

LINFOMA CUTÂNEO EPITELIOTRÓPICO EM CÃO DA RAÇA GOLDEN RETRIEVER
CUTANEOUS EPITHELIOTROPIC LYMPHOMA IN A GOLDEN RETRIEVER DOG**Thamyris Pereira Silva¹, Grazyella de Oliveira Filomeno¹, Camila Silva Lenza²**¹ Alunas do Curso de Medicina Veterinária² Professora do Curso de Medicina Veterinária**RESUMO**

O linfoma é a neoplasia linfoproliferativa mais comum que afeta aproximadamente 1% dos animais idosos, não tendo predileção conforme o sexo. É possível classificá-lo de acordo com a OMS como epiteliotrópico ou não epiteliotrópico, sendo caracterizado pela proliferação de linfócitos T e B, respectivamente. Os sinais clínicos comumente mais observados são hiporexia, apatia, anorexia e anemia, podendo variar conforme o estado do animal. O diagnóstico é feito através da anamnese e exames complementares, como, histopatológico e imunohistoquímica, sendo o antígeno marcador para linfoma cutâneo epiteliotrópico o CD3. Foi utilizado para o tratamento, o protocolo quimioterápico LOPH, que faz a associação de quatro fármacos, apresentando três etapas: a indução, manutenção e reindução da remissão ou terapia de resgate, na qual foram feitas quatro sessões de quimioterapia. A excisão cirúrgica é indicada pelo Médico Veterinário apenas se for relevante para o caso. O presente trabalho irá relatar o percurso do Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico (LCE), o tratamento, protocolo quimioterápico utilizado neste caso e o prognóstico do animal.

Palavras-Chave: Linfomas; diagnóstico; quimioterapia; protocolo; células T.**ABSTRACT**

Lymphoma is the most common lymphoproliferative neoplasm that affects approximately 1% of elderly animals, with no predilection according to sex. It is possible to classify it according to the WHO as epitheliotropic or non-epitheliotropic, being characterized by the proliferation of T and B lymphocytes, respectively. The most commonly observed clinical signs are hyporexia, apathy, anorexia and anemia, which may vary according to the state of the animal. The diagnosis is made through anamnesis and complementary tests, such as histopathology and immunohistochemistry, with CD3 being the marker antigen for epitheliotropic cutaneous lymphoma. The LOPH chemotherapy protocol was used for treatment, which combines four drugs, with three stages: induction, maintenance and reinduction of remission or rescue therapy, in which four chemotherapy sessions were performed. Surgical excision is indicated by the Veterinarian only if it is relevant to the case. The present work will report the course of Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma (CEL), the treatment, chemotherapy protocol used in this case and the prognosis of the animal.

Keywords: Lymphomas; diagnosis; chemotherapy; protocol; T cells.Contato: thamyrispsilva@gmail.com; go.grazyoliveira@gmail.com; camila.lenza@unidesc.edu.br**INTRODUÇÃO**

Segundo Perez, Ruiz e Rodriguez (2017) o linfoma cutâneo (LC) é uma doença que se descreve pela multiplicação de linfócitos incomuns na pele e de acordo com Hendrick, (2017) o Linfoma cutâneo (LC) de pele é raro em quase todas as espécies, sendo mais comum em cães e gatos. Daleck e Nardi (2016) informa que o LC compromete animais com média de idade de 6 a 7 anos, embora já tenha informações em animais mais jovens e que não há, entretanto, predisposição conforme o sexo, seguindo as raças mais comprometidas

pelo linfoma são: Boxer, Basset Hound, São Bernardo, Golden Retriever, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Bulldog, sendo os menos comprometidos o Dachshund e o Lulu da Pomerânia.

O animal pode apresentar lesões localizadas, generalizadas ou multifocais (NORTH, BANKS, VAIL et al., 2013). Semolin (2017) e Mazaro (2022) exemplifica que o LC pode ser dividido em epiteliotrópico, com linhagem imunofenotípica T (linfócitos T) ou não epiteliotrópico, com linhagem imunofenotípica B (linfócitos B).

