia generalizada
IV	Fígado e/ou baço (com ou sem estágio III)
V	O acometimento da medula óssea ou do sangue e/ou qualquer órgão não linfóide (com ou sem estágios I a IV)
Subestágio	
A	Sem sinais clínicos da doença
B	Com sinais clínicos da doença

Fonte: Owen, 1980 em Ettinger e Feldman, 2004; (p. 528). TNM Classification of Tumors in Domestic Animals.

Somente 10 a 20% dos cães apresentam sinais clínicos no momento da consulta (subestágio B da OMS) e grande maioria dos casos é observada em

animais saudáveis apresentando linfadenopatia generalizada indolor e muitas vezes acompanhado de aumento do fígado e baço (KLOPFLEISCH, 2016). Nesse estágio, os sinais clínicos podem ser bastante inespecíficos podendo incluir inapetência, perda de peso, anorexia, letargia, vômito, diarreia, febre e ascite além de a hipercalemia neoplásica ocasionar poliúria e polidipsia (ETTINGER e FELDMAN, 2004; WITHROW e MACEWEN'S, 2007). Grande parte dos casos de linfoma são estágios III, IV e V já que os proprietários não observam os sinais iniciais por falta de habilidade e/ou conhecimento (OLIVEIRA, 2019).

O estadiamento da doença é de grande importância, pois é a partir dele que serão definidos o tratamento, quais complicações podem ocorrer e quais futuras condutas deverão ser tomadas ao longo do tempo (OLIVEIRA, 2019).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico do linfoma multicêntrico, assim como em qualquer outro tipo de doença, deve ser feito minuciosamente de forma que todos os parâmetros possam ser interligados para chegar num diagnóstico final. Nenhuma etapa deve ser excluída, pois apenas dessa forma é que será possível chegar a uma conclusão (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A base para um bom diagnóstico será a riqueza de informações coletadas, pois é através dela que um ponto de partida será gerado. As etapas são desde a anamnese do paciente até os exames solicitados pelo médico veterinário. A clareza de informações é o que levará o clínico a chegar de fato numa conclusão podendo então fechar o diagnóstico sobre a doença. Diante da suspeita de um câncer, a necessidade de um diagnóstico precoce torna-se prioridade e por isso é necessário que o quadro seja resoluto o quanto antes (MINAS GERAIS, 2013).

2.3.1 Exame Físico

O exame físico é bastante importante para o diagnóstico da doença e não deve ser negligenciado. É necessário que a palpação seja feita em todo o corpo do animal de forma meticulosa, levando em consideração todos os sinais clínicos já apresentados. A inspeção da mucosa mostrará se há palidez, petéquias, icterícia e

úlceras indicando anemia e evidenciando a insuficiência dos órgãos principais como fígado e rins (WITHROW e MACEWEN'S, 2007). A palpação abdominal poderá indicar esplenomegalia e/ou hepatomegalia, que poderá ser confirmada através de exames de imagem. A avaliação oftalmológica também é necessária, já que o linfoma poderá causar anormalidades na grande maioria dos casos como uveíte, hemorragias, infiltrações oculares e glaucoma (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

2.3.2 Hematologia e bioquímica

Inicialmente, exames menos invasivos serão selecionados para diagnosticar o quadro, como hemograma e exames bioquímicos, pois poderão trazer diversas alterações que ajudarão no diagnóstico sendo de grande valia a mensuração destes (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A grande maioria de anormalidades hematológicas ocorre no linfoma multicêntrico apresentando anemia normocítica normocrômica e arregenerativa, podendo apresentar trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia. A trombocitopenia pode ser observada em 50% dos casos, sendo o sangramento um problema clínico (WITHROW e MACEWEN'S, 2007). Os exames hematológicos ajudarão no momento de estagiar a doença e para estabelecer uma linha base de parâmetros com os quais comparar no futuro (MORRIS e DOBSON, 2001). A circulação de linfócitos atípicos indica envolvimento da medula óssea e leucemia. Por isso, é de grande importância que haja a diferenciação do linfoma multicêntrico com o envolvimento da medula óssea (estágio V) e da leucemia linfoblástica primária já que ambas as doenças terão participação da mesma (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Os exames bioquímicos refletirão alterações em órgãos acometidos pela doença. Alterações em enzimas renais como creatinina e ureia e enzimas hepáticas como alanina transaminase (ALT-TGP) e bilirrubina sendo secundárias à infiltração renal tumoral e infiltração parenquimatosa hepática respectivamente. Além disso, cerca de 15% dos cães com linfoma apresentam hipercalcemia secundária à síndrome paraneoplásica (WITHROW e MACEWEN'S, 2007).

2.3.2.1 Síndromes Paraneoplásicas

A síndrome paraneoplásica trata-se de uma junção de sinais clínicos que estão associados com as ações não invasivas do tumor. É considerado o primeiro sinal de malignidade, além de serem muitas vezes sinais característicos de certos tumores. As causas das síndromes paraneoplásicas podem ser bastante variáveis, mas geralmente são causadas por conta da produção de pequenas moléculas que são liberadas na circulação causando efeitos em locais distantes do tumor (WITHROW e MACEWEN'S, 2007), correspondendo a efeitos metabólicos, endocrinológicos e hematológicos de tipos variados (PROENÇA, 2009).

