



UNIVERSIDADE  
E D U A R D O  
M O N D L A N E

**FACULDADE DE VETERINÁRIA  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICAS  
CURSO DE LICENCIATURA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**Trabalho de Culminação de Estudos**

**Estudo retrospectivo de neoplasias caninas diagnosticadas na SAP,  
entre 2010 a 2021 e descrição de dois casos clínicos de linfoma  
hepatoesplênico e epiteliotrópico**

**Autor:** Paulo José Massingue

**Supervisor:**

Prof<sup>a</sup> Doutora Otilia Rafael Bata Bambo

**Co-supervisores:**

Prof. Doutor Cláudio João Mourão Laisse

Lic. Paula Zulmira Xerinda

Lic. Bijorca Elisa João Nhanala

**Maputo, Dezembro de 2022**

## **Declaração de honra**

Eu, Paulo José Massingue, declaro por minha honra que o presente trabalho de culminação de estudos cujo tema é “Estudo retrospectivo de neoplasias caninas diagnosticadas na SAP, entre 2010 a 2021 e descrição de dois casos de linfoma hepatoesplênico e epiteliotrópico” é fruto do meu empenho, dedicação, participação no seguimento de todas as fases do estudo, e foi elaborado com base na literatura e metodologia nele descritas, e em nenhuma circunstância foi usado para outro propósito que não seja para a obtenção do grau de Licenciatura em Medicina Veterinária.

Maputo, Dezembro de 2022

---

Paulo José Massingue

## **Dedicatória**

Aos meus pais, António Mondlane (*In memoria*) e Lúcia Macuiane.

Aos meus irmãos, Angélica Massingue e Sérgio Verpone Massingue

A minha avó, Paineta Matsimbe

Aos meus supervisores, Prof<sup>a</sup> Doutora Otília Bambo, Prof. Doutor Cláudio Laisse, Lic. Paula Xerinda e Lic. Bijorca Nhanala

E a mim

## Agradecimentos

À Deus por ter guiado a minha vida e os meus passos em direcção à Medicina Veterinária e pela protecção nos duros e perversos caminhos da vida. “O tempo certo é o tempo de Deus”.

À minha mãe, Lúcia Macuiane e minha avó, Paineta Matsimbe, por nunca medirem os esforços para que eu possa realizar os meus sonhos. Aos meus irmãos, Angélica Massingue e Sérgio Verpone pelo apoio, carinho e amizade. Ao meu primo Luís Massingue e sua esposa Maria Alice Massingue por terem permitido que eu engrenasse na Medicina Veterinária.

Aos meus supervisores, especialmente a Prof<sup>a</sup> Doutora Otilia Bambo que me transmitiu o conhecimento, postura e atitude necessários para ser um bom profissional. Ao Prof. Doutor Cláudio Laisse, Lic. Paula Xerinda e Lic. Bijorca Nhanala por todo apoio, disponibilidade e orientação durante a formação profissional, em especial no desenvolvimento do presente tema.

A toda equipa do HEV, em particular Sr. João Nguenha, Sr. Manuel Cruz, Sr. Albino Panguene; Sra. Ana Paula, Sra. Sandra Neves e Sra. Atália Muthemba e da SAP especialmente Sr. Leonardo Ngoca e Sr. Sércio Huo, pela simpatia, hospitalidade, companheirismo, amizade, cooperação e paciência demonstrados e, por todo o conhecimento teórico-prático transmitido.

Aos meus colegas da FAVET, especialmente Iona Marques, Edsónia Nando, Edson Hartog, Filipe Marrocane, Hilário Matiquite, Arnaldo Quissimuço, Camila Machavane, Inácia Telma, Ernesto Jacinto, Salimo Nhanala, Cristina Nhantumbo, Argentina Mutemba, Rosália Victorino, Nelton Frederico e Frank Johnson pela companhia e partilha dos momentos alegres e tristes e, por tornar os 5 anos de formação, memoráveis.

A todos os professores que tive o prazer de conhecer e poder absorver um pouco dos seus conhecimentos.

Aos meus amigos Francisco Sithoe, Chelton Muchanga e em especial Mauro Mito, e aos seus pais, Henriques Sei e dona Miséria Monjane pelo acolhimento, hospitalidade e apoio incondicional.

A todos que directa ou indirectamente, contribuíram na minha formação académica e em especial para a realização do presente trabalho, o meu

Muito obrigado!

## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico	<b>REAL</b>	<i>Revised European American Lymphoma</i>
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase	<b>rmp</b>	Respirações por minuto
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase	<b>SAP</b>	Secção de Anatomia Patológica
<b>Av.</b>	Avenida	<b>s</b>	Segundo
<b>CCE</b>	Carcinoma das Células Escamosas	<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>CD</b>	Designação de <i>Cluster (Cluster Designation)</i>	<b>SRD</b>	Sem Raça Definida
<b>CHCM</b>	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média	<b>TRC</b>	Tempo de Renchimento Capilar
<b>CHOP</b>	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona	<b>TGI</b>	Trato Gastrointestinal
<b>CID</b>	Coagulação Intravascular Disseminada	<b>TVTC</b>	Tumor Venéreo Transmissível Canino
<b>COP</b>	Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona	<b>UEM</b>	Universidade Eduardo Mondlane
<b>dL</b>	Decilitro	<b>UI/L</b>	Unidade Internacional por Litro
<b>EDTA</b>	Ácido Etileno Diamino Tetra-Acético	<b>VCM</b>	Volume Corpuscular Média
<b>et al</b>	E colaboradores		
<b>FA</b>	Fosfatase Alcalina		
<b>FAVET</b>	Faculdade de Veterinária		
<b>FeLV</b>	Vírus da Leucemia Felina		
<b>FIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Felina		
<b>fL</b>	Fentolitro	<b>%</b>	Porcentagem
<b>g</b>	Gramma	<b>®</b>	Marca Registrada
<b>HCM</b>	Hemoglobina Corpuscular Média	<b>&gt;</b>	Maior
<b>HEV</b>	Hospital Escolar Veterinário	<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana	<b>↑</b>	Aumento
<b>HTLV</b>	Vírus T-Linfotrópico Humano	<b>↓</b>	Diminuição
<b>Ig</b>	Imunoglobulina G		
<b>IL-1</b>	Interleucina-1		
<b>IM</b>	Intramuscular		
<b>IV</b>	Intravenoso		
<b>Kg</b>	Quilogramas		
<b>LC</b>	Linfoma canino		
<b>LNH</b>	Linfoma não-Hodgkin		
<b>MALT</b>	Tecidos Linfóides Associados À Mucosa		
<b>Mg</b>	Miligramma		
<b>MI</b>	Mililitro		
<b>N=</b>	Número de Casos		
<b>NCI-WF</b>	<i>National Cancer Institute–Working Formulation</i>		
<b>NK</b>	<i>Natural Killer</i>		
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde		
<b>PAAF</b>	Punção Aspirativa com Agulha Fina		
<b>PCR</b>	Reacção em Cadeia da Polimerase		
<b>PO</b>	Por Via Oral		
<b>P/min</b>	Pulsões por Minuto		

### Símbolos

<b>%</b>	Porcentagem
<b>®</b>	Marca Registrada
<b>&gt;</b>	Maior
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>↑</b>	Aumento
<b>↓</b>	Diminuição

## Lista de tabela

<b>Tabela 1:</b> Distribuição das neoplasias em cães de acordo com o sistema ou região anatômica.	9
<b>Tabela 2:</b> Formas de apresentação de linfoma hepatoesplênico e epiteliotrópico.....	14
<b>Tabela 3:</b> Classificação morfológica do LC segundo NCI-WF e sistema Kiel modificado.....	15
<b>Tabela 4:</b> Síndromes paraneoplásicas comuns em pacientes com linfoma. ....	16
<b>Tabela 5:</b> Métodos imagiológicos e moleculares utilizados no diagnóstico do linfoma.....	18
<b>Tabela 6:</b> Sistemas de estadiamento do linfoma, segundo a OMS. ....	18
<b>Tabela 7:</b> Diagnóstico diferencial do linfoma segundo a forma de apresentação.....	19
<b>Tabela 8:</b> Características de agentes farmacológicos usados no protocolo único.....	20
<b>Tabela 9:</b> Fármacos utilizados no protocolo combinado. ....	20
<b>Tabela 10:</b> Factores prognósticos do LC. ....	21
<b>Tabela 11:</b> Aspectos comparativos entre o LC e o LNH.....	22
<b>Tabela 12:</b> Prevalência de neoplasias caninas, distribuídas segundo a raça.....	26
<b>Tabela 13:</b> Prevalência de neoplasias mesenquimais e o seu comportamento biológico.....	27
<b>Tabela 14:</b> Prevalência de neoplasias epiteliais e o seu comportamento biológico.....	28
<b>Tabela 15:</b> Prevalência de neoplasias caninas mais diagnosticadas de acordo a faixa etária, sexo e raça.....	30
<b>Tabela 16:</b> Prevalência das neoplasias caninas mais diagnosticadas de acordo com a região e/ou localização anatômica.....	31
<b>Tabela 17:</b> Dados de identificação dos pacientes e as respectivas queixas dos tutores.....	34
<b>Tabela 18:</b> Resultados dos parâmetros fisiológicos obtidos no exame físico.....	34
<b>Tabela 19:</b> Resultados do exame hematológico dos pacientes.....	36
<b>Tabela 20:</b> Resultados do exame bioquímico dos pacientes.....	36
<b>Tabela 21:</b> Tratamento realizado para os dois pacientes.....	37
<b>Tabela 22:</b> Resposta terapêutica.....	37
<b>Tabela 23:</b> Classificação dos linfomas diagnosticados nos dois pacientes.....	42

## Lista de gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Prevalência anual de neoplasias caninas na SAP, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021. ....	24
<b>Gráfico 2:</b> Prevalência das neoplasias caninas distribuídas de acordo com o gênero (N=249). ....	24
<b>Gráfico 3:</b> Prevalência de neoplasias caninas, distribuídas de acordo com a faixa etária (N=249). ....	25
<b>Gráfico 4:</b> Prevalência de neoplasias em cães, distribuída conforme a idade em anos (n=249). ....	25
<b>Gráfico 5:</b> Prevalência de neoplasias caninas segundo a sua localização anatômica (N=273). ....	26
<b>Gráfico 6:</b> Prevalência de neoplasias caninas segundo o comportamento biológico. ....	29
<b>Gráfico 7:</b> Prevalência de neoplasias metastáticas de acordo com órgãos-alvo.....	29

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> P1: Condição corporal, (A) dois meses antes da manifestação da doença (B) e depois de sinais evidentes da doença. P2: Aspecto das lesões, (C) distribuídas por todo corpo e má condição corporal e (D) lesões erosivas e massa na região submandibular – seta. ....	35
<b>Figura 2:</b> P1 – Baço: A. Massas (seta) e área de necrose (círculo). B. Superfície de corte da massa. Fígado: C. Avermelhado, brilhante e com várias massas; D. Superfície de corte da massa. ....	38
<b>Figura 3:</b> P2 – Pele: A. Lesões erosivas a nível cervical e esternal e massa submandibular (Seta azul). B. Aspecto interno da massa. ....	39
<b>Figura 4:</b> P1 – Baço: A. Grande quantidade de linfócitos atípicos difusos (X), neovascularização (nv), tecido conjuntivo (TC) – 10x. B. Anisocitose e anisocariose (Setas) – 40x. Fígado: C. Infiltrado de células neoplásicas (X) – 10x. D. Anisocitose e anisocariose (Setas) – 40x Coloração de HE. ....	40
<b>Figura 5:</b> P2 – Pele: Infiltração de linfócitos na epiderme e derme (A. Deposição de fibrina - Crosta – Seta azul – 10x e B. Perda das estruturas dérmicas – Setas pretas – 40x). Rim (C. Focos de linfócitos neoplásicos – X – 40x). Fígado (D. Focos de linfócitos neoplásicos 20x). Coloração HE ....	42

## Índice

Resumo.....	1
1. Introdução .....	2
1.1. Neoplasias caninas.....	2
1.2. Linfoma canino (LC).....	3
2. Justificativa.....	5
3. Objectivos .....	6
3.1. Geral.....	6
3.2. Específicos .....	6
4. Revisão bibliográfica .....	7
4.1. Neoplasias caninas.....	7
4.1.2.1. Comportamento biológico .....	7
4.1.2.2. Origem histológica .....	8
4.2. Linfoma canino .....	10
4.2.1. Conceito .....	10
4.2.2. Etiologia.....	10
4.2.2.1. Genéticos .....	10
4.2.2.2. Imunológicos .....	11
4.2.2.3. Radiações.....	11
4.2.2.4. Ambientais.....	11
4.2.3.1. Incidência .....	11
4.2.3.2. Idade e sexo .....	11
4.2.3.3. Raça .....	12
4.2.4.1. Classificação anatómica e sinais clínicos.....	12
4.2.4.2. Classificação citológica e histológica .....	14
4.2.4.3. Classificação imunofenotípica.....	15
4.2.6.1. Exame físico .....	16
4.2.6.2. Exames laboratoriais .....	16
4.2.6.3. Avaliação morfológica.....	17
4.2.6.4. Outros exames .....	18
4.2.9.1. Quimioterapia .....	19
4.2.9.2. Cirurgia.....	20
4.2.9.3. Radioterapia .....	21
4.2.10. Prognóstico .....	21
5. Estudo retrospectivo das neoplasias caninas diagnosticadas na SAP, no período de 2010 a 2021 .....	23
5.1. Materiais e métodos .....	23



5.2.	Resultados.....	24
6.	Descrição de dois casos clínicos de linfoma canino atendidos no HEV .....	32
6.1.	Materiais e métodos.....	32
6.2.	Resultados.....	34
6.2.2.1.	Status praesens.....	34
6.2.2.2.	Exame físico geral .....	34
6.2.4.1.	Hematologia .....	35
6.2.4.2.	Perfil bioquímico .....	36
6.2.8.1.	Achados macroscópicos .....	37
6.2.8.2.	Achados microscópicos .....	39
7.	Discussão.....	43
7.1.	Estudo retrospectivo .....	43
7.2.	Descrição de casos clínicos de linfoma.....	47
8.	Conclusão .....	51
9.	Recomendações .....	52
10.	Referências bibliográficas .....	53
11.	Anexos .....	64