O linfoma cutâneo epiteliotrópico (LCE) chamado também de linfoma cutâneo de células T é caracterizado por infiltração de linfócitos T neoplásicos na epiderme e estruturas anexas (FONTAINE et al., 2009; 2010; HENDRICK, 2016; MILLER et al., 2013). Esta neoplasia acomete os órgãos linfoides: baço, fígado, medula óssea e linfonodos, ou seja, órgãos em que as células predominantes são os linfócitos, responsáveis pela resposta imunológica e produção de anticorpos (MOREIRA, 2018).

Os sinais clínicos podem ser diversos dependendo da extensão da doença, geralmente o animal apresenta hiporexia, apatia e anorexia, além das manifestações clínicas descritas por Cápua et al. (2011) e Cardoso et al. (2004) que são, linfadenomegalia, anemia normocítica normocrômica, leucocitose, neutrofilia, hipercalcemia e hiperglobulinemia.

A Imunohistoquímica (IHC) pode ser feita como exame complementar, proporcionando um melhor esclarecimento do quadro do paciente devido sua capacidade de identificar marcadores referentes do comportamento biológico de neoplasias. (ARENALES, BASSO e CALDERÓN, 2014).

Nos casos em que os animais apresentam sinais clínicos, estes são bastante inespecíficos, tais como inapetência, anorexia, letargia, vômitos, diarreia, ascite, dispneia, polidipsia/poliúria (particularmente evidente em animais com hipercalcemia), e febre. Os cães com linfoma das células T têm maior probabilidade de apresentar sinais sistêmicos. Se existir envolvimento da medula óssea, alterações hematológicas como neutropenia, trombocitopenia, hemorragia ou anemia podem ser evidenciadas. Turek, Paoloni e Argyle (2008).

Fontaine et al. (2009) relata que para clínicos e oncologistas com mais experiência na área, lesões cutâneas ainda em fase inicial, já levantam suspeita de linfoma cutâneo. Entretanto para o diagnóstico citológico, deve ser feita punção aspirativa por agulha fina

dos nódulos ou placas cutâneas, para a obtenção de material que irá ser analisado, sendo possível visualizar células redondas indicativas de tumor hematopoiético. Já para o diagnóstico, necessita de análise histopatológica do material colhido através de biópsia de lesão representativa, que irá caracterizar o epiteliotropismo das células tumorais (FONTAINE, HEIMANN e DAY, 2010).

Devido ao comportamento biológico variável das neoplasias, são necessários fatores que auxiliem na complementação da avaliação do prognóstico e conseqüentemente um tratamento adequado (DUARTE, 2013). A imunofenotipagem identifica um grupo seletivo dessas glicoproteínas, para isso, são utilizados dois tipos de anticorpos: o anti-CD3 e o anti-CD79a. O CD3 está associado ao receptor de células T, a demonstração do antígeno CD3 em linfócitos malignos identifica o linfoma como de origem T. Assim, o CD79 se caracteriza por estar associado ao receptor de célula B. (Moura et al, 2001).

Segundo Fontaine et al. (2009) o tratamento do linfoma irá variar de acordo com cada caso, a radioterapia pode ser mais considerada para tumores localizados, já Risbon et al. (2006) informa que terapias cutâneas locais como excisão cirúrgica são adequadas para estágios mais baixos ou estágios menos agressivos da doença, no entanto, a quimioterapia sistêmica é justificada com doença em estágio avançado. Brown et al. (2017) informa ainda que radiografias torácicas são revisadas em busca de evidências de aumento dos linfonodos intratorácicos (linfonodos esternais, mediastinais e traqueobrônquicos), alterações do padrão pulmonar ou qualquer outra anormalidade.