A caquexia é uma das síndromes bastante relatada em animais com câncer, onde o tumor induz ações metabólicas em carboidratos, proteínas e lipídeos que levam a uma perda líquida de energia no organismo (MORRIS e DOBSON, 2001). Entretanto, em cães com linfoma foi constatado que o gasto de energia pode ser uma resposta à quimioterapia e a remissão (PROENÇA, 2009).

Além da caquexia, a hipercalemia é a síndrome paraneoplásica mais relatada em pacientes com linfoma. Acredita-se que uma das causas principais seja a produção consecutiva de uma proteína relacionada com o paratormônio que é excretado pelas próprias células tumorais chamada de *parathyroid hormonelated protein* – PTHrp (DALECK e DE NARDI, 2016), permitindo que ela atue sobre tecido ósseo causando osteólise provocando a liberação de cálcio para a corrente sanguínea causando um desequilíbrio da calcemia (OLIVEIRA, 2019).

Outras síndromes paraneoplásicas relatadas em casos de linfoma multicêntrico são as alterações hematológicas como anemia normocítica normocrômica não regenerativa, anemia hemolítica e trombocitopenia. As anemias se dão por conta da destruição prematura dos eritrócitos, pois são identificadas como células estranhas ao organismo por serem revestidas por auto anticorpos e conseqüentemente são destruídas pelos macrófagos. A trombocitopenia se dá quando há acometimento da medula óssea pelo tumor fazendo com que haja diminuição na produção de megacariócitos e conseqüentemente a diminuição das plaquetas seja por sequestro ou destruição imunomediada (PROENÇA, 2009).

2.3.3 Imagem

Exames de imagem são de grande valia para o diagnóstico do quadro, já que eles poderão ser auxiliares na classificação clínica do linfoma mostrando quais órgãos foram acometidos e se há evidência de metástase, além de mostrar também linfadenomegalia em cavidades caso não haja sinal de aumento em linfonodos superficiais (JERICÓ et al., 2015).

Os exames darão ao clínico informações sobre o quadro geral e mostrarão se a terapia escolhida tem sido efetiva no momento do tratamento. O ultrassom poderá mostrar acometimento de linfonodos sublobares, baço ou fígado em 50% dos casos em cães e as radiografias torácicas poderão mostrar se existem infiltrados pulmonares. Em geral, exames radiográficos mostrarão anormalidades em cerca de dois terços a três quartos dos cães com linfoma (ETTINGER e FELDMAN, 2004) e embora a radiografia possa mostrar um grande aumento ou mudança na morfologia dos órgãos, o ultrassom será mais útil para mostrar infiltrações ou mudanças na anatomia, além de auxiliar nos exames de aspiração e biópsia (MORRIS e DOBSON, 2001).

2.3.4 Citologia e histopatologia

O exame de eleição para o diagnóstico de linfoma é a citologia seguida de histopatologia. Sendo a citologia um método fácil, rápido e econômico (MINAS GERAIS, 2013).

O método mais comum de citologia é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em linfonodos, mama, líquido ou órgãos cavitários sendo a maneira mais rápida e fácil de confirmar o diagnóstico. Trata-se de um exame que avaliará a morfologia celular buscando evidências de malignidade. Caso existam alterações hematológicas, é recomendado que seja feito o aspirado da medula óssea

(MORRIS e DOBSON, 2001). De acordo com Nelson e Couto (2020), 90% dos casos de linfoma multicêntrico em cães podem ser diagnosticados com sucesso através da citologia. Dessa forma, apenas 10% dos casos precisarão do exame histopatológico para auxiliar no diagnóstico caso haja dúvidas na citologia.

Segundo Ettinger e Feldman (2004) amostras histológicas podem ser analisadas através de diversas técnicas histoquímicas e imunohistoquímicas para

determinar se o linfoma é procedente de células B ou células T, a taxa de proliferação tumoral e definição do grau do tumor (alto, médio e baixo).

2.3.5 Imunofenotipagem

Esse método é utilizado para definir o imunofenótipo do tumor (Células B ou T) identificando marcadores dos linfócitos através de uma sucessão de anticorpos que detectam um marcador de superfície (DICKINSON, 2008). Essas técnicas poderão utilizar o material histopatológico ou o citológico colhido através de PAAF (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

De acordo com Withrow e Macwen's (2007), 60% a 80% dos linfomas são de imunofenotipagem tipo B; 10% a 38% de células T e 22% de células B e T sendo chamados de linfoma de células mistas.

Exames como citometria de fluxo, *Polymerase chain reaction* (PCR), imunocitoquímica e imunocitoquímica são os mais utilizados para imunofenotipagem de linfoma multicêntrico. Na citometria de fluxo, são coradas determinadas células com uma substância fluorescente que vão se ligar a anticorpos, analisando seu DNA permitindo a avaliação da atividade de proliferação do tumor; o PCR sintetizará uma gama de cópias de um único fragmento para assim detectar a diferença de linfócitos reativos e neoplásicos e detectar resíduos iniciais da doença. Entretanto, a presença de pouca quantidade de DNA ou de células que não possuam receptores antigênicos para anticorpos T e B, como no caso das NK, podem causar falsos negativos (PROENÇA, 2009).