## Resumo

A ocorrência de neoplasias na espécie canina é crescente e estas afectam com maior frequência animais de determinadas raças, sexo e idade, factores que auxiliam no direccionamento do diagnóstico. As neoplasias constituem uma das principais causas de mortalidade em cães, e dentre as neoplasias mais frequentes encontra-se o linfoma que é uma neoplasia maligna que corresponde cerca de 7 a 24% de todas as neoplasias caninas, 83% das hematopoiéticas e cerca de 80% dos casos ocorre na forma multicêntrica. O presente trabalho teve como objectivo realizar um estudo retrospectivo sobre neoplasias caninas diagnosticadas na Secção de Anatomia Patológica (SAP), entre 2010 a 2021 e descrever dois casos de linfoma canino atendidos no Hospital Escolar Veterinário (HEV). O estudo foi elaborado a partir dos arquivos da SAP e foi analisada a distribuição das neoplasias segundo a raça, sexo, faixa etária, localização, origem, comportamento e tipo de neoplasias. Durante o período avaliado, foram recebidas 448 amostras e a prevalência de neoplasias foi de 57,2%. As raças mais afectadas foram SRD (28,12%), Leão da Rodésia (11,64%) e Pastor Alemão (11,24%). As fêmeas (60%) foram as mais afectadas. Os adultos (39%) e idosos (47%) foram os mais diagnosticados com neoplasias. A maior prevalência de neoplasias foi observada na pele (30,3%), glândula mamária (24,6%) e tecidos moles (10%). As neoplasias mais diagnosticadas foram as mesenquimais (61,9%), epiteliais (35,4%), sendo a sua maioria na forma maligna (54%). O adenocarcinoma mamário (12,4%), tumor venéreo transmissível canino (10,2%) e mastocitoma (9,3%) foram as neoplasias com maior prevalência. Foram ainda descritos dois casos de linfomas em cães: paciente 1 (P1): Bulldog Americano, fêmea, 5 anos, apresentava emagrecimento progressivo, ligeira distensão abdominal e firme a palpação e, paciente 2 (P2): Boerboel, macho, 4 anos, com emagrecimento progressivo e lesões ulcerativas na pele distribuídas por todo corpo. Os exames físico, hematológico e bioquímico revelaram sinais paraneoplásicos, tais como: anemia, anorexia, caquexia (P1 e P2), linfocitose, hiperproteinemia (P1), trombocitopenia e neutropenia (P2) e aumento de LDH (P1). Após a realização da terapia paliativa sem sucesso e devido ao agravamento do quadro clínico dos pacientes, foi realizada eutanásia e os cadáveres enviados a SAP para realização do exame *post-mortem*. Através do exame histopatológico, foi estabelecido o diagnóstico definitivo de: (P1) linfoma hepatoesplênico nodular e infiltrativo de alto grau, linfoblástico difuso e (P2) linfoma epiteliotrópico tipo síndrome de Sézary com metástase hepático e renal de baixo grau, linfocítico difuso. Os animais apresentavam-se no estágio IV (P1) e V (P2) e ambos no subestágio “B”, com prognóstico mau.

**Palavras-chave:** cão, neoplasia, prevalência, linfoma, histopatologia.

# 1. Introdução

## 1.1. Neoplasias caninas

A oncologia é a área que estuda as neoplasias e é considerada de grande relevância na medicina veterinária e, estima-se que as neoplasias constituam uma importante causa de mortalidade em animais de companhia (Frazão, 2020). Em um estudo realizado por Withrow e Macewen (2007), para determinar as causas de morte em cães, concluíram que 23% dos cães morrem devido às causas neoplásicas e 45% dos cães que vivem até aos dez anos morrem devido as mesmas causas. A ocorrência de neoplasias tem aumentado consideravelmente tanto em humanos como em animais de companhia. A razão da crescente incidência de neoplasias em cães está relacionada ao aumento da esperança média de vida, como resultado da melhor nutrição, medidas profiláticas, técnicas de diagnóstico e terapêutica (Santos *et al.*, 2013; Salvado, 2010).

A frequência de cada tipo de neoplasia depende de vários factores, como: idade, sexo, raça e localização geográfica (De Nardi *et al.*, 2002). Este último desempenha um papel relevante na ocorrência de certas neoplasias, como é o caso da elevada prevalência de tumor venéreo transmissível canino (TVTC) em países de clima tropical devido a factores ambientais e culturais – mau controlo reprodutivo de cães errantes (González-Chavez, 2015; Merlo *et al.*, 2008).

A maioria dos animais acometidos por neoplasias apresentam faixa etária entre 6 e 12 anos (Daleck e De Nardi, 2016). Porém, a maior prevalência de neoplasias é registada em animais com idade superior a 8 anos (Merlo *et al.*, 2008). O género tem sido associado a ocorrência de determinado grupo de neoplasias, sendo as fêmeas mais propensas a desenvolver neoplasias mamárias e cutâneas e os machos a apresentar adenocarcinomas de glândula perianal (Egenvall *et al.*, 2000). Quanto à raça, relata-se maior prevalência de neoplasias em cães de seguintes raças: Boxer, Cocker Spaniel, Golden Retriever, Labrador, Poodle, Setter Inglês e Bulldog Inglês (Vascellari *et al.*, 2009).

As neoplasias de pele e de tecidos moles são as mais prevalentes seguidas pelas neoplasias da glândula mamária e do tecido linfohematopoiético. Outros sistemas que apresentam elevada prevalência de neoplasias são o musculoesquelético, digestivo e urogenital (De Oliveira, 2019; Daleck e De Nardi, 2016; Salvado, 2010; Merlo *et al.*, 2008; Dobson e Morris, 2001). Porém, Salvado (2010), encontrou maior prevalência de neoplasias mamárias sendo que 50% delas ocorrem na forma maligna.

As neoplasias hematopoiéticas correspondem o terceiro grupo de neoplasias mais diagnosticadas em cão e cerca de 83% destas correspondem ao linfoma, neoplasia hematopoiética mais frequente tanto em cães como em gatos, sendo que a leucemia, outras doenças mieloproliferativas e o mieloma múltiplo ocorrem mais raramente. Dessa forma, será feita a descrição detalhada do linfoma canino.

## **1.2. Linfoma canino (LC)**

O linfoma é uma neoplasia maligna que tem origem nos órgãos linfóides primários (timo e medula óssea) ou secundários (linfonodos e baço) e em outros tecidos não linfóides (Frazão, 2020; Ribeiro *et al.*, 2015; Kimura, 2012). Afecta várias espécies, com destaque para os caninos, felinos, bovinos, equinos e humanos (Kimura, 2012).

O LC é uma das neoplasias frequentes em cães e representa cerca de 7 a 24% de todas as neoplasias e 83% das hematopoiéticas malignas (Ribeiro *et al.*, 2015). Estimativas da incidência em cães variam de 24 a 33 casos em cada 100 mil cães (De Oliveira, 2019; Neuwald, 2013). A ocorrência de LC tem aumentado consideravelmente, devido ao envelhecimento da população canina e conseqüentemente, a exposição prolongada aos factores de risco – como factores ambientais, imunológicos e genéticos (Neuwald, 2013; Marconato *et al.*, 2013; Vail e Young, 2007).

Esta neoplasia ocorre em qualquer raça, porém as mais propensas são: Boxer, Bullmastiff, Basset Hound, São Bernardo, Terrieres Escocês, Airedale Terriers, Pastor Alemão, Bouvier des Flandres, Rottweiler e Bulldog Inglês (Frazão, 2020; Pereira, 2019; Derneka, 2017; Ribeiro *et al.*, 2015; Oliveira, 2014). O LC afecta uma ampla faixa etária, sendo comum em animais de meia-idade a geriátricos com idades compreendidas entre 6 a 9 anos, porém pode ocorrer em cães de todas as idades. O LC não apresenta predisposição sexual (Suzano *et al.*, 2010; Lara, 2009).

O linfoma é classificado de acordo com a localização anatômica em: multicêntrico, alimentar, mediastínico e extranodal. Os sinais clínicos variam de acordo com a região anatômica afectada e esta neoplasia pode disseminar do local primário e envolver outros tecidos linfóides e não linfóides (Macarrão, 2021; Frazão, 2020; Ballesteros, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015; Oliveira, 2014). Além da malignidade primária, o linfoma pode estar associado a síndromes paraneoplásicas, tais como, caquexia, anorexia, hipercalcemia, hipoglicemia, hiperglobulinemia, anemia, leucocitose e trombocitopenia, as quais estão relacionadas com as acções não invasivas da neoplasia e são o primeiro sinal de malignidade (Neuwald, 2013; Morris e Dobson, 2007).

O diagnóstico presuntivo é obtido a partir de dados da anamnese, exames físico geral, específico e complementares, tais como: hematologia, perfil bioquímico, urinálise e imagiologia. O diagnóstico conclusivo é realizado por citologia aspirativa por agulha fina e exames histopatológicos de amostras obtidas por biópsia e/ou necrópsia (Derneka, 2017; Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwald, 2013; Costa, 2011).

Devido ao envolvimento sistêmico do linfoma, protocolos quimioterápicos de múltiplos fármacos são considerados a melhor opção, principalmente aqueles que contém a presença da Doxorubicina. Para linfomas extranodais ou de nódulos solitários, o tratamento de eleição é a radioterapia ou cirurgia (Calazans *et al.*, 2016; Diniz, 2019; Neuwald, 2013; Costa, 2011).

A literatura referente a ocorrência de neoplasias caninas é expressiva no resto do mundo, contendo informações sobre as neoplasias mais frequentes e estudos mais aprofundados sobre a histogénese, comportamento biológico e modalidades terapêuticas empregues. Porém, estudos relacionados, em Moçambique, são escassos. Da mesma forma, são vários estudos relacionados com o linfoma canino na diáspora, contudo a sua abordagem clínico-patológica ainda representa um verdadeiro desafio para os profissionais actuantes na área clínica de pequenos animais. Desta forma, o presente trabalho tem como objectivo realizar um estudo retrospectivo sobre neoplasias caninas diagnosticadas na SAP, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021 e descrever dois casos de linfoma, hepatoesplênico e epiteliotrópico, atendidos no HEV.

## 2. Justificativa

A oncologia veterinária é considerada uma área de grande relevância, e estima-se que as neoplasias constituam uma importante causa de mortalidade em animais de companhia. O linfoma está entre as maiores causas de mortalidade em cães.

A literatura referente a ocorrência de neoplasias caninas é expressiva no resto do mundo, contendo informações sobre as neoplasias mais frequentes e estudos mais aprofundados sobre a histogênese, comportamento biológico e modalidades terapêuticas empregues. Em Moçambique, casos de neoplasias têm ganhado destaque na prática clínica veterinária, e consequentemente aumento de número de neoplasias diagnosticadas na SAP, local de realização do presente estudo. Porém, estudos relacionados, no país, são escassos e exemplo disso foi encontrado apenas um estudo sobre prevalência de neoplasias caninas diagnosticadas entre 2004 a 2009 (Santos *et al.*, 2013), havendo necessidade de se realizar um novo estudo com fins de verificar a provável variação da prevalência das neoplasias quanto a raça, sexo, idade e sua localização anatómica. Da mesma forma, são vários estudos relacionados com o linfoma canino na diáspora, contudo a sua abordagem clínico-patológica ainda representa um verdadeiro desafio para os profissionais actuantes na área clínica de pequenos animais. Em Moçambique, não foram encontrados estudos sobre os linfomas, hepatoesplênico e epiteliotrópico.

Pelas razões acima descritas, o presente trabalho tem como objectivo realizar um estudo retrospectivo sobre neoplasias caninas diagnosticadas na SAP, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021 e descrever dois casos de linfoma, hepatoesplênico e epiteliotrópico, atendidos no HEV.

Os resultados do presente estudo permitirão aos clínicos o aperfeiçoamento, consolidação e aprimoramento dos seus conhecimentos em relação às neoplasias e ao linfoma canino em particular e servirão como base de dados e fonte de informação em suporte físico e/ou eletrónico e poderão ser usados para fins de consulta assim como realização de trabalhos de investigação em Medicina Veterinária e em outras áreas afins. Fornecerão também dados sobre a correlação de raça, sexo, idade e sua prevalência, a fim de que os resultados possam ser utilizados na comparação com os publicados na literatura internacional

### **3. Objectivos**

#### **3.1. Geral**

- Realizar um estudo retrospectivo sobre neoplasias caninas diagnosticadas na SAP, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021 e descrever dois casos de linfomas em cães atendidos no HEV.

#### **3.2. Específicos**

- Determinar a prevalência de neoplasias caninas diagnosticadas no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021, nos arquivos da SAP;
- Analisar a distribuição das neoplasias de acordo com a raça, sexo, idade e localização anatómica;
- Classificar as neoplasias quanto a histogénese e o comportamento biológico.
- Descrever os achados clínico-laboratoriais, grau cito-histológico, síndromes paraneoplásicas do linfoma hepatoesplênico e epiteliotrópico;
- Determinar o estadiamento clínico e o prognóstico dos linfomas.

## 4. Revisão bibliográfica

### 4.1. Neoplasias caninas

#### 4.1.1. Conceito de neoplasia

O termo neoplasia deriva do grego e significa “novo crescimento” (Salvado, 2010). Caracteriza-se por crescimento incontrolável de células sem utilidade funcional e sem arranjo estrutural ordenado. Estas células são insensíveis aos mecanismos reguladores da proliferação celular e multiplicam-se de forma autónoma, porém dependentes do hospedeiro para nutrição e irrigação (Vegad, 2007) e, por vezes, de estímulos hormonais (Da Silva, 2013).

Oncogénese (ou carcinogénese) é o processo pelo qual uma célula normal transforma-se em célula neoplásica e, é constituída por três estágios: (i) Iniciação: ocorre alteração irreversível do ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear que, por si só, é insuficiente para induzir a oncogénese. (ii) Promoção: consiste no estímulo repetido dos agentes oncopromotores, provocando mudanças estruturais e aumento da taxa de proliferação celular. (iii) Progressão: ocorre novas alterações irreversíveis no ADN nucleares, originando células neoplásicas (Da Silva, 2013). O desenvolvimento de neoplasia é um processo multifactorial que envolve vários factores, tais como: genéticos, químicos, físicos/ambientais e biológicos (Salvado, 2010).