A quimioterapia antineoplásica é fundamentada em três etapas: indução, manutenção e reindução da remissão ou terapia de resgate. Na fase de indução, cujo objetivo é alcançar a remissão do quadro clínico (VAIL, 2008), as doses são maiores e o intervalo entre as sessões é mais curta (DALEK, 2009). Após a remissão, durante a fase de manutenção, as doses usadas são menores e o intervalo entre as sessões é maior. O objetivo nessa fase é manter a remissão clínica da doença (DALEK, 2009; VAIL, 2008). A terapia de resgate é uma tentativa de obter nova remissão com um curso agressivo de quimioterapia (DALEK, 2009).

Segundo Daleck e De Nardi (2016) existem diversos protocolos disponíveis para o tratamento dos linfomas em cães e gatos, dentre eles o COP (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) que é um dos mais antigos e serve como base para outros protocolos, sendo indicado para linfomas de baixo grau ou em casos onde o uso da doxorrubicina deve ser evitado, como em animais com cardiopatias severas, e, ainda de acordo com Daleck e De

Nardi (2016) o protocolo COAP é adicionado o uso da citarabina durante a fase de indução, sua indicação é para linfomas que comprometem o sistema nervoso.

O protocolo CHOP (associação de Doxorrubicina com Ciclofosfamida-vincristina-Prednisona) promove tempo em remissão e de sobrevida mais longos, entre 1 a 2 anos, sendo protocolo quimioterápico de eleição para cães com linfoma (DALECK e DE NARDI, 2016), e, segundo Chun (2009) é considerado para uma grande parte dos oncologistas veterinários, como quimioterapia padrão para o tratamento de linfoma canino, se tratando de um protocolo intenso e curto, com duração de 19 semanas.

Outro protocolo usado em casos de linfoma é o de Madison-Wisconsin, que faz a associação dos fármacos L-asparaginase, Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida e Doxorrubicina, possui tempo longo de remissão e sobrevivência para cães com linfoma, apesar de ser observado toxicidade hematológica em neutrófilos e plaquetas (MORRISON, 2004).

O LOPH (Vincristina, Doxorrubicina, Lomustina e Prednisona) é um protocolo intensivo que pode excluir a fase de manutenção (HORTA et al., 2020). Esse protocolo foi criado com base em informações que apontam a lomustina como a melhor opção para a fase de indução, sendo mais eficaz do que para a fase de resgate (SILVA, 2022). O quimioterápico a base de lomustina é considerado eficaz, proporcionando, em 80% dos casos um período de remissão de três a seis meses, sendo observado neutropenia como principal alteração laboratorial associando ou não o quimioterápico com outro fármaco (DUARTE, 2013).

A prednisona é um glicocorticóide que apresenta atividade antitumoral contra linfoma, é incorporada em protocolos quimioterápicos atuando em receptores celulares específicos e em células sensíveis causando cisão do DNA, fazendo assim, a inibição celular, entretanto, pode manifestar efeitos adversos como, poliúria, polifagia, polidipsia, hepatomegalia, alopecia, entre outros, sendo necessário monitoramento do animal, pois pode ocasionar distúrbios eletrolíticos, que é a retenção de sódio e perda de potássio, também osteoporose, pancreatite e úlceras gastrointestinais (SABA, THAMM e VAIL, 2007; CHUN, 2009).

A vincristina é um antineoplásico alcalóide da vinca, é administrado por via intravenosa, e considerado um fármaco bem tolerado e pode causar mielossupressão significativa, bem como toxicidade gastrointestinal, podendo causar também dano tecidual após o extravasamento (CHUN, 2009). Segundo Daleck e De Nardi (2016) a vincristina age

inibindo a associação dos microtúbulos através da ligação das subunidades, esse quimioterápico entra na célula por meio do mecanismo de divisão passiva e após sua administração, passa por metabolização hepática e é excretada pela bile, contudo, possui efeito neurotóxico resultando em neuropatia periférica, parestesia, déficit proprioceptivo, íleo adinâmico e constipação intestinal.