Por fim, análises imunohistoquímicas e imunocitoquímicas podem ser de grande ajuda para determinação do imunofenótipo do tumor, podendo ser aplicado em uma amostra do órgão ou tecido (imunohistoquímica) ou em amostras citológicas colhidas através de PAAF (imunocitoquímica) para a avaliação das células que serão incubadas com anticorpos específicos para que haja o reconhecimento dos antígenos específicos de células B e T (NELSON e COUTO, 2020) definindo assim o tipo celular do tumor. No entanto, assim como o PCR, esses métodos também apresentam desvantagens no caso de um tumor com células pouco diferenciadas, levando a um resultado com falsos negativos. A falta de coloração

não pode descartar a existência de um tipo celular (PROENÇA, 2009).

2.4 Tratamento

Assim que o diagnóstico é estabelecido, o prognóstico e o tratamento devem ser discutidos com os proprietários. O tratamento deverá ser definido de acordo com o estadiamento da doença e a presença ou ausência de uma síndrome paraneoplásica (WITHROW e MACEWEN'S, 2007).

Em geral, a terapia de seleção é a quimioterapia, tendo chances de remissão em cães de 65% a 75%. Cerca de 20% a 30% dos cães estão vivos dois anos após o diagnóstico. A estimativa de vida é de 8 a 16 meses (NELSON e COUTO, 2020). Já a estimativa de vida de um animal com a doença sem o tratamento é de 5 a 6 semanas (WITHROW e MACEWEN'S, 2007). Além da quimioterapia, a cirurgia e radioterapia podem ser protocolos de tratamento para linfoma (DALECK e DE NARDI 2016).

2.4.1 Quimioterapia

A literatura descreve duas abordagens quimioterápicas principais em cães com linfoma: a quimioterapia de indução, seguida de manutenção e reindução ou a quimioterapia mais agressiva por um período finito, onde no final a quimioterapia de manutenção não é utilizada (NELSON e COUTO, 2020). Durante a fase de indução, as doses são maiores e o intervalo mais curto entre as sessões de quimioterapia e durante a fase de manutenção após a fase de remissão, as doses utilizadas são menores e o tempo de intervalo entre as sessões é maior. A terapia de resgate é uma tentativa de uma segunda ou terceira fase de remissão de forma mais agressiva (DALECK e DE NARDI, 2016).

Durante o período de quimioterapia é necessário que hemogramas sejam repetidos a cada sessão, já que os quimioterápicos suprimem a medula, sendo a leucopenia um fator advindo desse fato. Caso a contagem leucocitária e plaquetária estejam abaixo do valor de 2.000 leucócitos/ml e 70.000 plaquetas/ml, a terapia deve ser suspensa por no mínimo uma semana até que o quadro do animal seja restabelecido e então retornar com o tratamento com doses menores e menos

intensas por um período de intervalo maior (DALECK e DE NARDI, 2016).

No decorrer do tratamento, o paciente deve ser monitorado a fim de classificar a resposta de seu organismo em: remissão completa, remissão parcial, doença estável e doença progressiva. Onde a remissão completa significa o desaparecimento completo da doença, a remissão parcial 50% do tamanho do tumor, doença estável quando ocorre a diminuição ou não há aumento do tumor em 50% sem o aparecimento de novos focos e a doença progressiva quando há aumento do tumor acima de 50% e evidências de novos focos (DALECK e DE NARDI, 2016).

O protocolo mais utilizado é a poliquimioterapia, onde é utilizada uma combinação de quimioterápicos. Grande parte dos clínicos e oncologistas utilizam o antigo protocolo chamado de COP que incluem o Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona se encaixando na quimioterapia menos agressiva. Já no tratamento mais agressivo, é utilizado o protocolo CHOP, onde além das medicações já citadas, a Doxorrubicina é acrescentada (NELSON e COUTO, 2020).

Em geral, o protocolo CHOP é feito na maioria dos casos, antes mesmo de estagiar a doença fazendo com que animais com estágio inicial sejam tratados de forma agressiva sem que haja necessidade (DALECK e DE NARDI, 2016), levando em consideração que se deve utilizar a dose máxima tolerada mantendo a qualidade de vida do animal (MINAS GERAIS, 2013). Esse protocolo é chamado de UW-19, desenvolvido pela Universidade de Wisconsin Madison é constituído por um tratamento de 19 semanas (HOSOYA, 2007). Preconiza-se o uso desse protocolo por trazer grandes resultados na maioria dos casos (DALECK e DE NARDI, 2016).

2.4.2 Quimioterapia metronômica

A quimioterapia metronômica é estabelecida através da administração contínua de fármacos quimioterápicos em doses consideradas baixas em relação às doses convencionais. Esse método inibe o crescimento dos vasos sanguíneos do tumor, impedindo que o tumor cresça e se dissemine (MINAS GERAIS, 2013).

Os protocolos da quimioterapia metronômica se baseiam na utilização de

fármacos que são utilizados na quimioterapia convencional, porém, sendo administrados por via oral, em baixas doses com intervalos curtos e regulares (DALECK e DE NARDI, 2016).

Um dos mecanismos responsáveis pelo benefício clínico desse método é o efeito citotóxico dos fármacos que ocorre sobre as células tumorais, além de o baixo custo, a facilidade de administração e o menor tempo de permanência em um hospital ser grandes vantagens desse tratamento (DALECK e DE NARDI, 2016).