#### 4.1.2. Classificação e nomenclatura das neoplasias

As neoplasias são classificadas quanto ao comportamento biológico e origem histológica. A sua nomenclatura deve indicar o comportamento biológico e a origem histológica (Da Silva, 2013).

##### 4.1.2.1. Comportamento biológico

Os critérios para a classificação segundo o comportamento biológico são baseados nas características histológicas da neoplasia, e podem ser:

- a) **Benignas:** bem diferenciadas; ratio núcleo:citoplasma normal; mitoses raras; crescimento lento e expansivo; encapsuladas; efeitos locais mínimos, porém podem causar compressão, necrose e deformidade anatómica e sistémicos pouco frequentes (excepto, quando surgem nas glândulas endócrinas ou em órgão vital – cérebro); metastização e recidiva raras (Da Silva, 2013; Salvado, 2010; Vegad, 2007).
- b) **Malignas:** bem ou moderadamente diferenciadas ou indiferenciadas, pleomorfismo celular; nucléolo grande/múltiplo; ratio núcleo:citoplasma aumentado; mitoses comuns e atípicas; crescimento rápido, invasivo e infiltrativo; sem cápsula; invasão dos tecidos



adjacentes e metástases frequentes; necrose e ulceração comuns; efeitos sistêmicos frequentes (Da Silva, 2013; Salvado, 2010; Vegad, 2007).

#### 4.1.2.2. Origem histológica

As neoplasias são constituídas por parênquima (tecido neoplásico) e estroma (tecido conjuntivo e vasos sanguíneos, provendo suporte e nutrição). A nomenclatura das neoplasias é baseada somente nas características do parênquima (Da Silva, 2013). E quanto a origem histológica são classificadas (Da Silva, 2013; Salvado, 2010; Kusewitt e Rush, 2007; Vegad, 2007) em:

- a) **Epitelial:** origina-se dos três folhetos embrionários (*endoderme, mesoderme e ectoderme*) que participam na formação dos diferentes tipos de epitélio. As neoplasias benignas são designadas adenomas, o prefixo “adeno-” indica a origem glandular e o sufixo “-oma” indica o comportamento (adenoma mamário). Existem neoplasias benignas com crescimento exofítico em qualquer superfície epitelial (papiloma). As neoplasias malignas são denominadas carcinomas, termo que pode ser modificado para indicar o órgão/tecido de origem (carcinoma hepatocelular) ou adicionado ao prefixo “adeno-” para indicar origem glandular da neoplasia (adenocarcinoma mamário).
- b) **Mesenquimal:** deriva da mesoderme. São exemplos, o tecido conjuntivo, musculoesquelético, sanguíneo, linfático, adiposo, nervoso, bem como de células redondas e melanocíticas. Na forma benigna, o prefixo relaciona-se com o tipo celular da neoplasia (lipoma). A forma maligna é designada “-sarcoma” (lipossarcoma).
- c) **Indiferenciada:** quando as características histológicas da neoplasia não permitem reconhecer as células de origem.
- d) **Mista:** diferentes tipos celulares derivados de um (tumor misto) ou vários folhetos embrionários (teratomas). Originam-se de células pluripotentes, com capacidade de diferenciação em grande variedade de células maduras (teratomas, teratocarcinomas, tumor misto mamário).
- e) **Neoplasias do tecido nervoso:** consideradas à parte devido à constituição única deste tecido (astrocitoma, o oligodendroglioma e o meningioma).

#### 4.1.3. Epidemiologia

A distribuição das diferentes neoplasias em cães varia de acordo com a faixa etária, raça, sexo e localização anatômica:

- **Faixa etária:** os animais adultos e geriátricos são mais afectados, devido à maior probabilidade de desenvolver aberrações genéticas, sistema imune deficiente e maior

exposição a agentes oncogênicos (Silva, 2020; Kitchell e Dervisis, 2010). Porém, há relatos de ocorrência do osteocondroma em cão de dois meses (Sturion *et al.*, 1997) e do histiocitoma em cães de menos de dois anos (Faller *et al.*, 2016; Maina *et al.*, 2014).

- **Raça:** as mais propensas são: Boxer, Cocker Spaniel, Golden Retriever, Labrador, Poodle, Setter Inglês e Bulldog Inglês (Vascellari *et al.*, 2009).
- **Sexo:** as neoplasias apresentam maior prevalência em cadelas, correspondendo 71% (Sanches *et al.*, 2000) e 75 % (Maria *et al.*, 1998).
- **Localização:** a maior prevalência de neoplasias ocorre na pele (61%), glândula mamária (27,6%), sistema reprodutor (11,9%) e musculoesquelético (11%) (Santos *et al.*, 2013). Porém, Salvado (2010) constatou maior prevalência na glândula mamária (43,8%), tecido mole (21,5%), pele (16,3%) e sistema digestivo (6,3%). As neoplasias mais diagnosticadas em cães segundo a localização resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Distribuição das neoplasias em cães de acordo com o sistema ou região anatômica.

Sistema/ Região	Neoplasia	Localização	Sexo e idade	Raças
<b>Pele (30-60%)</b>	Mastocitoma (7-21%)	Forma cutânea (membros posteriores, cabeça e múltiplos nódulos) e forma extra-cutânea (pulmões e TGI).	Idade: 7 – 9 anos. Sexo: sem predileção.	Boxer, Bull Terrier, Bullmastiff, Staffordshire, Bulldog, Labrador, Golden Retriever, Leão da Rodésia.
	CCE (15,3-27,4%)	Cabeça, trem posterior, dígitos, pavilhão auricular, pálpebras, tronco e escroto.	Idade: 6 – 10 anos. Sexo: sem predileção. Pêlos curtos e brancos.	Pit Bull, Terrier, Dálmatas, Staffordshire Terrier, SRD, Basset Hound, Schnauzer.
<b>Glândula mamária (20-50%)</b>	AC (50-52%)	Mamas inguinais (60%), abdominais (27%) e torácicas (13%).	Idade: 7 – 12 anos. Sexo: fêmeas inteiras (99%).	Poodles, Pastor Alemão, Maltês, Cocker Spaniel, Dachshund, Boxer, SRD.
<b>Reprodutor (4-11%)</b>	TVTC (11,9%)	Macho: pênis (base, corpo, glândula) e prepúcio. Fêmea: vagina e vulva. Metástases ocasionais.	Idade: 1 – 9 anos ( $\pm$ 1-3). Sexo: fêmeas (62%) e macho (38%).	SRD, Rotweiller, Labrador, Pastor Alemão, Boxer, Doberman, Cocker spaniel, Border collie.
<b>Tecidos moles (15-37%)</b>	Lipoma (5,8-8,6%)	Tronco, glúteo e membros.	Idade: todas idades. Sexo: fêmeas (++)	Pastor de Shetland, Labradores, Dobermanns, Schnauzers.
	FSA (1,3-3,7%)	Todo o corpo (mais cabeça e membros). Metástases – 25%.	Idade: 9 – 10 anos. Sexo: sem predileção.	Golden Retriever, Pinscher, Leão da Rodésia e Boxer.
<b>Ossos (&gt;5%)</b>	OSA (1,7-5%)	Esqueleto axial (25%) e apendicular (75%) – Metástases proximais do úmero e tíbia e, distal do rádio e fêmur.	Idade: $\pm$ 7 anos (todas). Sexo: machos (++)	São Bernardo, Rottweiler, Pastor Alemão, Dobermann, Golden Retriever, Boxer, Fila Brasileiro.
<b>Digestivo (5-7%)</b>	Melanoma (0,8-4,3%)	Cavidade oral (gengiva, língua, palato duro e lábios).	Idade: adultos e idosos. Sexo: machos (++)	Terrier, Cocker Spaniel, Golden Retrievers, Labrador Retriever, Boxer, SRD,
	Adenoma (>4%)	Perineal (++) , Intestinos (+) e estômago.	Idade: 5 – 8 anos. Sexo: Macho (++)	SRD, Poodle, German Shepard.
<b>Linfomato poético (8-9%)</b>	Linfoma (7 a 24%)	Linfonodos, baço, medula óssea, fígado, intestinos, pulmões, pele, rins, coração.	Idade: 6 – 9 anos. Sexo: sem predileção.	Pastor Alemão, Boxer, Poodle, Rottweilwer, Chowchow, Scottish Terrier.

**AC:** Adenocarcinoma. **CCE:** Carcinoma das células escamosas. **FSA:** Fibrossarcoma. **OSA:** Osteossarcoma. **SRD:** Sem raça definida. **Adaptado:** Silva (2020); Gutiérrez (2016); Stocco (2015); Neuwald (2013); Santos *et al.* (2013); Salvado (2010); De Nardi *et al.* (2002).

As neoplasias hematopoiéticas correspondem ao terceiro grupo de neoplasias mais diagnosticadas em cão e cerca de 83% destas correspondem ao linfoma, neoplasia hematopoiética mais frequente tanto em cães como em gatos, sendo que a leucemia, outras doenças mieloproliferativas e o mieloma múltiplo ocorrem mais raramente. Dessa forma, será feita a descrição detalhada do linfoma canino.

## **4.2. Linfoma canino**

### **4.2.1. Conceito**

Linfoma, ou linfossarcoma (ou linfoma maligno), é uma neoplasia derivada de células linforreticulares caracterizada pela proliferação de linfócitos (Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwald, 2013). Normalmente origina-se nos órgãos linfóides, como medula óssea, timo, linfonodos e baço, contudo pode desenvolver-se em qualquer tecido ou órgão (Diniz, 2019; Ferreira, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Kimura, 2012).

### **4.2.2. Etiologia**

O LC surge espontaneamente e a sua etiopatogenia é desconhecida e multifactorial (Neuwald, 2013). O LC não é induzido ou associado a agentes virais, ao contrário do linfoma felino (vírus da leucemia felina – FeLV e da imunodeficiência felina – FIV) e humano (vírus da imunodeficiência humana – HIV, herpesvírus 8 e vírus da hepatite C) (Ferreira, 2015; Kimuro, 2012; Figheira, 2002). O aparecimento de LC envolve os seguintes factores:

#### **4.2.2.1. Genéticos**

As mutações genéticas, incluindo aberrações cromossómicas, causam a activação de proto-oncogenes (como da família BCL2 e CMYC) ou inactivação de factores anti-tumorais como o *p53* e *Rb* (Calazan *et al.*, 2016; Costa, 2011). A hereditariedade foi demonstrada pela predileção racial e a certo subtipo de linfoma nos imunofenótipo B e/ou T (Pereira, 2019; Derneka, 2017; Oliveira, 2014; Kimura, 2012).

#### 4.2.2.2. Imunológicos

A ocorrência do linfoma pode estar associada a imunodepressão independentemente da idade ou sexo, como ocorre em casos de trombocitopenia imunomediada e no uso de ciclosporina (Oliveira, 2014; Neuwald, 2013; Vail, 2013; Pastor *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.3. Radiações

As radiações electromagnéticas actuam em células de maior capacidade proliferativa (efeito acumulativo) – como as células linfocíticas, e agem como iniciadores no desenvolvimento do LC (Oliveira, 2014; Kimura, 2012; Costa, 2011; Lara, 2009).

#### 4.2.2.4. Ambientais

O LC é resultado de diversas interações do ambiente e factores intrínsecos do indivíduo, tais como raça, idade, peso e porte (Derneka, 2017; Neuwald, 2013). Os cães residentes em áreas industriais e os expostos a agentes químicos e ambientais (pesticidas, solventes orgânicos, gases e aerossóis do ar atmosférico) têm maior risco de desenvolver linfoma (Pereira, 2019; Ferreira, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Kimura, 2012).

### 4.2.3. Epidemiologia

#### 4.2.3.1. Incidência

O LC é diagnosticado com frequência na prática da clínica veterinária de pequenos animais (Ballesteros, 2019; Pereira, 2019). A sua incidência varia de acordo com a espécie: (i) **Cães**: 20 a 107 casos em cada 100 mil animais e representa 7 a 24% de todas as neoplasias e 83 a 90% das hematopoiéticas (Frazão, 2020; Ballesteros, 2019; Ito *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2015). (ii) **Gatos**: 200 casos para cada 100 mil animais e representa 30% de todas as neoplasias e 50 a 90% das hematopoéticas (Oliveira, 2014). (iii) **Humanos**: 19,1 casos em cada 100 mil pessoas (Derneka, 2017).

#### 4.2.3.2. Idade e sexo

Esta neoplasia afecta animais de todas as idades com maior incidência entre os 6 a 9 anos, no entanto, na raça Bulldog é comum a ocorrência do linfoma nos animais jovens (Pereira, 2019; Derneka, 2017). Cerca de 20% dos animais com linfoma apresentam idade entre 2 a 4 anos, 61,3% entre 5 a 9 anos e 18,7% entre 10 a 17 anos (Figueira, 2002). Em gatos, a idade de ocorrência é bimodal, um primeiro pico em jovens aos 2-3 anos (FeLV – positivos) e o segundo em idosos aos 10 a 12 anos (FeLV – negativos) (Diniz, 2019; Oliveira, 2014). Não existe predisposição sexual (Zandvliet, 2016), porém este ainda é um assunto controverso, pois Pereira

(2019) constatou maior incidência em machos (54%), enquanto Sanches *et al.* (2013) e Villamil *et al.* (2009) observaram maior ocorrência em fêmeas (60%). Macarrão (2021) e Derneka (2017) relataram menor risco em cadelas inteiras.

#### **4.2.3.3. Raça**

Apesar de ocorrer tanto em cães de raça pura como mestiça, algumas raças apresentam maior incidência, tais como: Airedale, Basset Hound, Beagle, Boxer, Bullmastiff, Bulldog Inglês, Chowchow, Pastor Alemão, Poodle, Rottweilwer, São Bernardo e Scottish Terrier. Outras raças apresentam risco reduzido, como: Pekingese, Toy Poodle, Chihuahua, Dachshund, Spitz Alemão e Cocker Spaniel (Ballesteros, 2019; Poche *et al.*, 2017). Algumas raças desenvolvem um determinado subtipo de linfoma, que resulta da deficiência nos mecanismos de reparação do ADN, como em Boxer e Yorkshire Terrier ao linfoma T, Basset Hound, Cocker Spaniel e Rottweiller ao linfoma B e os Golden Retriever ao linfoma misto (Pereira, 2019; Derneka, 2017).