A doxorrubicina é um agente quimioterápico, podendo ser único ou associado com outro fármaco potencializando seu efeito contra neoplasias, sua distribuição nos tecidos (fígado, baço, rim, pulmão, coração) tem forma rápida e não atravessa a barreira hematoencefálica, é tóxico e envolve alterações hematológicas, gastrintestinais, cardiocirculatórias, dermatológicas e renais, ocasionando em leucopenia, anemia e trombocitopenia, além disso, diminuição da função sistólica, náuseas, êmese, diarreia, colite, anorexia e anorexia (DALECK e DE NARDI, 2016).

A lomustina é um agente alquilante que atua por ligação covalente de grupos alquil de moléculas de DNA, o que resulta em intermediários reativos e danos ao DNA devido a quebras de fita dupla (BROWN et al., 2017). Em cães, a lomustina tem sido usada tanto como agente único quanto em protocolos de múltiplos fármacos para o tratamento de mastocitomas, tumores cerebrais, linfomas epiteliotrópicos e não epiteliotrópicos (DUTELLE et al., 2012).

Belo (2012) afirma que apesar da maioria dos animais submetidos a quimioterapia tolerar bem os tratamentos, um pequeno número pode sofrer de efeitos gastrointestinais secundários, como náusea, vômito, diarreia, inapetência e anorexia. Segundo Roque et al. (2021) outro sintoma que pode ser comum é a falta de apetite, diante disso, Belo (2012) complementa que pode ser oferecido a estes animais alimentos altamente palatáveis, recorrer a estimulantes do apetite ou antieméticos.

Estudos apontam que o prognóstico de animais com LCE é considerado ruim, porém, apesar de raro, há animais que tiveram uma sobrevida maior que dois anos, dependendo da apresentação clínica, estágio, ausência ou presença de sinais sistêmicos e do imunofenótipo. Animais com lesões mucocutâneas geralmente podem apresentar uma sobrevida mais alta, já animais com nódulos cutâneos, apresentam um progn7óstico mais reservado (Rook e Ikeuchi et al., 2018). Máximo (2021) ainda afirma que o curso da doença costuma ser muito agressivo, de difícil controle e prognóstico desfavorável.

RELATO DE CASO

O caso é de um canino macho, 13 anos de idade, da raça Golden Retriever, apresentando lesões de pele ulcerativas, algumas hemorrágicas e com crostas na região inguinal, pescoço, tórax, boca, dorso e ânus. Demonstrando aumento dos linfonodos inguinais, poplíteos e submandibular.



Figura 01 e 02: animal apresentando lesões de pele ulcerativas em região do pescoço e boca.

Fonte: arquivo pessoal.

Segundo a tutora, o paciente já havia sido atendido em outra clínica há dois anos atrás, onde foi administrado prednisona e prescrito uso tópico com shampoo hipoalergênico onde levantou-se apenas a suspeita de problemas de pele. Porém o mesmo não apresentou melhora e após esse período as lesões apresentaram piora, aumentando o número de lesões e a gravidade das mesmas.

Durante a consulta, foi solicitado ecocardiograma, radiografia de tórax, ultrassom abdominal e exame de sangue, tais como hemograma, bioquímicos sendo transaminase glutâmica pirúvica (TGP), Creatinina, Fosfatase Alcalina (F.A) e ureia. Após o resultado, foi indicado a realização de biópsias excisionais para exame histopatológico.

No exame histopatológico foi analisado o fragmento do dorso com lesão de aproximadamente 5 cm de diâmetro e de um nódulo do membro pélvico esquerdo com lesão de 4 cm de diâmetro com o resultado apenas sugestivo de linfoma cutâneo.

O paciente foi encaminhado ao setor de Oncologia, e a partir do resultado do histopatológico foi solicitado a imunistoquímica para diagnóstico definitivo.