2.4.3 Radioterapia

O uso da radiação ionizante para as neoplasias é um tratamento local bastante eficaz para tumores sólidos sem que haja efeitos sistêmicos. Funciona depositando energia próxima ou diretamente no DNA causando um dano irreparável fazendo com que ocorra a morte celular. Em geral, a radiação combinada com a excisão cirúrgica funciona melhor para controlar o tumor e seu crescimento (MINAS GERAIS, 2013).

A radioterapia é indicada apenas em casos críticos, no tratamento de nódulos isolados podendo ser ou não acompanhada da quimioterapia convencional quando se é preconizada rápida redução do tumor, já que ela pode reduzir completamente o tecido neoplásico (DALECK e DE NARDI, 2016).

O uso da radioterapia como tratamento paliativo, ao contrário dos protocolos que objetivam a cura, envolvem tratamentos menos frequentes e com menor quantidade, diminuindo os riscos de efeitos colaterais significativos para a clínica do animal. Pode ser utilizada em casos em que há metástase que provavelmente levará o animal a óbito precoce (MINAS GERAIS, 2013).

Entretanto, por ser um método que necessita de grandes equipamentos e que tem um custo elevado impossibilitando assim muitos proprietários custearem o tratamento, a radioterapia acaba sendo pouco utilizada na Medicina Veterinária (MINAS GERAIS, 2013).

2.4.4 Cirurgia

A abordagem cirúrgica é indicada apenas nos estágios iniciais I e II ou quando existem nódulos isolados (DALECK e DE NARDI, 2016). Em geral, a cirurgia não é indicada para o linfoma multicêntrico, salvo em situação em que ocorram fraturas patológicas e esse procedimento seja feito com o objetivo de reparação (MORRIS e DOBSON, 2001).

3. RELATO DE CASO

3.1 Primeira Consulta

Foi atendido numa clínica veterinária no dia 04 de junho de 2021, um canino, macho, da raça Boxer, 8 anos de idade, pesando 29kg, com queixa de apatia, emagrecimento, disfonia e presença de nódulos abaixo do pescoço e nos membros pélvicos. Durante exame físico, foram observados: mucosas hipocoradas e linfadenomegalia dos linfonodos submandibulares, axilares, inguinais e poplíteos sem sensibilidade dolorosa durante a palpação explicando assim, os “nódulos” relatados pela proprietária.

Após a realização do exame físico, foi solicitado o exame de citologia pelo método de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos submandibulares, axilares, inguinais e poplíteos. O retorno foi marcado para assim que o resultado da citologia ficasse pronto e para que demais orientações fossem dadas.

3.2 Resultados de exames

O resultado da citologia ficou pronto no dia 15 de junho de 2021. No exame citológico do material que foi colhido dos linfonodos por PAAF cedido pela proprietária do animal foram relatados linfócitos grandes e pequenos, com seus núcleos arredondados, cromatina agregada, nucléolos múltiplos e centrais evidentes, citoplasma azurofílico, escasso e bem delimitado. Discreta anisocitose e anisocariose, além de ocasionais figuras de mitose. Tendo como diagnóstico linfoma.

Após a confirmação do diagnóstico, foram solicitados exames de hemograma (Tabela 1), funções renal e hepática (Tabela 2) e exames de imagem como ultrassom e radiografia torácica (Figura 1) para maiores esclarecimentos e para acompanhamento do quadro do animal.

TABELA 1 – Hemograma realizado no dia 18 de junho de 2021 (ANEXO A)

ERITROGRAMA

Resultado	Valores de Referência
Eritrócitos 4,51 milhões/mm ³	5,0 a 8,0 milhões/mm ³
Hemoglobina 9,3 g/dL.....	12 a 18 g/dL
Hematócrito 28%	37 a 54 %
V.C.M 62 fl.....	60 a 77 fl
H.C.M 21pg.....	22 a 27 pg
C.H.C.M 33%.....	31 a 36 %
Proteínas Totais 7,4 g/dL.....	5,5 a 7,7 g/dL
Eritroblastos 0.....	0/100 Leucócitos

LEUCOGRAMA

Resultado	Relativo	Absoluto	Valores de Referência
Leucócitos	0%	6.900/mm ³	6.000 a 15.000 /mm ³
Mielócitos	0%	0/mm ³	0/mm ³
Metamielócitos	0%	0/mm ³	0/mm ³
Bastonetes	0%	0/mm ³	0 a 300/mm ³
Segmentados	80%	5.520/mm ³	300 a 11.800 /mm ³
Linfócitos Típicos	17%	1.173/mm ³	1.500 a 5.000 /mm ³
Linfócitos Atípicos	0%	0/mm ³	0/mm ³
Monócitos	1%	69/mm ³	0 a 800/mm ³
Eosinófilos	2%	138/mm ³	120 a 750 /mm ³
Basófilos	0%	0 /mm ³	Raros /mm ³
Outros	%	0 /mm ³	0/mm ³

Observação: *Morfologia celular normal.*

PLAQUETAS

	Valores de Referência
Contagem	232.000/mm ³200.000 a 500.000 /mm ³

Observações: *Discretas macroplaquetas*

Fonte: Laboratório Zoo Análises, 2021.