Em gatos, o linfoma pode ser encontrado em qualquer raça e sexo, porém, raças como Manx, Birmanesa e Siamesa são mais predispostas (Calazans *et al.*, 2016; Choy e Bryan, 2016).

#### **4.2.4. Classificação do linfoma**

O LC é classificado com base na sua localização anatômica, características morfológicas (citológico e histológico) e características imunofenótípicas (Frazão, 2020; Ballesteros, 2019).

##### **4.2.4.1. Classificação anatômica e sinais clínicos**

O linfoma pode ser classificado de acordo com o órgão acometido em multicêntrico, mediastínico, alimentar, cutâneo e extranodal, e os sinais clínicos são relacionados principalmente a sua localização anatômica. Porém, independentemente da região anatômica de origem, pode disseminar-se e envolver outros tecidos (Frazão, 2020; Ballesteros, 2019; Diniz, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015).

##### **a) Linfoma Multicêntrico (generalizado)**

O linfoma multicêntrico afecta s linfonodos superficiais e profundos, baço, fígado e medula óssea e caracteriza-se por linfadenopatia dos linfonodos superficiais e é a forma mais comum em cães (80%). O aumento dos linfonodos é indolor, discreto e está acompanhado de eritema. Outros sinais clínicos apresentados incluem anorexia, apatia, perda de peso, caquexia, hepatoesplenomegalia, aumento de volume das tonsilas, desidratação, febre, ascite, edema

localizado, palidez das mucosas e icterícia (Diniz, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015; Oliveira, 2014; Neuwlad, 2013).

#### **b) Linfoma digestiva (alimentar)**

O linfoma alimentar é caracterizado pela presença da neoplasia no trato gastrointestinal e/ou nos linfonodos mesentéricos e representa cerca de 5 a 7% de todos os LC. Os cães podem apresentar vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, disquezia ou tenesmo, peritonite secundária à obstrução completa e ruptura do intestino. Massa abdominal, linfonodos mesentéricos aumentados e espessamento de alças intestinais podem ser palpáveis (Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwlad, 2013).

#### **c) Linfoma mediástico (tímico)**

A forma mediastínica envolve o timo e/ou os linfonodos mediastinais anteriores e posteriores, e corresponde cerca de 5% de todos os casos de LC. Cães com esta forma apresentam dispneia, taquipneia, tosse, regurgitação, cianose, intolerância a exercícios, alterações nos sons pulmonares e cardíacos e, manifestações relacionadas à síndrome da veia cava. Esses sinais ocorrem por compressão das vias aéreas e do esôfago, mas podem ser agravados pelo derrame pleural (Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwlad, 2013).

#### **d) Linfoma cutâneo**

O linfoma cutâneo representa de 3 a 8% do LC e, é classificado em não-epiteliotrópico (originário das células B) e epiteliotrópico (originário das células T). O linfoma epiteliotrópico, tal como se verifica em humanos, tem origem nos linfócitos T e manifesta-se pela presença de dermatite eritematosa exfoliativa. O linfoma não epiteliotrópico caracteriza-se pela presença de placas ou nódulos dérmicos ou subcutâneos, que podem ser solitários ou múltiplos (Ferreira, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwlad, 2013). A classificação do linfoma cutâneo esta descrito na Tabela 2.

#### **e) Linfoma hepatoesplênico**

O linfoma hepatoesplênico é uma distinta e incomum forma de apresentação no cão caracterizada pela ausência de linfadenomegalia periférica na presença de infiltração de linfócitos malignos no fígado, baço e medula óssea. Esta forma de linfoma é extremamente agressiva e pobremente responsiva a terapia (Ballesteros, 2019; Oliveira, 2014; Neuwlad, 2013). A subdivisão do linfoma hepatoesplênico esta descrita na Tabela 2.

#### f) Linfoma extranodal

O surgimento de nódulo de origem linfoide em qualquer órgão não pertencente ao tecido linfoide, seja primário ou secundário, deve ser classificado como linfoma extranodal. Esse tipo de apresentação pode afetar qualquer tecido corpóreo, tais como o sistema nervoso, coração, olhos, nasofaringe, ossos, rins, entre outros órgãos. Os sinais clínicos são variados e dependem do órgão afectado (Frazão, 2020; Ballesteros, 2019; Diniz, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015).

**Tabela 2:** Formas de apresentação de linfoma hepatoesplênico e epiteliotrópico.

Linfoma	Forma	Características
Hepatoesplênico	Nodular	Nódulos irregulares e brancos.
	Infiltrativo	Grandes massas de linfócitos neoplásicos ao redor da tríade portal e da veia central.
Cutâneo	Epiteliotrópico	(i) <b>micose fungóide</b> , afecção da epiderme e derme; (ii) <b>reticulose pagetóide</b> , presença de células neoplásicas somente na epiderme e (iii) <b>síndrome de Sézary</b> , forma agressiva semelhante a micose fungóide com células malignas no sangue periférico.
	Não-epiteliotrópico	Pode ser: (i) <b>vasotrópico</b> , células ao redor da derme e hipoderme, no interior e entorno dos vasos; (ii) <b>intravascular cutâneo</b> , massas hipodérmicas multinodulares, cercadas de neovascularização, focos hemorrágicos e necróticos.

**Adaptado:** Ballesteros (2019); Oliveira (2014); Neuwald (2013); Kimura (2012).

#### 4.2.4.2. Classificação citológica e histológica

Existem várias formas de classificação morfológica dos linfomas, porém os mais usados são a classificação de “National Cancer Institutes of Health Working Formulation” (NCI-WF) e a de Kiel (Tabela 3). Ambas classificam as neoplasias de acordo com o grau de agressividade em baixo, intermédio ou alto grau (Pereira, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwald, 2013).

O linfoma de baixo grau é composto por células pequenas, a maioria do tipo T, baixo índice mitótico, progressão lenta e sobrevida longa do animal, e o de alto grau caracteriza-se por células médias a grandes, a maioria do tipo B, alto índice mitótico, progressão rápida e melhor resposta à quimioterapia (Ribeiro *et al.*, 2015; Vail e Young, 2007).

**Tabela 3:** Classificação morfológica do LC segundo NCI-WF e sistema Kiel modificado.

Grau	NCI-WF		Sistema de Kiel	
	Tipo Celular	Padrão Tecidual	Padrão Morfológico	Imunofenótipo
Baixa	Linfocítico, pequena célula		Linfocítico, linfoplasmocítico	Linfoma T
	Células pequenas e clivadas	Folicular	Centrocítico (Folicular)	
	Células pequenas e grandes, clivadas	Folicular	Centrocítico-centroblástico (Folicular)	
Intermediária	Grandes células não clivadas	Folicular	Centrocítico-centroblástico	Linfoma T e B
	Células pequenas clivadas	Difuso	Centrocítico (Difuso)	
	Células pequenas e grandes	Difuso	Centrocítico-centroblástico (Difuso)	
	Grandes células	Difuso	Centroblástico	
Alta	Imunoblástico	Difuso	Imunoblástico	Linfoma B
	Linfoblástico	Difuso	Linfoblástico B	Linfoma B
	Difuso, células pequenas clivadas	Difuso	Linfoblástico T	Linfoma B

**Adaptado:** Ribeiro *et al.* (2015)

#### 4.2.4.3. Classificação imunofenotípica

A imunofenotipagem consiste na aplicação de anticorpos reactivos ao tecido fixado com formol e embebido em parafina, que reagem contra as moléculas CD79 $\alpha$  e CD3, permitindo classificar os linfomas quanto à origem (Ferreira, 2015; Vail e Young, 2007). A técnica usada é a imunohistoquímica que marca a expressão de moléculas específicas para linfócitos B (CD79 $\alpha$ ) e para linfócitos T (CD3) (Vail e Young, 2007). O linfoma pode ser classificado: (i) **linfoma de células T**: ocorre em cerca de 10 – 38% e apresenta predomínio de linfócitos T. Possui pior prognóstico, menor tempo de sobrevida e menor período de remissão. (ii) **linfoma de células B**: ocorre em cerca de 60 – 80%, com predomínio de células B, progressão lenta, maior sobrevivência. Entretanto, são frequentemente incuráveis (Pereira, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwald, 2013).

#### 4.2.5. Síndromes paraneoplásicas

As síndromes paraneoplásicas são alterações funcionais ou estruturais ligadas à neoplasia, que ocorrem longe do local primário e estão associadas às acções não invasivas da neoplasia (Ribeiro *et al.*, 2015; Bergman, 2013; Neuwald, 2013). São o primeiro sinal de malignidade e a identificação dos tipos e causas destas é primordial para o diagnóstico precoce da neoplasia e o estabelecimento da terapia adequada. As síndromes apresentadas com frequência por cães com linfoma estão descritas na Tabela 4.



**Tabela 4:** Síndromes paraneoplásicas comuns em pacientes com linfoma.

Síndrome	Fatores associados	Sinais clínicos
<b>Caquexia/anorexia</b>	Aumento do metabolismo basal e déficit calórico.	Inapetência e progressiva perda de peso, levando a resposta inadequada á terapia.
<b>Hipercalcemia</b>	Péptidos homólogos a paratohormona, IL-1, TNF $\alpha$ e análogos da vitamina D.	Poliúria/polidipsia, letargia, anorexia, vômito, diarreia e arritmias cardíacas.
<b>Hiperglobulinémia</b>	Necrose tecidual e reacção inflamatória → produção excessiva de paraproteínas Ig.	Trombocitopenias e síndrome de hiperviscosidade (distúrbios nervosos, cardíacos e renais).
<b>Anemia</b>	Doenças crônicas, imunomediadas, hemorragias, hemólise e quimioterapia.	Mucosas pálidas/ictéricas, letargia, intolerância ao exercício e alterações cardíacas.
<b>Trombocitopenia</b>	Destruição, sequestro e produção baixa de plaquetas, quimioterapia.	Petéquias, hematúrias e hemorragias nas mucosas.
<b>Leucocitose</b>	Factor estimulante de colônias granulocítico-macrofágicas ou infecção secundária.	Menor significado clínico.

**Ig:** Imunoglobulina. **IL-1:** Interleucina-1; **TNF $\alpha$ :** Factor de necrose tumoral-alfa. **Adaptado:** Ribeiro *et al.* (2015); Neuwald (2013); Costa (2011).

#### 4.2.6. Diagnóstico

Em todas as neoplasias, é essencial a realização de um diagnóstico preciso, pelos seguintes motivos: escolha de tratamento adequado, debate da resposta terapêutica e do prognóstico com o tutor. O diagnóstico presuntivo do linfoma é baseado nos dados obtidos por meio de anamnese, exame físico, exames complementares (exames laboratoriais, imagiológicos e moleculares) e o definitivo através de citologia e histopatologia (Diniz, 2019; Bellei *et al.*, 2006).

##### 4.2.6.1. Exame físico

Deve ser minucioso, completo e sistemático (Oliveira, 2014; Neuwald, 2013), devendo incluir:

- a) Inspeção das mucosas:** para verificar sinais de palidez, icterícia, petéquias e úlceras. Estas alterações podem indicar anemia/trombocitopenia secundárias à mieloptose ou doença imunomediada e evidências de falência orgânica ou uremia.
- b) Auscultação torácica:** para pesquisa de massas mediastínicas e efusão pleural.
- c) Palpação:** (i) De linfonodos superficiais: para observar a presença de linfadenomegalia superficial. (ii) Rectal: em cães com linfoma são observados nódulos rectais constituídos por agregados de linfócitos neoplásicos e podem ser avaliados os linfonodos ilíacos. (iii) Abdominal: para verificar a organomegalia (geralmente do fígado e baço), espessamento da parede do intestino e/ou linfadenomegalia mesentérica.

##### 4.2.6.2. Exames laboratoriais

###### a) Análise hematológica

É essencial em pacientes suspeitos de linfoma, para a formulação de uma linha de parâmetros hematológicos de modo a comparar com amostras que serão avaliadas no decurso do tratamento do paciente e para estabelecer o grau de mielossupressão induzida pela quimioterapia (Diniz, 2019; Dobson e Morris, 2001). As alterações frequentes são anemia normocrômica/normocítica e não regenerativa, linfocitose, neutropenia, trombocitopenia e presença de linfócitos atípicos ou precursores linfoides, como resultado do comprometimento da medula óssea e nesses casos, é recomendada a realização de mielograma (Frazão, 2020; Ballesteros, 2019; De Oliveira, 2019; Diniz, 2019).

#### **b) Análise bioquímica e urinálise**

Em cães e gatos, as alterações bioquímicas são influenciadas pelo quadro fisiológico e órgão afectado e, geralmente incluem as gamopatias e hipercalcemia. Quando houver comprometimento hepático, ocorre aumento de enzimas hepáticas e em linfoma mediastínico há aumento dos níveis de cálcio (Diniz, 2019; Nelson e Couto, 2015; Cardoso *et al.*, 2004). Os níveis de ureia e creatinina séricos podem estar elevados como indicação de comprometimento renal, nefrose hipercalcémica ou por azotemia pré-renal devido a desidratação (Diniz, 2019).

#### **4.2.6.3. Avaliação morfológica**

##### **a) Análise citológica**

A citologia é realizada por PAAF ou por impressão e fornece dados relativos ao estadiamento, morfologia e prognóstico sobre a neoplasia e a escolha da terapia adequada (De Oliveira, 2019; Dobson e Morris, 2001). A citologia permite a descrição da morfologia celular, nuclear, padrão de distribuição da cromatina e dos nucléolos, elementos importantes na determinação do tipo celular predominante, correlacionando com os graus de classificação pelo método de NCI-WF e sistema Kiel (Suzano *et al.*, 2010). No linfoma, as células encontram-se anormais, pleomórficas, geralmente grandes ( $\pm$  duas vezes o diâmetro do eritrócito), podendo apresentar nucléolo visível, citoplasma basofílico e índice mitótico (Diniz, 2019; Neuwald, 2013).

##### **b) Análise histológica**

A biópsia é essencial para a confirmação quando a citologia é inconclusiva. Permite a avaliação da arquitetura e a classificação quanto à malignidade (pelo método de NCI-WF e sistema Kiel), assim como a observação da constituição celular, pleomorfismo, padrão de crescimento, grau de diferenciação, índice mitótico, angiogênese e necrose (De Oliveira, 2019; Diniz, 2019).