Logo após o resultado confirmado de linfoma cutâneo epiteliotrópico de imunofenótipo T/NK iniciou-se o protocolo quimioterápico LOPH (Lomustina, Vincristina (oncovin), Prednisona e Doxorubicina). Foram realizadas 3 sessões com intervalo de 21 dias de lomustina por via oral na dose de 90 mg/m² e foi prescrito a utilização de prednisona na dose de 0,5 mg/kg, uma vez ao dia, durante 21 dias consecutivos.

Durante esse período foi feito o acompanhamento com exames de sangue que demonstraram redução dos valores de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, e aumento da fosfatase alcalina, alterações estas que permaneceram ao longo de todo tratamento. Além destas alterações, o paciente apresentou falta de apetite, diarreia, vômito e apatia.

Na primeira sessão foi prescrito cobavital® dois comprimidos a cada 12 horas, sendo 20 minutos antes das refeições, floratil® 200mg, 1 cápsula uma vez ao dia, durante uma semana, omeprazol na dose de 1mg/kg a cada 12 horas durante 5 dias e ondansetrona 0,54 mg/kg, a cada 12 horas durante 3 dias consecutivos.

Na segunda sessão os bioquímicos apresentaram apenas aumento da Alanina Aminotransferase (ALT) e da Fosfatase Alcalina (F.A), o paciente continuou utilizando os mesmos medicamentos para minimizar os enjoos, diarreia, falta de apetite e apatia.

Na terceira sessão o paciente continuou com todos os sintomas já mencionados e continuou fazendo uso das medicações já descritas, sendo substituído apenas a medicação

ondansetrona pelo maropitant 3,2mg/kg a cada 24 horas durante 3 dias consecutivos.

Na quarta sessão foi realizada a administração de o sulfato de vincristina na dose de 0,7 mg/m² e doxorrubicina na dose de 37 mg/m² por via endovenosa. O hemograma e bioquímico apresentou padrões dentro do normal, porém logo após a aplicação o paciente apresentou piora no quadro e continuou fazendo uso das medicações já descritas para minimizar os efeitos.

As lesões apresentavam melhora 3 dias após a aplicação de cada sessão de quimioterapia, porém as lesões retornavam com aumento e algumas com fístulas, além de surgirem novas lesões.

Uma semana após a quarta sessão de quimioterapia, e quatro meses após o diagnóstico da doença, o paciente chegou à clínica apresentando dispneia, com histórico de hiporexia, queixa de piora das lesões. Devido ao seu quadro clínico, foi realizado o procedimento de eutanásia.

DISCUSSÃO

A idade média de acometimento de linfoma cutâneo (LC) em cães de acordo com Hendrick (2017) é de 10 anos, sendo as raças mais predispostas Cocker Spaniels Ingleses, Bulldogs, Boxers, Terriers escoceses e Golden Retrievers, o caso relatado trata-se de um Golden Retriever de 13 anos que apresentava também dermatite crônica, junções mucocutâneas, mucosa oral afetadas, além de úlceras na pele, hemorrágica, crostas na região inguinal, pescoço, tórax, boca, dorso e ânus, aumento dos linfonodos inguinais, poplíteos e submandibular assim como Fontaine, Heimann e Day (2010) descreve os sinais clínicos.

Anteriormente ao início do tratamento e diagnóstico definitivo da doença, apenas levantou-se a suspeita de problemas de pele sem exames complementares, Garnica et. al., (2020) cita que a predição da resposta terapêutica baseada apenas nos sinais clínicos e na mensuração do linfonodo pode resultar em diagnóstico errôneo da resposta completa, corroborando a necessidade de mais marcadores quantitativos para auxiliar na avaliação da resposta terapêutica e melhorar o tratamento do linfoma canino.