TABELA 2 – Exames de bioquímica sérica realizados no dia 18 de junho de 2021 (ANEXO B)

BIOQUIMICA SERICA

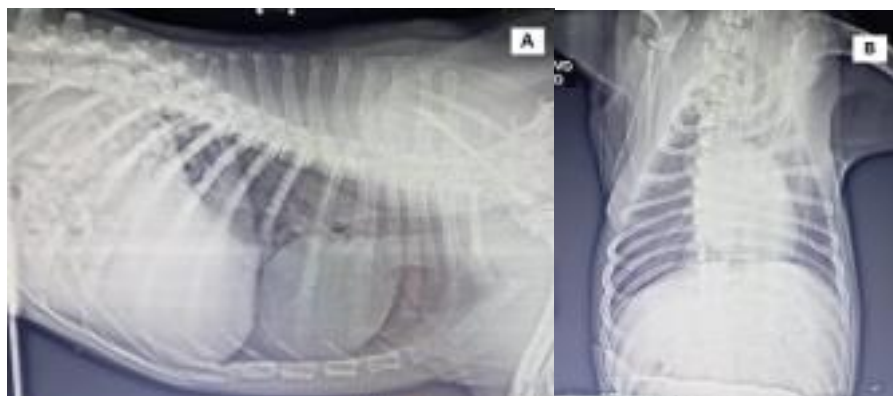
Resultado		Valores de Referência
Creatinina	0,74mg/dL	0,60 a 1,80 mg/dL
Fosfatase Alcalina (FA)	143 U.I./L	10 A 156 U.I./L
TGP (ALT)	36 U.I./L	10 A 88 U.I./L
Ureia	22 mg/dL	10 a 54 mg/dL

Fonte: Laboratório Zoo Análises, 2021.

Através dos exames foi possível identificar alterações na série vermelha como: anemia normocítica normocrômica visto que o valor de hemoglobina corpuscular média (HCM) e o hematócrito estão abaixo do valor de referência e discretas macroplaquetas demonstrando alterações no processo de produção plaquetária pela medula proveniente do quadro neoplásico; na série branca é possível observar discreta linfopenia. Nos exames de bioquímica sérica não foram apresentadas alterações.

No dia 21 de junho foram realizados os exames de ultrassom abdominal e radiografia torácica. No ultrassom, foi evidenciada moderada esplenomegalia e na radiografia de tórax não foram evidenciadas alterações nos pulmões, sendo descartada possível metástase. (Figura 1)

Figura 1 – Radiografia torácica para busca de metástase pulmonar causada pelo câncer. A. Posição látero-lateral esquerda (LLE) e B. Posição ventro-dorsal (VD).



Fonte: Imagens cedidas pela proprietária do animal

Após todos os resultados de exames serem liberados e reunidos, foi conversado com a proprietária sobre o diagnóstico de linfoma multicêntrico e o possível tratamento a ser realizado e no dia 25 de junho, a proprietária retornou com o animal para a clínica para já dar início ao protocolo de quimioterapia.

3.3 Tratamento de quimioterapia realizado

Foi iniciado tratamento através do protocolo CHOP que consiste no uso de quatro drogas quimioterápicas: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona durante 19 semanas com uma pausa a cada quatro semanas acompanhada de exames das funções renais e hepáticas, além dos hemogramas que foram realizados semanalmente. As doses das drogas não foram cedidas pela Médica Veterinária, mas serão relatadas de acordo com a literatura. O primeiro ciclo foi iniciado na clínica veterinária com a administração intravenosa de Vincristina sendo repetida nas sessões das 6^a, 8^a, 11^a, 13^a, 16^a e 18^a semanas. A Ciclofosfamida foi administrada via intravenosa na segunda semana e depois foi repetida nas 7^a, 12^a e 17^a semanas. A Doxorrubicina também foi administrada através de via intravenosa nas 4^a, 9^a, 14^a e 19^a semanas.

De acordo com Nelson e Couto (2020), as doses a serem administradas seguindo o protocolo CHOP são Vincristina 0,75mg/m² via IV, Ciclofosfamida 200 a 300 mg/m² via IV ou VO e Doxorrubicina 30mg/m² via IV. Para administração das doses, o peso do animal deve ser convertido em metros quadrados.

A administração de Prednisona ocorreu durante todas as 19 semanas de tratamento seguindo um protocolo de “desmame”, onde na primeira semana de cada ciclo era administrado via oral 2,0mg/kg, na segunda semana 1,5mg/kg, na terceira semana 1,0mg/kg e na quarta semana 0,5mg/kg, durante sete dias uma vez ao dia (SID). Foi relatado pela proprietária que o animal apresentava incontinência urinária nas semanas em que era administrada a maior dosagem de Prednisona.

Após as duas primeiras sessões de quimioterapia, o animal apresentou quadros de diarreia, apatia e perda de peso, sendo recomendado que houvesse uma pausa de uma semana fora do tratamento para que o organismo pudesse se

recuperar. Durante esse período foi administrado 1mg de Metronidazol VO de 12h-12h (BID) pela proprietária em casa. Assim que a semana de pausa passou, foi dada continuidade no protocolo quimioterápico seguindo os ciclos já relatados.

Durante o restante do tratamento o animal não demonstrou sinais de piora, respondendo positivamente. Os sinais de linfadenomegalia cessaram, o animal obteve ganho de peso e houve algumas alterações hematológicas significativas, como o aparecimento de Corpúsculos de Howell Jolly nas 3^a, 4^a e 9^a semanas de tratamento; trombocitose nas 3^a e 4^a semanas, poiquilocitose na 12^a semana e por fim, presença de eritroblastos na 15^a semana. Após isso, não houve alterações significativas nos exames. O animal segue para um quadro de remissão, sem evidências de recidiva da doença.