#### 4.2.6.4. Outros exames

Para além dos meios de diagnósticos acima citados, também podem ser realizados os exames descritos na Tabela 5 (Ballesteros, 2019; Caires, 2018; Proença, 2009).

**Tabela 5:** Métodos imagiológicos e moleculares utilizados no diagnóstico do linfoma.

Método	Vantagens	Desvantagens
<b>Imagiológico</b>		
<b>Radiografia</b>	<i>Torácica:</i> detecta infiltrações pulmonares. <i>Abdominal:</i> detecta linfadenomegalia mesentérica, esplenomegalia ou hepatomegalia. <i>RX de contraste:</i> no linfoma alimentar, auxilia na observação de constricções, deslocamentos e lesões	Limitação: neoplasias de localizações incomuns
<b>Ecografia</b>	Alterações da ecogenicidade no parênquima e neovascularização neoplásica. Punção aspirativa ou biópsia ecoguiada	Limitação: neoplasia de localização incomum
<b>TAC</b>	Mais sensível que a radiografia (nódulos de cabeça e pescoço) Avalia a relação entre o tumor e estruturas adjacentes (linfadenopatia traqueobronquial e um nódulo no mediastino)	Custo elevado Não rotineiro
<b>Moleculares</b>		
<b>IHQ</b>	Imunofenotipagem dos linfomas Observação do índice mitótico das células	Elevado número de falso-negativo
<b>Citometria de fluxo</b>	Imunofenotipagem; Análise rápida e individual de várias células Diferenciar linfomas de outras doenças	Maior número de linfócitos; não diferencia linfoma no estágio V da leucemia
<b>PCR</b>	Apresenta alta sensibilidade e especificidade Diferencia linfoma de outras doenças	Maior caso de falso-positivo associado Rickettsiose

**TAC:** Tomografia Axial Computadorizado; **IHQ:** Imunohistoquímica; **PCR:** Reação em Cadeia de Polimerase. **Adaptado:** Ballesteros (2019); Caires (2018); Proença (2009).

#### 4.2.7. Estadiamento clínico do linfoma

O sistema usado para estadiamento do linfoma é o estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e baseia-se nos critérios clínicos e clínico-patológicos. O estadiamento permite a determinação da extensão e a gravidade do linfoma para além de definir o prognóstico e a escolha de terapia adequada. Nesta classificação, o linfoma encontra-se dividido em cinco estágios e dois subestágios (Tabela 6).

**Tabela 6:** Sistemas de estadiamento do linfoma, segundo a OMS.

Estágio	Características
<b>I</b>	Envolve apenas um linfonodo ou tecido linfoide de um órgão, excepto medula óssea
<b>II</b>	Afecção de linfonodos de uma determinada região, com/sem afecção das tonsilas
<b>III</b>	Envolvimento generalizado dos linfonodos
<b>IV</b>	Envolvimento do fígado e baço, com/sem o estágio III
<b>V</b>	Manifestações no sangue, medula óssea e/ou extranodal, com/sem os estágios I-IV
<b>Subestágios</b>	
<b>A</b>	Sem sinais ou sintomas sistémicos
<b>B</b>	Com sinais sistémicos

**Adaptado:** Ribeiro *et al.* (2015).

#### 4.2.8. Diagnóstico diferencial

O linfoma pertence ao grupo das neoplasias de células redondas, tal como histiocitoma, mastocitoma, TVTC, plasmocitoma e melanoma maligno. A diferença entre elas é a presença ou não de grânulos citoplasmáticos, assim: com grânulos (mastocitomas, linfomas granulares de células grandes e melanomas) e sem grânulos (linfomas, histiocitomas, plasmocitomas e TVTC) (Ribeiro *et al.*, 2015; Nelson e Couto, 2015). O linfoma deve ser diferenciado ainda de outras condições ilustradas na Tabela 7.

**Tabela 7:** Diagnóstico diferencial do linfoma segundo a forma de apresentação.

Forma de linfoma	Alterações patológicas
<b>Multicêntrico</b>	<i>Infeções sistêmicas:</i> bacterianas, víricas, parasitárias, fúngicas; <i>Doenças imunomediadas:</i> dermatopatias, poliartrites, Lupus eritematoso; Metástases nos linfonodos; <i>Outras neoplasias hematopoiéticas:</i> leucemia, mieloma múltiplo, histiocitose.
<b>Mediastínico</b>	<i>Outras neoplasias:</i> timoma, quemodectoma, carcinoma ectópico da tireóide, carcinomatose pleural, granulomatose linfomatoide pulmonar; <i>Doenças infecciosas:</i> doença granulomatosa, piotórax; <i>Outras:</i> insuficiência cardíaca congestiva, quilotórax, hemotórax.
<b>Alimentar</b>	Outras neoplasias do TGI, corpos estranhos, linfangiectasia, enterite linfocítica-plasmocítica, micose sistêmica, ulceração gastroduodenal.
<b>Hepatoesplênico</b>	<i>Outras neoplasias:</i> Carcinoma hepatocelular, carcinoma metastático esplênico. Cirrose hepática, Insuficiência hepática.
<b>Cutâneo</b>	Dermatites infecciosas; pioderma avançado; <i>Dermatites imunomediadas:</i> pênfigos, Lupus eritematoso; <i>Outras neoplasias:</i> plasmocitomas, leucemia linfocítica, histiocitoma, TVTC.
<b>Extranodal</b>	Varia de acordo com o órgão afectado.

**TGI:** Tracto gastrointestinal. **Adaptado:** Ferreira (2015).

#### 4.2.9. Tratamento

Na escolha do protocolo terapêutico devem ser avaliados aspectos relacionados com: (i) doença: estágio clínico, localização anatômica da neoplasia, classificação histológica, imunofenótipo e presença de síndromes paraneoplásicas; (ii) paciente: estado geral; (iii) tutor: situação financeira e o seu conforto em relação ao tratamento (Diniz, 2019; Nelson e Couto, 2015; Oliveira, 2014). O tratamento do linfoma pode ser quimioterápico, cirúrgico, radioterápico ou associação destes.

##### 4.2.9.1. Quimioterapia

Devido a natureza sistêmica do linfoma, a modalidade terapêutica mais eficaz é a quimioterapia que consiste no uso de agentes antineoplásicos, é baseada em três etapas: (i) **Indução**: doses maiores do agente quimioterápico e o intervalo entre as sessões menor. (ii) **Manutenção**: após a remissão, doses menores do agente quimioterápico em intervalos maiores (para manter a remissão clínica). (iii) **Resgate**: realizada quando há novo foco neoplásico (Diniz, 2019; Kimura, 2012). Devido a complexidade do tratamento é recomendado o uso de protocolos de agente

único (Tabela 8) e combinados a múltiplos agentes a fim de evitar resistência quimioterápica, sendo os protocolos mais usados a COP e CHOP (Tabela 9).

**Tabela 8:** Características de agentes farmacológicos usados no protocolo único.

Fármacos	Dose e via	Vantagens	Desvantagens
<b>Prednisona</b>	<b>Indução:</b> 2,0 mg/kg, PO, 1-3 semanas. <b>Manutenção:</b> 0,5-1,0 mg/kg, PO.	Remissão completa/parcial em 50% dos cães. Boa opção paliativa.	Resistência. Remissão curta (1-2 meses). Poliúria, polidipsia e polifagia.
<b>Doxorrubicina</b>	30 mg/m <sup>2</sup> , IV, a cada 3 semanas em 5 sessões.	Remissão completa/parcial (70% de cães). TSM: 6-10 meses.	Cardiomiotóxico, mielossupressor, distúrbios TGI e necrose perivasculares.
<b>Vincristina</b>	0,5-0,75 mg/m <sup>2</sup> , IV, semanal.	TSM: 3-6 meses.	Mielotóxico, transtornos TGI e dermatológicos.
<b>Lomustina</b>	60-90 mg/m <sup>2</sup> , PO, cada 3 semanas.	Terapia de resgate; Linfoma cerebral e epiteliotrópico.	Mielotóxicos. Monitorar a cada 7 dias (hemograma). TSM: 3 meses.
<b>Mitoxantrona</b>	5,5 mg/m <sup>2</sup> , IV, a cada 3 semanas.	Substituta da doxorrubicina, sem efeito cardiotoxicos.	Menos eficaz.

**IV:** Intravenosa. **PO:** Oral. **TSM:** Tempo de sobrevida médio. **Adaptado:** Macarrão (2021); Frazão (2020); Ballesteros (2019); De Oliveira (2019); Diniz (2019); Proença (2009).

**Tabela 9:** Fármacos utilizados no protocolo combinado.

Protocolo	Fármacos	TR	TSM	Vantagens	Desvantagens
<b>COP</b>	Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	50-70% dos cães e gatos	6-7 meses em cães. 2-9 meses para gatos.	Simples e fácil, bem tolerado. Menor custo.	Menor TSM; Menor TR.
<b>CHOP</b>	Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina Prednisona	80-95% dos cães e gatos.	8-12 meses. 20-25% vivem até aos 2 anos.	Melhor resposta; Usando em LC de alto grau.	Efeito cardiotoxicos de Doxorrubicina. Elevado custo.

**TR:** Taxa de remissão. **Adaptado:** Macarrão (2021); Frazão (2020); Ballesteros (2019); De Oliveira (2019); Diniz (2019).

#### 4.2.9.2. Cirurgia

O procedimento cirúrgico é indicado quando a neoplasia é de fácil exérese e quando não implica riscos ao paciente, devendo ser posteriormente associado a quimioterapia. Usada nas formas nodais solitárias, nos estágios iniciais (I e II) e extra-nodais solitárias, como em alguns linfomas orais, alimentares, oculares, compressivos do SNC, cutâneos solitários e esplênicos. Nestes casos, é importante sempre verificar o envolvimento sistémico, antes que a doença local seja tratada (Neuwald, 2013). No linfoma esplênico, a esplenectomia aumenta o tempo de sobrevida até 14 meses e, é indicada quando não existe acometimento de outros órgãos. As complicações da esplenectomia incluem, a coagulação intravascular disseminada (CID) e conseqüentemente morte. Entretanto, esta pode ser ponderada em casos de linfomas não responsivos à quimioterapia (Couto e Nelson, 2009; Vail e Young, 2007).

#### 4.2.9.3. Radioterapia

A radioterapia é de uso limitado devido aos efeitos adversos associados a radiação (Neuwlad, 2013). Contudo, a sua utilização é recomendada nas seguintes situações: (i) doença local de estágio I ou II (linfoma nasal ou do SNC); (ii) paliativo para doença local (linfadenopatia mandibular, linfoma rectal, mediastínico e de envolvimento ósseo); (iii) irradiação de corpo inteiro combinada com transplante de medula óssea ou de células-tronco; (vi) refração do linfoma a quimioterapia (Biller *et al.*, 2016; Calazans *et al.*, 2016; Fujiwara *et al.*, 2014). A radioterapia pode resultar em toxicidade hematológica, devido à radiação recebida pela medula óssea e possui remissões de curta duração (Oliveira, 2014; Lara, 2009)

#### 4.2.10. Prognóstico

A determinação do prognóstico é variável e depende de vários factores (Tabela 10), e auxilia na previsão da evolução do linfoma ao longo tratamento. A cura do linfoma em cães é rara (menos de 10% dos casos), porém, uma boa qualidade de vida durante o período de remissão pode ser garantida (Diniz, 2019; Pereira, 2019; Derneka, 2017).

**Tabela 10:** Factores prognósticos do LC.

Factor	Associação negativa
<b>Subestágio</b>	Subestágio “B”
<b>Imunofenótipo</b>	Linfomas das células T
<b>Histologia</b>	Linfoma de grau intermédio a alto
<b>Sinais paraneoplásicos</b>	Anemia e hipercalcemia
<b>Localização anatómica</b>	Linfoma difuso cutâneo, alimentar, hepatoesplênico e mediastínico
<b>Estágio</b>	III, IV e V
<b>Pré-tratamento</b>	Corticosteróides
<b>Género</b>	Machos

**Adaptado:** Pereira (2019); Derneka (2017); Maria (2017).

#### 4.2.11. LC como modelo de estudo para linfoma não-Hodgkin humano

O Linfoma não-Hodgkin (LNH) humano e o LC estão entre as doenças neoplásicas com maior homologia interespecies, e por isso são usados em estudos de medicina comparada. Devido à similitude, a classificação histológica humana homologada pela OMS com base na classificação *Revised European American Lymphoma (REAL)*, foi adaptada para animais e permite o estudo da acção dos oncogenes, factores de risco e compreensão da biologia neoplásica assim como a avaliação de novas terapias (Lirani e Netto, 2017; Ito *et al.*, 2014; Marconato *et al.*, 2013; Ponce *et al.*, 2010). Os aspectos comparativos do linfoma canino e linfoma não-Hodgkin humano estão descritos na Tabela 11.

**Tabela 11:** Aspectos comparativos entre o LC e o LNH.

Variáveis	LC	LNH
<b>Incidência</b>	20-107 Casos/100 mil animais	19,6 Casos/100 mil habitantes
<b>Faixa etária</b>	Meia-idade a idosos (6 a 9 anos)	Meia-idade a idosos (+ 55 anos)
<b>Sexo</b>	Sem predileção sexual	
<b>Raça</b>	Boxer, Bullmastiff, Basset Hound, São Bernardo, Scottish Terrier, Airdale e Bulldog	Branca
<b>Etiologia</b>	Multifactorial, não associado ao vírus	Multifactorial, associado a agentes infecciosos (HTLV tipo I, vírus Epstein-Barr e <i>Helicobacter pylori</i> )
<b>Predisposição</b>	Genéticos, imunológicos, radiações e ambientais (pesticidas, tabaco, poluição)	Genéticos, imunológicos, infecciosos, radiações e ambientais (pesticidas, tabaco, poluição)
<b>Sinais clínicos</b>	Assintomáticos a forma agressiva (Linfoadenopatia)	
<b>Forma clínica</b>	Multicêntrico, digestivo e mediastínico	
<b>Sinais paraneoplásicos</b>	Caquexia, anorexia, hipercalcemia, hiperglobulinemia, anemia, trombocitopenia e leucocitose	
<b>Estadiamento</b>	Comum o estágio III, IV e V e subestágio B	
<b>Imunofenótipo</b>	Linfoma de grandes células B	
<b>Cito-histológico</b>	Linfoma difuso de grandes células B	
<b>Terapia</b>	Quimioterapia (comum CHOP), cirurgia e radioterapia	
<b>Prognóstico</b>	Localização, estadiamento, grau histológico, síndromes paraneoplásicas e gênero	

**HTLV:** Vírus T-Linfotrópico Humano. **Adaptado:** Pereira (2019); Lirani e Netto (2017); Setti (2017); Ito *et al.* (2014); Marconato *et al.* (2013); Kimura (2012); Ponce *et al.* (2010).