Alguns exames podem ser solicitados inicialmente quando levantado a suspeita de Linfoma cutâneo, conforme Araújo et al. (2017) dados clínicos e exames adicionais como hemograma, radiografias e ultrassom são importantes para determinar se há linfoma

reagente e detectar precocemente possíveis metástases. Assim como Palumbo et al. (2015) também relata, que a radiografia torácica e ultrassonografia abdominal é capaz de descartar a metástase. Em outras palavras Bueno et al. (2016) complementa que uso de métodos de imagem é essencial em algumas apresentações clínicas do linfoma para a completa avaliação da extensão da doença, contribuindo para o estadiamento clínico.

Com o diagnóstico de linfoma cutâneo epiteliotrópico, iniciou-se o tratamento quimioterápico com o protocolo LOPH, Paula et al. (2018) ressaltam que o tipo de tratamento irá depender do estadiamento tumoral. O protocolo em questão consiste na associação dos fármacos Lomustina, Vincristina (oncovin), Prednisona e Doxorubicina, o uso do protocolo LOPH é recomendado em casos de linfomas multicêntricos devido a taxa de eficácia, pois, protocolos menos agressivos, apesar de apresentar boa resposta de indução, apresenta também recidivas mais rápidas (HORTA et al., 2020; CALAZANS, DALECK e DE NARDI, 2009).

O tratamento foi feito com acompanhamento de exame de sangue, onde constou diminuição dos eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, indicando anemia, que, segundo Vail e Young (2007) é a alteração hematológica mais comum em pacientes com LC. Gonçalves et al. (2021) aponta que o sistema gastrointestinal tem maior probabilidade de adquirir toxicidades mais severas, seguindo de náuseas, diarreia, vômito e anorexia, consentindo com o caso relatado, foram prescritos cobavital®, floratil®, omeprazol e ondansetrona, após a primeira sessão de quimioterapia. Souza (2020) informa que a leucocitose pode estar presente e estar relacionada com processos imunomediados e infecções secundárias, no entanto não houve essas alterações no hemograma.

Foram relatados na segunda sessão de quimioterapia, alterações no bioquímico (ALT e FA), Cardoso et al. (2004) aponta que esse aumento pode estar relacionado com o envolvimento hepático, causando proliferação de células neoplásicas no fígado, podendo apresentar aumento também na GGT (Gama Glutamil Transferase) e BT (Bilirrubina Total), além do mais, os sinais clínicos permaneceram na terceira sessão, no qual manteve-se o uso dos medicamentos, alterando somente a ondansetrona pelo cerenia, que apresenta eficácia na prevenção ou redução da êmese (VAIL et al., 2007).

Foi feita a utilização de vincristina (IV) e doxorubicina (IV) na quarta sessão. Exames de sangue apresentaram-se com valores normais, seguido de uma piora no quadro uma semana depois da aplicação, sempre havendo recidiva das lesões, segundo Santos (2017) o prognóstico desta doença varia de reservado a desfavorável, tornando importante o

diagnóstico e tratamento precoce para uma melhor eficácia e qualidade de vida para o animal.

Santana, Rigueira e Dutra (2010) relata que existem alguns métodos de sacrifício do animal, sendo a distanásia que é a morte lenta, com muita dor, sofrimento, não respeitando a dignidade do morrente. A ortotanásia, que tem por objetivo simplesmente de preservar o direito de morrer com dignidade, sem adiamento da morte ou prolongamento da vida, preservando o paciente de dor física e/ou psicológica (KOCÁCS, 2014). E a Eutanásia que foi o método utilizado, onde drogas anestésicas ocasionaram a perda indolor da consciência seguida de parada cardiorrespiratória, sem evidência de dor e/ou agonia. (SOUZA et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo relatar o curso do Linfoma cutâneo epiteliotrópico e o tratamento quimioterápico com a utilização do protocolo LOPH, bem como informar exames complementares e laboratoriais para conclusão de um bom diagnóstico e estadiamento da doença a fim de detectar metástase ou não. O Linfoma cutâneo epiteliotrópico na maior parte desenvolve-se em animais idosos, e após o diagnóstico o ideal é que seja feito o melhor tratamento de acordo com a sintomatologia do paciente.