4 DISCUSSÃO

O diagnóstico de linfoma multicêntrico no presente relato foi determinado através do exame físico, exames complementares e principalmente o exame citológico pela técnica de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), sendo um método bastante utilizado e descrito na literatura para diagnósticos de linfoma, principalmente por ser econômico e pouco invasivo (ETTINGER e FELDMAN, 2004; DALECK e DE NARDI, 2016; WITHROW e MACWEN'S, 2007).

A doença tem grande prevalência em caninos e o animal do presente relato se trata de um Boxer de 8 anos, fortalecendo o que foi descrito por Jericó et al. (2015) e Daleck e De Nardi (2016) onde a raça e a idade são características predispostas ao linfoma multicêntrico. Devido a esse fato é importante atentar para o acometimento das raças predispostas, porém, não isentando outras raças de em algum momento de a vida desenvolver a doença.

A etiologia do linfoma multicêntrico ainda é incerta, apesar de ter sido associada à exposição a agentes químicos e até aberrações cromossômicas (DALECK E DENARDI, 2016), no cão do presente relato não foi possível associar a etiologia da doença a algum fator ambiental ou alteração em cromossomos.

De acordo com os sinais clínicos como caquexia, apatia, alterações

ultrassonográficas em baço e envolvimento generalizado dos linfonodos, os dados fornecidos pela OMS em 1980 citados nesse trabalho indicam que o animal se encontra em estágio Vb da doença. Levando em consideração o que disse Daleck e De Nardi (2016) e Barger (2010), o animal apresentou além das alterações citadas, anemia regenerativa e poiquilocitose por codócitos, sugerindo envolvimento da medula óssea, que no presente relato não foi confirmada, pois um exame de punção da medula (mielograma) seria necessário para essa conclusão.

O aumento de linfonodos chamado de linfadenomegalia é uma alteração clássica da doença, sendo um dos principais sinais clínicos evidenciados. É possível que apenas algum dos linfonodos tenha aumento, como também haja a linfadenomegalia generalizada, podendo ser indolor ou não. No presente caso, o animal apresentou linfadenomegalia generalizada indolor principalmente nos linfonodos mandibulares, tornando assim dificultosa a ingestão de alimentos, que pode ter levado ao quadro de emagrecimento do animal.

Algumas das síndromes paraneoplásicas relacionadas ao linfoma são alterações hematológicas como anemia normocítica normocrômica não regenerativa, anemia hemolítica e trombocitopenia por não haver capacidade das células de supressão contra doenças autoimunes (PROENÇA, 2009). Algumas alterações significativas foram citadas como presença de eritroblastos, Corpúsculos de Howell Jolly, poiquilocitose por codócitos e trombocitose correlacionando a supressão da medula com anemia regenerativa (LABORATÓRIO DIAGNOVET, 2018), indicando uma boa resposta ao tratamento. O uso de Vincristina e corticoides também pode causar o aparecimento de Corpúsculos de Howell Jolly (LABORATÓRIO VETLAB, 2013).

A hipercalcemia é uma das síndromes paraneoplásicas mais relatadas em casos de linfoma multicêntrico. Essa alteração é vista em exames bioquímicos através do cálcio ionizado (OLIVEIRA, 2019). Foi relatado pela proprietária que o animal apresentava incontinência urinária nas semanas em que a maior dosagem de Prednisona era administrada, mas não foram encontradas informações na literatura que relacione a condição clínica com a medicação. Porém, a hipercalcemia atua a nível renal diminuindo a concentração de urina tendo como sinal clínico a poliúria que pode causar a incontinência urinária (SCHENCK et al., 2012), o que pode ser um grande indicativo do animal ter desenvolvido a síndrome

paraneoplásica. No entanto, no presente relato não foram solicitados exames para avaliação dessa condição.

No presente relato, foram feitas duas projeções de raio-x para identificar presença de metástase. De acordo com Morrison e Jakovljevic (2002), exames radiográficos podem ajudar a determinar o estágio clínico da doença, presença de metástases, tamanho do tumor primário, além da progressão da doença. Alguns radiologistas afirmam que são necessárias apenas duas projeções, porém, algumas vezes são necessárias três projeções sendo elas VD, LLD e LLE para melhor visualização dos pulmões (HORA, 2012). Além das imagens radiográficas, foi feito o exame de ultrassonografia mostrando alterações em baço como a esplenomegalia, proveniente de uma infiltração neoplásica, fato esse descrito por Cardoso et al. (2004).

De acordo com Withrow e Macewen's (2007), 60% a 80% dos linfomas são de imunofenotipagem tipo B; 10% a 38% de células T e 22% de células B e T., No entanto, não foi possível especificar o tipo do linfoma, pois o exame de imunofenotipagem não foi realizado.

O animal foi submetido a um tratamento intensivo demonstrando resultados positivos de acordo com a melhora de seu estado clínico e os exames realizados durante as 19 semanas, confirmando o que disse Daleck e De Nardi (2016). Deve-se prezar o diagnóstico precoce para que o tratamento seja instaurado e o animal não tenha uma piora significativa e vá a óbito em pouco tempo após a manifestação da doença.