## 5. Estudo retrospectivo das neoplasias caninas diagnosticadas na SAP, no período de 2010 a 2021

### 5.1. Materiais e métodos

#### 5.1.1. Local de realização de estudo

O estudo retrospectivo foi realizado na Seção de Anatomia Patológica (SAP) pertencente ao Departamento de Sanidade e Saúde Pública da Faculdade de Veterinária da Universidade Eduardo Mondlane (FAVET-UEM). A SAP é uma unidade laboratorial de ensino, investigação e extensão. No âmbito das actividades de extensão, o laboratório recebe e processa amostras de biópsias, peças cirúrgicas, órgãos de animais abatidos e cadáveres, provenientes do HEV, clínicas veterinárias, matadouros e veterinários ou pessoas singulares.

#### 5.1.2. Selecção de dados

Os dados foram obtidos nos arquivos da SAP (relatórios de histopatologia) no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021.

- **Critérios de inclusão**: fichas com dados clínico-epidemiológicos completos (raça, sexo, idade e localização anatómica) e com diagnóstico definitivo (citologia ou histológico).

#### 5.1.3. Processamento de dados

Das fichas que cumpriam com os critérios de inclusão, foram colhidos dados das variáveis em estudo e posteriormente criadas bases de dados (**Anexo I**) e analisadas no pacote informático *Microsoft Office Standard Excel* versão 2013. Os resultados foram expressos em forma de tabelas e gráficos e determinados os seguintes parâmetros:

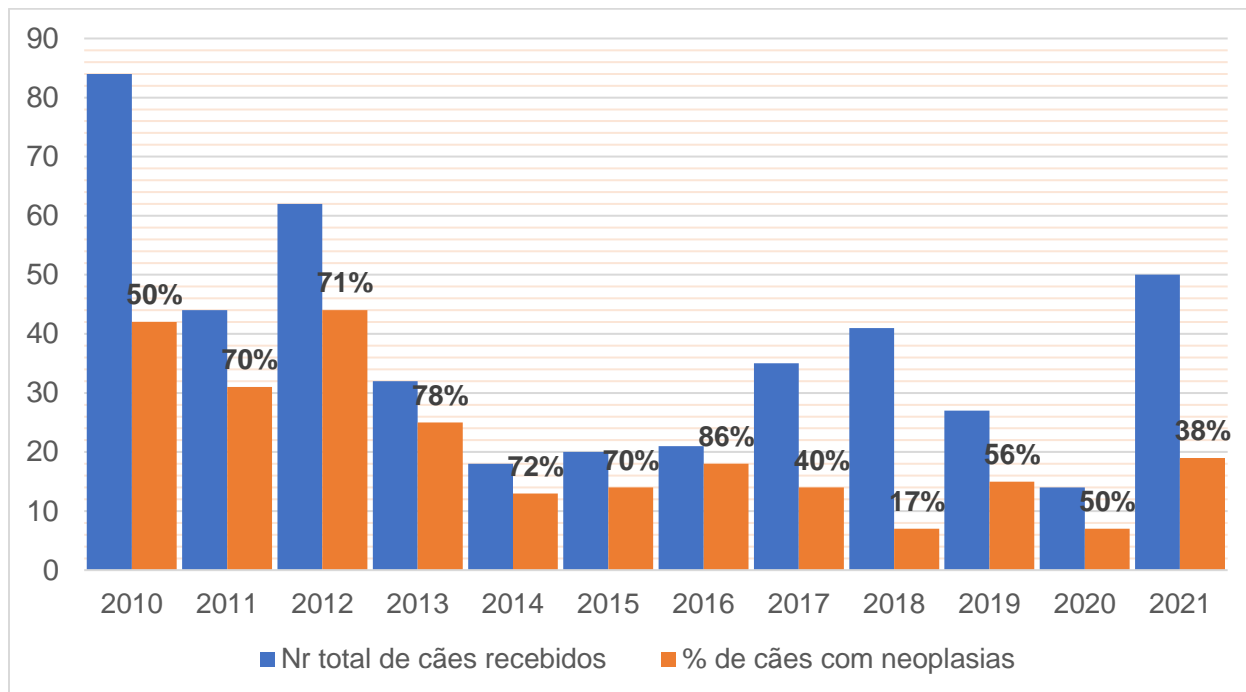
- **Dados epidemiológicos**: (i) Raça: de acordo com a raça referenciada na ficha. (ii) Sexo: machos e fêmeas. (iii) Idade: agrupados em três classes, jovens (0 a 3 anos), adultos (4 a 8 anos) e idosos (> 8 anos) (Santos *et al.*, 2013).
- **Localização anatómica**: dividida em pele; região auricular; tecidos moles; sistema digestivo; respiratório; reprodutor feminino; reprodutor masculino; urinário; nervoso; hematopoiético; endócrino e cardiovascular; ossos e articulações; glândula mamária e região ocular (Salvado, 2010).
- **Tipo de neoplasia**: histogénese, comportamento biológico, metástase e os respectivos órgãos-alvo.

Posteriormente, foram descritas as dez (10) neoplasias mais frequentes no estudo enfatizando a idade, sexo, raça e localização anatómica (de acordo com o sistema e/ou órgão).



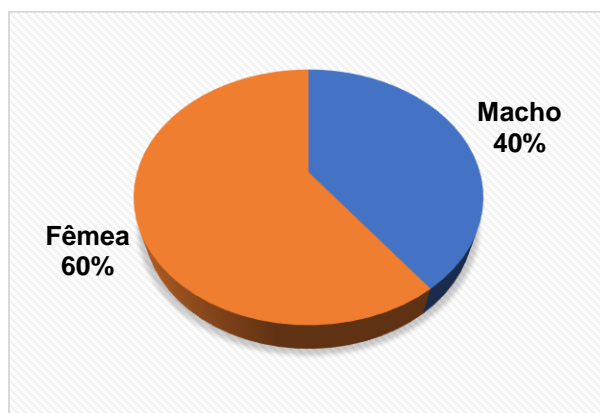
## 5.2. Resultados

No período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021 foram analisadas 448 amostras de cães na SAP, entre as quais 55,6% (N=249) animais foram diagnosticados com neoplasias. Foram diagnosticadas 257 neoplasias correspondentes a uma prevalência de 57,2%, sendo que alguns animais (N=8; 3,2%) apresentaram mais de uma neoplasia (**Anexo II**). Ao longo dos anos, no período de estudo, verificou-se variação da prevalência de neoplasias, porém em quase todos os anos a prevalência foi igual ou superior a 50% Gráfico 1.



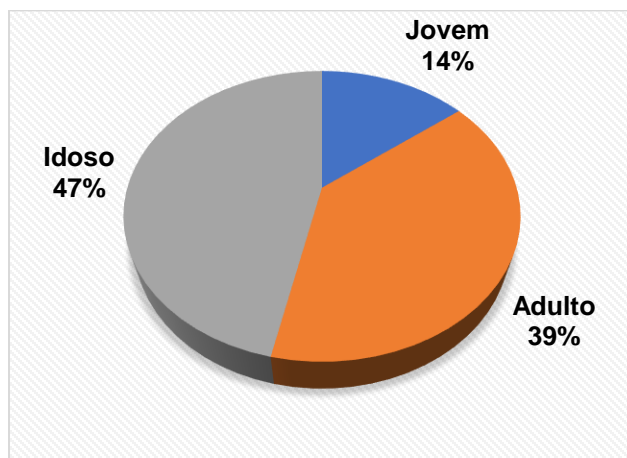
**Gráfico 1:** Prevalência anual de neoplasias caninas na SAP, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021.

A distribuição de neoplasias de acordo com o gênero está ilustrada no Gráfico 2.

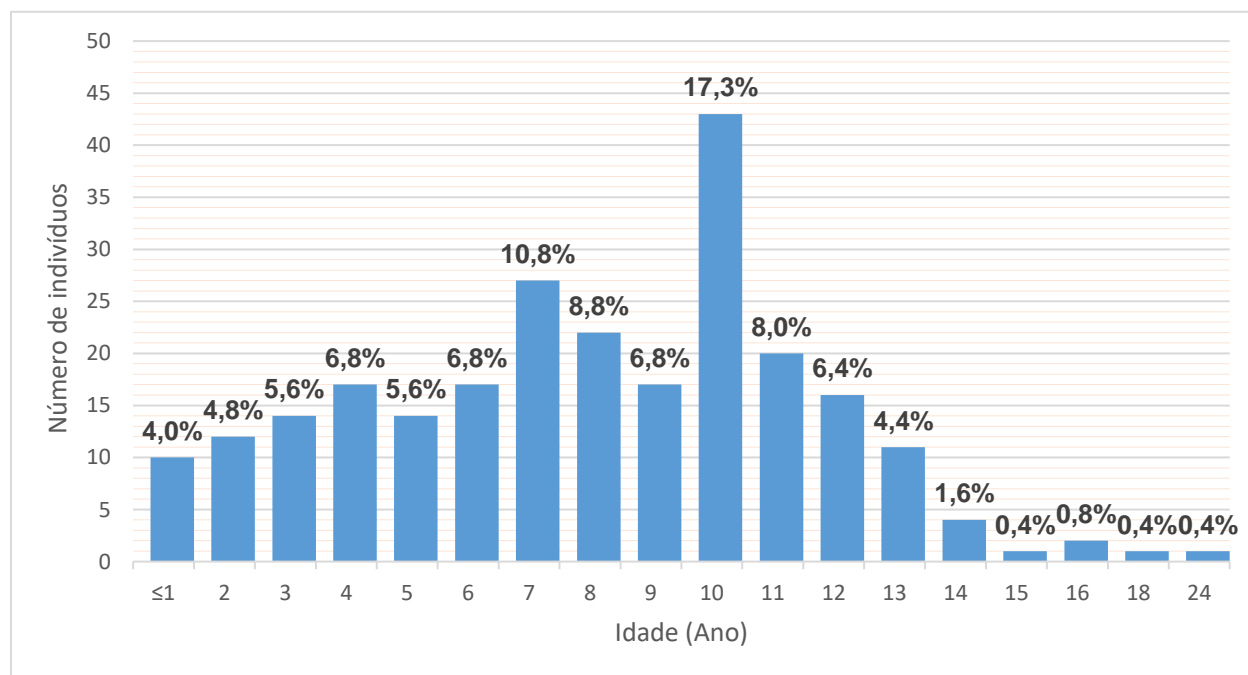


**Gráfico 2:** Prevalência das neoplasias caninas distribuídas de acordo com o gênero (N=249).

De acordo com a faixa etária, a distribuição de neoplasias está ilustrada no Gráfico 3. A idade dos cães acometidos por neoplasias variou de 5 meses a 24 anos. A maioria dos casos foi diagnosticada em animais idosos (47%) e os animais com 10 anos (17,30%) foram os mais acometidos (Gráfico 4).



**Gráfico 3:** Prevalência de neoplasias caninas, distribuídas de acordo com a faixa etária (N=249). Jovens (0 a 3 anos), adultos (4 a 8 anos) e idosos (> 8 anos).



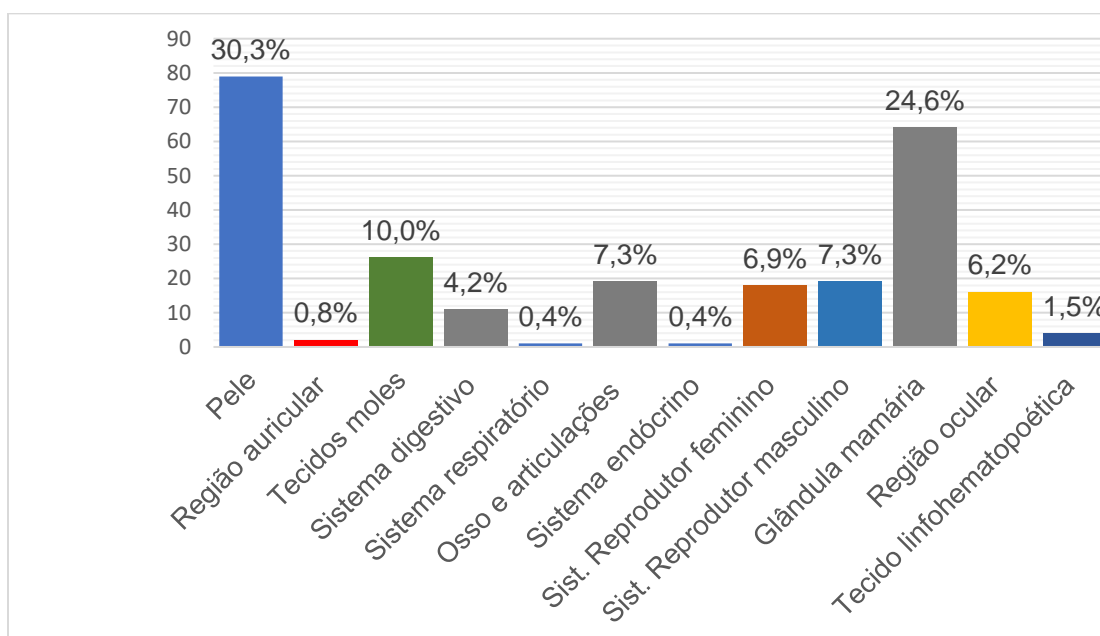
**Gráfico 4:** Prevalência de neoplasias em cães, distribuída conforme a idade em anos (n=249).

As raças com maior prevalência dos 249 cães avaliados foram: SRD (N=79; 31,70%), Leão da Rodésia (N=29; 11,64%), Pastor Alemão (N=28; 11,24), indicada na Tabela 12.