No presente relato de caso, o cão já idoso apresentava uma progressão rápida da doença e não teve uma recuperação adequada à quimioterapia, e isso fez com que seu quadro clínico se agravasse, sendo decidido pelo tutor juntamente com veterinário que a melhor escolha seria a eutanásia. Conclui-se que o acompanhamento veterinário é importante a fim de diagnóstico precoce de doenças, bem como os exames é de suma importância para chegar ao diagnóstico definitivo e realização do melhor tratamento visando o bem-estar do animal e qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, C. M. T. D. et al. **Epitheliotropic lymphoma with heart and kidney metastasis in a dog: case report**. Paraná: Curitiba, 2017.
- ARENALES, A.; BASSO, K. M.; CALDÉRON, C. **Tumor de mama em cães: marcadores prognósticos e imunohistoquímica (COX-2, E-caderina, Receptores hormonais e Ki-67-revisão de literatura**. PUBVET, Londrina, V. 8, N. 22, Ed. 271, 2014.

- BELO, A. D. B., **Toxicidade associada à quimioterapia. Efeitos secundários dos protocolos quimioterápicos utilizados no hospital veterinário das Laranjeiras.** Évora, 2012.
- DUTELLE, A. L., **Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma.** Journal of Feline Medicine and Surgery, 2012.
- BROWN, P. M. et al., **LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma.** Vet Comp Oncol. 2017;1–6.
- BUENO, L. M. C. **Importância do uso do diagnóstico por imagem para avaliação do linfoma em um cão-relato de caso.** rev. investigação. Botucatu, 2016.
- CÁPUA, M. L. B et al. **Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com protocolo de Madison-Wisconsin.** v. 41, n. 7, p. 1245-1251, Santa Maria, 2011.
- CARDOSO, M. J. L. et al., **linfoma canino – achados clínico-patológicos.** Clinical pathologic alterations - canine lymphoma. Archives of Veterinary Science v. 9, n. 2, p. 25-29, 2004.
- CHUN, R., **Lymphoma: Which Chemotherapy Protocol and Why?** Tropical Review. USA, 2009.
- DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos.** 2ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 31-37.
- DALEK, C.R.; CALAZANS, S.G.; NARDI, A.B. Linfomas. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: ROCA, 2009. Cap. 31, p. 482-499.
- DUARTE, A. R. **Resposta do linfoma cutâneo canino à lomustina-achados clínicos, imunohistoquímicos e expressão do MDR-1.** São Paulo: Botucatu, 2013.
- FONTAINE, J., et al. **Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review.** Review Article, 2009.
- FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, M. J., **Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases.** Veterinary Dermatology, 21, 267–275, 2010.
- GARNICA, T. K. **Liquid biopsy based on small extracellular vesicles predicts chemotherapy response of canine multicentric lymphomas.** Scientific reports, São Paulo: Jaboticabal, 2020.
- GONÇALVES, B. S, S et al. **Uso da quimioterapia metronômica com ciclofosfamida no tratamento de um linfoma multicêntrico em cão-Relato de caso.** Rev. 1, n. 01. Rio de Janeiro, 2021.
- HENDRICK, M. J. **Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues.** Marshfield Labs. USA: Pennsylvania, 2017.
- HORTA, R. S. et al. **LHOP: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an area endemic for feline leukemia virus.** Original Article, Belo Horizonte: Minas Gerais, 2020.
- KOVÁCS, M. J. **O caminho da morte com dignidade no século XXI.** Revista bioética, Brasília, v. 22, nº. 01, p. 94-104. 2014.
- MAZARO, R. D., **Aspectos Epidemiológicos, Anatomopatológicos e Moleculares dos linfomas cutâneos em cães.** Rio Grande do Sul: Santa Maria, 2022.