5 CONCLUSÃO

O cão do presente relato faz parte da raça Boxer corroborando com a literatura que indica que essa raça é predisposta ao linfoma multicêntrico. Os sinais clínicos, assim como as alterações fisiológicas demonstram alterações que o linfoma pode causar no organismo do animal, indo além do acometimento dos linfonodos propriamente ditos, podendo afetar outros órgãos através de infiltração neoplásica causando grandes danos à saúde do animal se não diagnosticado e tratado precocemente.

No presente relato é possível demonstrar que o diagnóstico precoce é de fato necessário e importante e o tratamento através do protocolo CHOP para a doença tem sido efetivo como descrito na literatura.

REFERÊNCIAS

- BARGER, Anne M. Erythrocyte Morphology. In: WEISS Douglas J. & WARDROP K. Jane. **Shalm's Veterinary Hematology**. 6.ed. Wiley-Blackwell, 2010. cap.23, p.144-151.
- BARGER, Anne M; MACNEILL, Amy L. **Clinical Pathology and Laboratory Techniques for Veterinary Technicians**. 1.ed. Wiley-Blackwell, 2015.
- BERALDO, Mariana Ramos Andrade; VARZIM, Fernanda L. S. B; PULZ, Lídia Hildebrand. Linfoma multicêntrico canino: uma sinopse sobre os aspectos clinicopatológicos e alterações laboratoriais. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n. 2, 2020. Doi 10.36440/recmvz. v18i2.38066
- CARDOSO, M.J.L et al. Sinais Clínicos do Linfoma Canino. **Veterinary Science**, São Paulo, v.9, n. 2, 2004. p. 19-24. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/4059>. Acesso em: 29 set. 2021.
- COELHO, Elizeu Neto et al. Linfócitos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, São Paulo, v.7, n.12, 2009. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/pdreYxXtGoJpwXE_2013-6-21-11-48-21.pdf. Acesso em: 28 set. 2021.
- DALECK, Carlos Roberto; NARDI, Andriago Barboza de. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- DICKINSON, Ryan M; Canine lymphosarcoma: Overcoming diagnostic obstacles and introduction to the latest diagnostic techniques. **The Canadian veterinary journal**. v.49, n.3, 2008. Doi 10.4141/cjas69-041
- ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2004.
- GONZÁLEZ, Félix H. Diaz; SILVA, Sérgio Seroni da. **Patologia Clínica Veterinária: Texto Introdutório**. Rio Grande do Sul, 2008. 342 p. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/livros/Analises_Clinicas_Vet.pdf. Acesso em: 17 set. 2021.

HARVEY, John W. **Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas**. Missouri: Elsevier Saunders, 2012.

HORA, Aline Medeiros da. **Diagnóstico por Imagem na Oncologia Veterinária – Revisão de Literatura e Relato de Caso**. Preceptora: Profª Carmem L. B. Godoy. 2012. p.39. Trabalho de Conclusão de Curso – Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2012.

HOSOYA, Kenji et al. Comparison of COAP and UW-19 Protocols for Dogs with Multicentric Lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.6, p. 1355-1363, novembro, 2007. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01959.x>. Acesso em: 12 out. 2021.

JERICÓ, Márcia Marques; NETO, João Pedro de Andrade; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

KLOPFLEISCH, Robert. **Veterinary Oncology**. Switzerland: Springer, 2016.

LABORATÓRIO DIAGNOVET (Mato Grosso do Sul). **Interpretações Clínicas das Alterações Morfológicas de Hemácias nos Animais Domésticos**. 2018. Disponível em: https://www.diagno.vet.br/avada_faq/interpretacoes-clinicas-das-alteracoes-morfologicas-de-hemacias-nos-animais-domesticos/. Acesso em: 12 nov. 2021.

LABORATÓRIO VETLAB (Rio de Janeiro). **Manual de Exames**. 2013. Disponível em: <http://www.vetlaboratorio.com.br/vetlab.php?mID=36&iID=42&bid=242#:~:text=CORP%C3%9ASCULOS%20DE%20HOWELL%20JOLLY%20Corp%C3%BAsculo,treatmento%20com%20vincristina%20e%20glicocortic%C3%B3ides>. Acesso em: 13 nov. 2021.

LOPES, Sonia Terezinha dos Anjos; BIONDO, Alexander Welker; SANTOS, Andrea Pires dos. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**. Santa Maria, 2007. Disponível em: <https://www.bibliotecaagptea.org.br/zootecnia/sanidade/livros/MANUAL%20DE%20PATOLOGIA%20CLINICA%20VETERINARIA.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2021.

MINAS GERAIS. Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Minas

Gerai. (Org.) **Caderno Técnico de Veterinária e Zootecnia: Oncologia em pequenos animais**. 70.ed. Belo Horizonte: Fepmvz, 2013.

MORRIS, Joanna; DOBSON, Jane. **Small Animal Oncology**. Londres: Blackwell Science Ltd, 2001.

MORRISON, Wallace B. **Cancer In Dogs and Cats Medical and Surgical Management**. Jackson: Teton NewMedia, 2002.

NELSON, Richard W; COUTO, C. Guillermo. **Small Animal Internal Medicine**. Missouri: 2020.