**Tabela 12:** Prevalência de neoplasias caninas, distribuídas segundo a raça.

Raça	N	%	Raça	N	%
Basset	1	0,40	Leão da Rodésia	29	11,65
Beagle	1	0,40	Labrador	10	4,02
Boerboel	25	10,04	Lulu da Pomerânia	1	0,40
Border Collie	1	0,40	Maltesa	16	6,43
Boxer	4	1,61	Mastiff	1	0,40
Bull Terrier	2	0,80	Pastor Alemão	28	11,24
Bulldog Americano	2	0,80	Perdigueiro	3	1,20
Bullmastiff	7	2,81	Pinscher	1	0,40
Chihuahua	1	0,40	Pit Bull	8	3,21
Chow-chow	5	2,01	Rottweiler	6	2,41
Cocker Spaniel	2	0,80	Schnauzer	1	0,40
Doberman	1	0,40	Schottich Terrier	1	0,40
Golden Retriever	2	0,80	Staffordshire	4	1,61
Huskey	2	0,80	Yorkshire	1	0,40
Jack Russel	4	1,61	SRD	79	31,70
			<b>TOTAL</b>	<b>249</b>	<b>100</b>

Em relação à localização anatômica, as neoplasias cutâneas (30,3%), mamárias (24,6%) e de tecidos moles (10%) foram as mais prevalentes (Gráfico 5).



**Gráfico 5:** Prevalência de neoplasias caninas segundo a sua localização anatômica (N=273).

Quanto a origem histológica, foram encontradas três (3) classes histológicas, tais como: neoplasias mesenquimais (N=159; 61,9%), epiteliais (N=93; 36,2%) e mistas (N=5; 1,9%) e, diagnosticadas 257 neoplasias (**Anexo III**). As neoplasias mesenquimais foram categorizadas em 23 padrões histológicos diferentes e a sua distribuição neoplásica está resumida na Tabela 13.

**Tabela 13:** Prevalência de neoplasias mesenquimais e o seu comportamento biológico.

Neoplasias		Nº	%	Comportamento biológico
Feocromocitoma		1	1,10	Benigno
Fibroleiomioma		1	1,10	
Fibroma		11	12,10	
Fibrossarcoma		15	16,50	Maligno
Hemangioma		7	7,70	Benigno
Hemangioperitocitoma		1	1,20	
Hemangiossarcoma		4	4,40	Maligno
Leiomioma		4	4,40	Benigno
Leiomiossarcoma		1	1,10	Maligno
Lipoma		12	13,20	Benigno
Lipossarcoma		1	1,10	Maligno
Melanoma		3	3,30	
Mioepitelioma		2	2,20	
Mixoma		1	1,10	Benigno
Osteossarcoma		20	21,90	Maligno
Seminoma		2	2,20	
Sarcoma indiferenciado		1	1,10	
Tumor das células de Sertoli		3	3,30	Benigno
Tumor das células de Leydig		1	1,10	
Tumor das células redondas (N=68; 42,8%)	Histiocitoma	13	19,10	
	Linfoma	5	7,40	
	Mastocitoma	24	35,30	Benigno (24) Maligno (2)
	TVTC	26	38,20	
<b>TOTAL</b>		<b>159</b>	<b>100</b>	<b>Benigno (79) Maligno (80)</b>

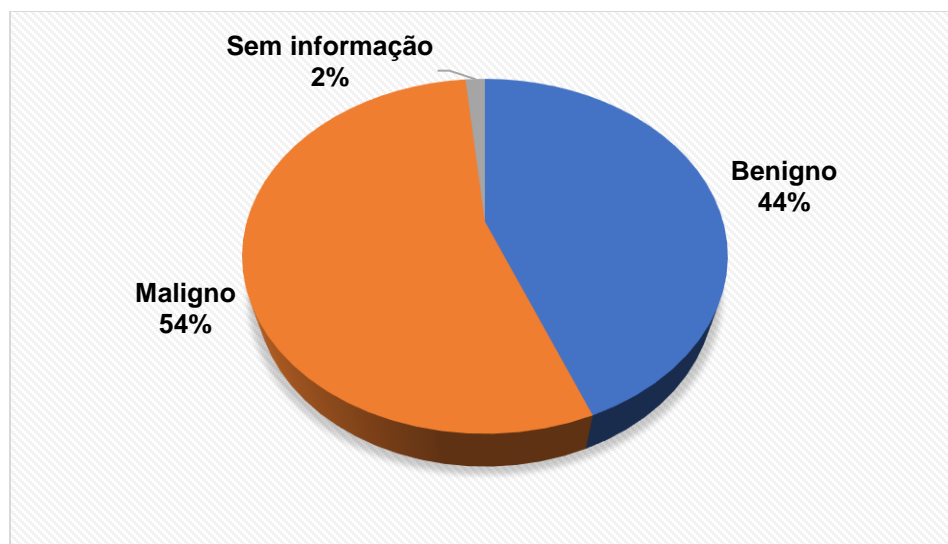
As neoplasias epiteliais (N=93; 36,2%) foram categorizadas em 23 padrões histológicos, a sua distribuição está resumida na Tabela 14.

**Tabela 14:** Prevalência de neoplasias epiteliais e o seu comportamento biológico.

<b>Neoplasias</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Comportamento biológico</b>	
Adenocarcinoma da glândula perianal	1	1,10	Maligno	
Adenocarcinoma da glândula sebácea	2	2,20		
Adenocarcinoma das glândulas apócrinas	1	1,10		
Adenocarcinoma mamário	32	34,40		
Adenoma da glândula meibomiana	4	4,30	Benigno	
Adenoma da glândula da terceira pálpebra	2	2,20		
Adenoma da glândula perianal	6	6,50		
Adenoma da glândula sebácea	2	2,20		
Adenoma da glândula sudorípara	1	1,10		
Adenoma ductal sebácea	1	1,10		
Adenoma mamário	11	11,80		
Adenoma papilar uterino	1	1,10		
Adenoma vaginal	1	1,10		
Carcinoma bronquiolar alveolar	1	1,10		Maligno
Carcinoma da glândula meibomiana	1	1,10		
Carcinoma das células escamosas	11	11,80		
Carcinoma escamoso ocular	1	1,10		
Epitelioma cornificante cutâneo	5	5,40		
Epitelioma das glândulas perianais	2	2,20		
Epitelioma meibomiano	3	3,20		
Papiloma	2	2,20		
Tricoblastoma ('Ribbon type')	1	1,10	Benigno	
Tricoepitelioma cístico	1	1,10		
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>100</b>	<b>Benigno (33) Maligno (60)</b>	

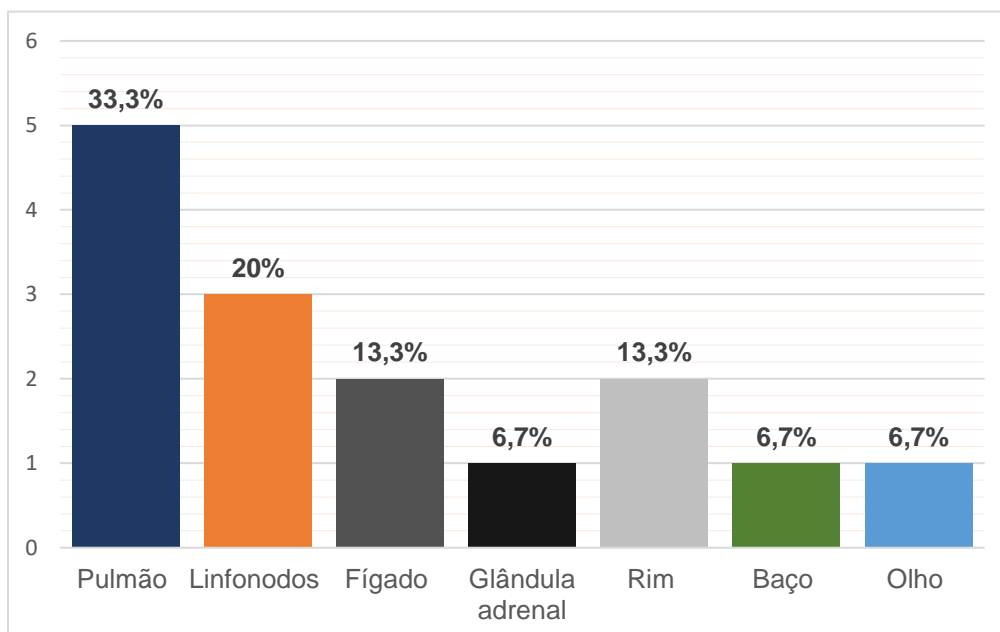
As neoplasias mistas (N=5; 1,9%) foram categorizadas em apenas um padrão histológico que corresponderam aos tumores mamários mistos. Uma neoplasia apresentou um comportamento biológico benigno e em quatro não se dispunha de informação para a sua classificação.

A distribuição de neoplasias segundo o comportamento biológico está ilustrada no Gráfico 6.



**Gráfico 6:** Prevalência de neoplasias caninas segundo o comportamento biológico.

A distribuição de neoplasias de acordo com o local de metástases está ilustrada no Gráfico 7. A prevalência de neoplasias com metástases foi de 3,1% (N=8). As neoplasias que apresentaram as metástases são as seguintes: adenocarcinoma da mama (N=2; 25%), osteossarcoma (N=2; 25%) e TVTC (N=2; 25%), fibrossarcoma (N=1; 12,5%) e linfoma epiteliotrópico (N=1; 12,5%). Algumas neoplasias apresentaram um ou mais locais de metástases.



**Gráfico 7:** Prevalência de neoplasias metastáticas de acordo com órgãos-alvo.

As prevalências das dez (10) neoplasias mais diagnosticadas e a sua distribuição em relação a faixa etária, sexo e raça estão ilustradas na Tabela 15.

**Tabela 15:** Prevalência de neoplasias caninas mais diagnosticadas de acordo a faixa etária, sexo e raça.

Neoplasia	Idade (%)			Média (Anos)	Sexo (%)		Raça (%)			
	Jo.	Ad.	Id.		F	M				
Adenocarcinoma mamário (N=32; 12,5%)	3,1	40,6	56,3	8,6	100	-	P. Alemão	25	L. Rodésia	6,3
							SRD	21,9	Maltesa	
							Labrador	12,5	Boerboel	3,1
							Bulldog	3,1	Chihuahua	
							Chow-chow		Huskey	
							G. Retriever	6,3		
TVTC (N=26; 10,1%)	53,8	26,9	19,2	4,6	53,8	46,2	SRD	69,2	P. Alemão	11,5
							Boerboel	3,8	Bull Terrier	3,8
							Labrador		L. Rodésia	
							Pit Bull			
Mastocitoma (N=24; 9,3%)	-	50	50	8,5	41,7	58,3	L. Rodésia	30,8	SRD	20,8
							Boerboel	8,3	Bullmastiff	4,2
							Chow-chow	4,2	J. Russel	
							Labrador		Mastiff	
							P. Alemão		Pit Bull	
Osteossarcoma (N=20; 7,8%)	35	35	30	6,5	55	45	Boerboel	40	SRD	5
							Doberman	30	L. Rodésia	
							P. Alemão	5	Perdigueiro	
							Rottweiler		Maltesa	
Fibrossarcoma (N=15; 5,8%)	26,7	26,7	46,6	7,6	46,7	53,3	SRD	20	Bullmastiff	13,3
							P. Alemão	6,7	Beagle	6,7
							Boxer		Maltesa	
							Chow-chow		Schnauzer	
							L. da Rodésia		Boerboel	
Histiocitoma (N=13; 5,1%)	15,4	23,1	61,5	7,9	53,8	46,2	SRD	38,5	Chow-chow	7,7
							Staffordshire	23,1	P. Alemão	
							Boerboel	15,4	Perdigueiro	
Lipoma (N=12; 4,7%)	-	50	50	8,1	75	25	L. da Rodésia	41,7	Labrador	8,3
							SRD	25	Maltesa	
							P. Alemão	16,7		
Adenoma mamário (N=11; 4,3%)	18,2	36,4	45,4	8,1	90,9	9,1	L. da Rodésia	27,3	Labrador	9,1
							SRD		Maltesa	
							P. Alemão	18,2	Yorkshire	
CCE (N=11; 4,3%)	9,1	54,5	36,4	8,1	54,5	45,5	Pit Bull	36,4	Rottweiler	9,1
							Boerboel	18,2	Jack Russel	
							P. Alemão		SRD	
Fibroma (N=11; 4,3%)	-	36,4	63,6	9,3	63,6	36,4	SRD	36,4	Maltesa	9,1
							P. Alemão	27,3	Pinscher	
							Rottweiler	18,2		

**Jo.:** Jovem; **Ad.:** Adulto; **Id.:** Idoso; **F:** Fêmea; **M:** Macho.

A prevalência das dez (10) neoplasias mais diagnosticadas de acordo com o sistema afectado está ilustrada na Tabela 16.

**Tabela 16:** Prevalência das neoplasias caninas mais diagnosticadas de acordo com a região e/ou localização anatómica.

<b>Neoplasia</b>	<b>Região</b>	<b>%</b>	<b>Localização</b>	<b>%</b>
Adenocarcinoma mamário (N=32; 12,5%)	Glândula mamária	100	Sem especificação	
TVTC (N=26; 10,1%)	Sistema reprodutor feminino	46,2	Vulva	91,7
			Vagina	8,3
	Glândula mamária	3,8	Sem especificação	
	Sistema reprodutor masculino	42,3	Base e corpo do pénis	72,7
			Prepúcio	27,3
	Sistema digestivo	3,8	Boca	100
	Olho	3,8	Sem especificação	
Baço	3,8			
Mastocitoma (N=24; 9,3%)	Pele	91,7		
	Glândula mamária	8,3		
Osteossarcoma (N=20; 7,8%)	Osso	95		
	Glândula mamária	5		
Fibrossarcoma (N=15; 5,8%)	Tecidos moles	46,7	Sem especificação	
	Pele	20		
	Sistema digestivo	33,3		
			Boca	80
			Esófago	20
Histiocitoma (N=13; 5,1%)	Pele	69,2	Sem especificação	
	Tecidos moles	23,1		
	Região ocular	7,7		
Lipoma (N=12; 4,7%)	Tecidos moles	83,3		
	Glândula mamária	16,7		
Adenoma mamário (N=11; 4,3%)	Adenoma mamário	100		
CCE (N=11; 4,3%)	Pele	54,5	Sem especificação	
	Glândula mamária	27,3		
	Sistema reprodutor masculino	18,2		
Fibroma (N=11; 4,3%)	Pele	63,6	Sem especificação	
	Tecidos moles	27,3		
	Sistema reprodutor masculino	9,1	Vulva	100



## 6. Descrição de dois casos clínicos de linfoma canino atendidos no HEV

### 6.1. Materiais e métodos

#### 6.1.1. Locais de estudo e casos-estudos

O estudo foi realizado no HEV, é uma unidade hospitalar de ensino, investigação e prestação de serviços médico-veterinários, situado na FAVET-UEM no bairro Luís Cabral, Avenida de Moçambique 1,5 Km na Cidade de Maputo. Foram descritos dois casos clínicos em cães que deram entrada no HEV em Janeiro de 2020 e em Abril de 2021.