MÁXIMO, L. G., **Apresentação clínica e fatores prognósticos presentes nos cães com linfoma cutâneo atendidos no hospital veterinário “Governador laudo natel” entre 2008-2020: estudo retrospectivo de 80 casos.** Jaboticabal, 2021.

MOREIRA , N. M. **Levantamento epidemiológico e clínico do linfoma em pacientes atendidos no hospital veterinário da Universidade Santo Amaro no ano de 2017.** São Paulo, 2018

MOURA, V. M. B. D et al. **Imunofenotipagem dos linfomas caninos em tecido incluído em parafina.** Rev. educ, v. 4, p. 71-75. São Paulo , 2001.

MORRISON, W. B., **Lymphoma in dogs and cats.** Small Animal Internal Medicine, 2004. p. 63.

NORTH, S.; BANKS, T.; VAIL et al. **Tumors of the haemolymphatic system.** In: **Introduction to small animal Oncology.** 1 ed. London: Saunders, Elsevier, p.225-236. 2013.

PEREZ, V.; RUIZ, R.; RODRIGUEZ, D. **Linfoma de células T-natural killer tipo nasal en la piel: presentación de un caso.** Cuba: Vila Clara, 2017

PALUMBO, M. et al. **Epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma associated with melanoma in a dog: case report .** Botucatu, 2015.

PAULA, L. C. **Linfoma cutâneo canino.** Revista Agroveterinária, Negócios e Tecnologias, Coromandel, v. 3. p. 1. Rio de Janeiro, 2018.

ROOK, K. A. (2019). **Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis.** The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 49(1), 67–81.

RISBON, R. et al. **Resposta do linfoma epiteliotrópico cutâneo canino à lomustina (CCNU): Um estudo retrospectivo de 46 casos (1999-2004).** 2006

ROQUE, B et al. **Linfoma ósseo primário em felino: Relato de caso.** v. 15, n. 9, p. 1. São Paulo: Santos, 2021.

ROOK, K. A. (2019). **Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis.** The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 49(1), 67–81.

SABA, C. F., THAMM, D. H., VAIL, D. M, **Combination Chemotherapy with L-Asparaginase, Lomustine, and Prednisone for Relapsed or Refractory Canine Lymphoma.** J Vet Intern Med, 2007; 21:127–132.

SOUZA, L. C. G. M. **linfoma renal primário bilateral em cão - relato de caso.** Minas Gerais: Uberlândia, 2020.

SANTANA, J. C. B.; RIGUEIRA A. C. M.; DUTRA B. S. **Distanásia: reflexões sobre até quando prolongar a vida em uma Unidade de Terapia Intensiva na percepção dos enfermeiros.** Revista Bioethikos, Minas Gerais, 2010

SANTOS, A. **contribuição ultrassonográfica para diagnóstico de obstrução intestinal por linfoma em felino – relato de caso.** Rio Grande do Sul: Santa Maria, 2017.

SOUZA, M. V. et al. **Levantamento de dados e causas de eutanásia em cães e gatos: avaliação ética-moral.** v. 13 No. 11 p. 150, 2019.

TUREK, M.; SABÁ, C.; PAOLONI, M e Argyle, D. **Canine Lymphoma and Leu-kemia.** In

Decision Making in Small Animal Oncology. Argyle, D.J., Malcom & B.J., Turek, M. Wiley, Oxford, Reino Unido, 978-0-813-82275-4, pp. 171-196, 2008

VAIL, D. M. **Efficacy of injectable maropitant (Cerenia) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients.** USA, 2007.

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

VAIL, D. M. **Neoplasias linfóides.** In: BIRCHRD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders - Clínica de Pequenos Animais. 3ª ed., São Paulo: ROCA, 2008. cap.27, p. 297- 305.