OLIVEIRA, Fernanda Marques de. **Linfoma Multicêntrico em Cão – Relato de Caso**. Orientador: Prof^a Rosane G. da Silva. 2019. p.46. Trabalho de Conclusão de Curso – Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Catarina, 2019.

OWEN, L. N. Classification of Tumours in Domestic Animals. **World Health Organization Mondiale de La Santé**, Geneva, 1. ed., p.52, 1980. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68618>. Acesso em: 12 out. 2021.

PECEGO, Ricardo Guimarães. **Linfoma Canino: Classificação Histopatológica, Imunofenotipagem e Expressão de p53**. Orientador: Prof^o Dr. Adilson D. Damasceno. 2012. p.55. Dissertação de Mestrado – Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás, 2012.

PROENÇA, Ana Rita G. dos Santos. **Linfoma Maligno Multicêntrico Canino**. Orientador: Dra. Sofia M. R. B. Mouro. 2009. p.115. Dissertação de Mestrado – Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, 2009.

REBAR, Alan H. et al. **A Guide to Hematology in Dogs and Cats**. Jackson: Teton NewMedia, 2001.

RODAK, Bernadette F; CARR, Jacqueline H. **Clinical Hematology Atlas**. Missouri: Saunders, 2013.

SCHENCK, P. A., CHEW, D. J., NAGODE, L. A., & ROSOL, T. J. Cap. 6 - Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. In S. P. DiBartola (Ed.), **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 4ed. p. 120-194. St. Louis: W.B. Saunders, 2012.

THRALL, Mary Anna et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São

Paulo: Roca, 2015.

WITHROW, Stephen J; VAIL, David MacEwen's. **Small Animal Clinical Oncology**.
Missouri: Saunders, 2007.

ANEXO A – HEMOGRAMA REALIZADO NO DIA 18 DE JUNHO DE 2021.

HEMOGRAMA

Material...: SANGUE TOTAL EM E.D.T.A

Metodologia: Automação e manual

Equipamento: VET MEN - 6550 NIHON KODEN

ERITROGRAMA

Eritrócitos.....	4,51	milhões/mm ³
Hemoglobina.....	9,3	g/dL
Hematócrito.....	28	%
V.C.M.....	62	fL
H.C.M.....	21	pg
C.H.C.M.....	33	%
Proteínas Totais.....	7,4	g/dL
Eritroblastos.....	0	

Canino acima de 5 anos

Valores de referência

5,0 a 8,0 milhões/mm ³
12 a 18 g/dL
37 a 54 %
60 a 77 fL
22 - 27 pg
31 a 36 %
5,5 a 7,7 g/dL
0/100 Leucócitos

LEUCOGRAMA

	Relativo	Absoluto	Valores de referência
Leucócitos.....		6.900/mm ³	6.000 - 15.000 /mm ³
Mielócitos.....	0%	0/mm ³	0 /mm ³
Metamielócitos.....	0%	0/mm ³	0 /mm ³
Bastonetes.....	0%	0/mm ³	0 a 300 /mm ³
Segmentados.....	80%	5.520/mm ³	300 a 11.800 /mm ³
Linfócitos Típicos.....	17%	1.173/mm ³	1.500 a 5.000 /mm ³
Linfócitos Atípicos.....	0%	0/mm ³	0 /mm ³
Monócitos.....	1%	69/mm ³	0 a 800 /mm ³
Eosinófilos.....	2%	138/mm ³	120 a 750 /mm ³
Basófilos.....	0%	0/mm ³	Raros /mm ³
Outros.....	?	0 /mm ³	0 /mm ³

Observação Série Branca:

Morfologia celular normal.

PLAQUETAS

Contagem..... 232.000/mm³

Valores de referência

200.000 - 500.000 /mm³

Observações plaquetárias:

Discretas macroplaquetas.

ANEXO B – EXAMES DE BIOQUÍMICA SÉRICA REALIZADOS NO DIA 18 DE JUNHO DE 2021.

CREATININA

Material...: SORO SANGUÍNEO.

Metodologia: Cinética de dois pontos (tempo fixo).

Equipamento: LABMAX PLENNO.

Resultado..... **0,74** mg/dL **Valor de referência**
0,60 a 1,80 mg/dL

Observação.....

Interpretação..... Novos valores de referência segundo International Renal Interest Society (IRIS) 2019.

Nota..... Estadiamento da Doença Renal Crônica pela creatinina sérica segundo escala IRIS, 2019.

Estágio I: caninos (<1,4mg/dl)	felinos (<1,6mg/dl)
Estágio II: caninos (1,4 a 2,0mg/dl)	felinos (1,6 a 2,8mg/dl)
Estágio III: caninos (2,1 a 5,0mg/dl)	felinos (2,9 a 5,0mg/dl)
Estágio IV: caninos (>5,0mg/dl)	felinos (> 5,0mg/dl)

UREIA

Resultado.....: **22** mg/dL **Valor de referência**
10 a 54 mg/dL

Método: Urease GluDH-UV

Amostra: Soro

Observação:

FOSFATASE ALCALINA

Resultado.....: **143** U.I./L **Valor de referência**
10 a 156 U.I./L

Método: Cinético/DGKC

Amostra: Soro

Observação:

TGP (ALT)

Resultado.....: **36** U.I./L **Valor de referência**
10 a 88 U.I./L

Método: Cinético

Amostra: Soro