#### 6.1.2. Avaliação clínica

- a) **Identificação do paciente:** raça, sexo, idade em anos e peso.
- b) **Anamnese:** foram colhidas informações ao tutor sobre a queixa principal, início e curso da doença, intervenções efectuadas, história pregressa, estado vacinal e de desparasitação e, outras informações relevantes.

Posteriormente foram realizados os seguintes exames:

- c) **Clínico geral:** avaliação do *status praesens* e do exame físico que incluiu a aferição dos parâmetros fisiológicos basais (frequências respiratória e cardíaca, pulso e temperatura), o tamanho, consistência, dor e mobilidade dos linfonodos palpáveis, a coloração das mucosas, o tempo de reenchimento capilar (TRC) e a elasticidade da pele.
- d) **Específico:** inspecção e palpação minuciosa da área afectada e dos linfonodos.
- e) **Complementares:** o sangue foi colhido através da venopunção da veia cefálica e colocado em dois tubos, um com anticoagulante (Ácido Etileno Diamino Tetra-Acético – EDTA) para a hematologia e outro sem anticoagulante para bioquímica.

#### 6.1.3. Tratamento

A modalidade terapêutica preconizada baseou-se no diagnóstico presuntivo estabelecido, tendo sido a seguinte: protectores hepáticos, vitaminas de complexo B, antibioterapia, anti-inflamatórios esteróides, banhos com clorexidina e tratamento tópico com pomada sulfadiazina de prata a 1%.

#### 6.1.4. Exame patológico

A necrópsia foi realizada com base na técnica descrita por Moura (2013). Foram colhidos fragmentos dos órgãos afectados e processados segundo a técnica de Timm (2005) que segue o seguinte protocolo:

- **Fixação:** imersão das amostras em formol a 10% e seguida de clivagem a uma espessura de 6 mm e recolocação no formol.
- **Desidratação:** imersão seriada das peças em álcool a seguintes concentrações – 70% (1 hora), 80% (1 hora), 96% (2 horas) e 99,9% (2 horas).
- **Diafanização/clarificação:** imersão das peças em xilol durante 2 horas.
- **Impregnação em parafina:** inclusão das peças em parafina pré-aquecida a 60°C, e redução da temperatura para permitir a solidificação.
- **Microtomia:** os blocos seccionados no micrótopo por uma lâmina de aço com espessura de 5-10  $\mu\text{m}$ .
- **Coloração:** imersão dos tecidos em hematoxilina (10 minutos) e depois em eosina (5 minutos).

As lâminas foram observadas por um patologista, buscando-se maior acuidade no diagnóstico. Para a classificação histopatológica dos linfomas foram usados os métodos de NCI-WF e sistema Kiel.

#### 6.1.5. Estadiamento clínico

O estadiamento foi realizado na base dos exames clínico-laboratoriais, localização anatômica da neoplasia, afecção dos linfonodos e características cito-histológicas.

#### 6.1.6. Avaliação do prognóstico

Os critérios utilizados foram baseados na localização das lesões, estadiamento clínico, presença ou ausência de síndromes paraneoplásicas, grau histológico e o gênero. E o prognóstico foi classificado em favorável, reservado e desfavorável.

## 6.2. Resultados

### 6.2.1. Identificação e anamnese

Para descrição dos casos clínicos foram usados dois cães inteiros, designados da seguinte forma: Paciente 1 (P1) e paciente 2 (P2). Os dados de identificação e anamnese estão resumidos na Tabela 17.

**Tabela 17:** Dados de identificação dos pacientes e as respectivas queixas dos tutores.

Dados				
P	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)
1	Bulldog Americano	Fêmea	5	20
2	Boerboel	Macho	4	19
Queixa				
1	Perda de peso, aumento de abdômen e falta de apetite, há 2 meses.			
2	Perda de peso, feridas em todo corpo, coceira, falta de apetite, há 1 mês.			

P – Paciente

### 6.2.2. Exame geral

#### 6.2.2.1. Status praesens

Ao exame geral por observação, o P1 apresentava má condição corporal (magro) e o P2 estava deprimido, apático e com má condição corporal também (magro).

#### 6.2.2.2. Exame físico geral

Ao exame físico geral foram mensurados os parâmetros fisiológicos resumidos na Tabela 18.

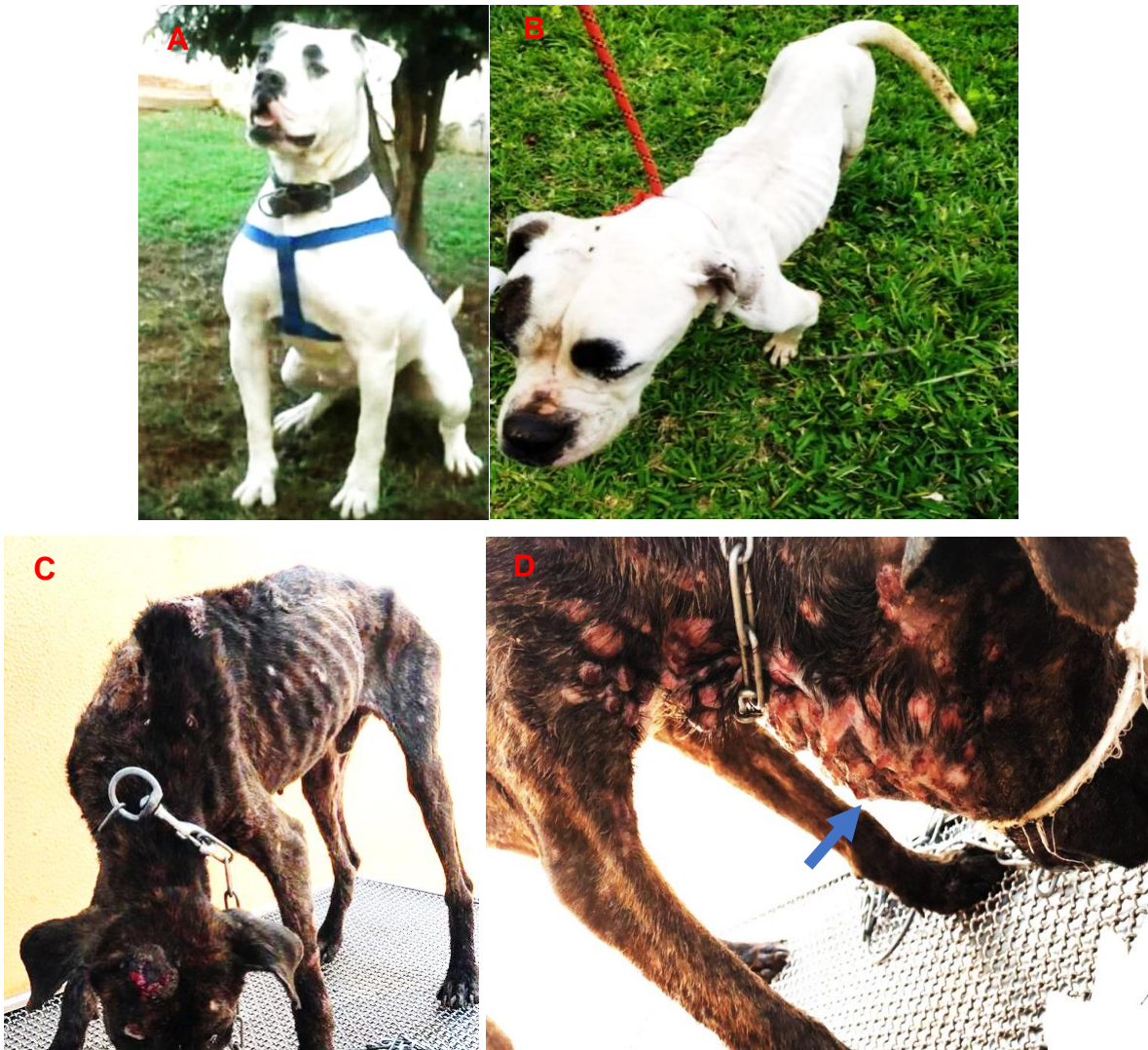
**Tabela 18:** Resultados dos parâmetros fisiológicos obtidos no exame físico.

Parâmetros		P1	P2
Respiração (rpm)		35	20
Pulso (P/min)		112	70
Temperatura (°C)		39,5	38,7
Mucosas		Hipocoradas	Hipocoradas
TRC (s)		>3	>3
Elasticidade da pele		Aumentada	Aumentada
Linfonodos	Tamanho	Normais	Aumentados
	Consistência	Normal	Firme
	Dor	Ausente	Presente
	Mobilidade	Móveis	Móveis

**rpm:** Respirações por minuto. **P/min:** Pulsações por minuto. **TRC:** Tempo de reenchimento capilar. **°C:** Graus Celsius.

### 6.2.3. Exame específico

**P1:** ligeira distensão abdominal e firmeza à palpação (Figura 1: A e B). **P2:** lesões circulares, eritematosas, húmidas e erosivas/ulcerativas com formação de crostas, distribuídas por todo corpo predominantes na região cervical ventral e no tronco e, formação de uma massa na região submandibular de 10 cm x 6 cm (Figura 1: C e D).



**Figura 1:** P1: Condição corporal, (A) dois meses antes da manifestação da doença (B) e depois de sinais evidentes da doença. P2: Aspecto das lesões, (C) distribuídas por todo corpo e má condição corporal e (D) lesões erosivas e massa na região submandibular – seta.

### 6.2.4. Exames complementares

#### 6.2.4.1. Hematologia

Os achados do exame hematológico dos pacientes encontram-se resumidos na Tabela 19.

**Tabela 19:** Resultados do exame hematológico dos pacientes.

Parâmetros	Resultados		Referência (Meyer <i>et al</i> , 1992)
	P1	P2	
Eritrócitos (/L) x10 <sup>12</sup>	5,96	<b>3,75 ↓</b>	5,50-8,50
Hemoglobina (g/L)	<b>100 ↓</b>	<b>85 ↓</b>	110-190
Hematócrito (%)	<b>35,2 ↓</b>	<b>25,2 ↓</b>	39-56
VCM (fL)	<b>59,1 ↓</b>	67,4	62-72
HCM (pg)	<b>16,7 ↓</b>	22,6	20-25
CHCM (g/L)	<b>284 ↓</b>	337	300-380
Leucócitos totais (x10 <sup>9</sup> )	8,1	8,2	6-17
Neutrófilos jovens (x10 <sup>9</sup> )	0	0	1 (0-3)
Neutrófilos adultos (x10 <sup>9</sup> )	65	<b>54 ↓</b>	70 (60-77)
Eosinófilos (x10 <sup>9</sup> )	0	1,3	4
Basófilos (x10 <sup>9</sup> )	0	0	Raro
Linfócitos (x10 <sup>9</sup> )	<b>34,3 ↑</b>	23,3	20 (0 - 30)
Monócitos (x10 <sup>9</sup> )	1	1,2	5 (3 -10)
Plaquetas	165	<b>110 ↓</b>	117 - 460

**VCM:** Volume corpuscular médio. **HCM:** Hemoglobina corpuscular média. **CHCM:** Concentração de hemoglobina corpuscular média.

#### 6.2.4.2. Perfil bioquímico

Os achados bioquímicos dos pacientes encontram-se resumidos na Tabela 20.

**Tabela 20:** Resultados do exame bioquímico dos pacientes.

Parâmetros	Resultado		Referência
	P1	P2	
Proteínas totais (g/L)	<b>85 ↑</b>	53	53-74
AST (UI/L)	47	39	10-88
ALT (UI/L)	27	41,7	10-88
FA (UI/L)	64	114	20-150
LDH (UI/L)	<b>509 ↑</b>		42-233

**AST:** Aspartato aminotransferase. **ALT:** Alanina aminotransferase. **FA:** Fosfatase alcalina. **LDH:** Lactato desidrogenase.

#### 6.2.5. Diagnóstico diferencial

**P1:** Carcinoma hepatocelular, carcinoma metastático esplênico, cirrose hepática e gestação. **P2:** Dermatites bacterianas e fúngicas, pioderma, pênfigos, neoplasias cutâneas (TVTC primário ou metastático na pele).

### 6.2.6. Diagnóstico presuntivo

De acordo com os achados clínicos, hematológicos e bioquímicos realizados a suspeita foi: **P1** – *hepatopatia* e **P2** – *micose*.

### 6.2.7. Tratamento e resposta terapêutica

O protocolo terapêutico efectuado está resumido na Tabela 21.

**Tabela 21:** Tratamento realizado para os dois pacientes.

P	Fármaco	Dose	Frequência	Via	Outras informações	
1	Vitaminas do complexo B (Kyro B + Liver)	5 ml	1 vez	IM	Mudança da alimentação caseira para ração comercial.	
	Protector hepático (HepaDol®)	25 mg/Kg	s.i.d./10 dias	PO		
2	Nicilan® (Amoxicilina + clavulanato) 500 mg	10 mg/Kg	s.i.d./15 dias		Banho	Melhoria na primeira semana e depois piorou.
	Prednisolona 20 mg	1 mg/Kg				
	Clorexidina 1,5%					
	Sulfadiazina de prata 1%			Pomada		

s.i.d.: uma vez ao dia.

Os resultados obtidos durante o seguimento dos animais estão resumidos na Tabela 22.

**Tabela 22:** Resposta terapêutica.

P	Sinais paraneoplásicos	TSM (semanas)	Desfecho
1	Anorexia, caquexia, anemia e linfocitose.	3	Eutanásia; Tiopental sódico (Thiopental sodium for injection® USP 1 g, Scott Edil Pharmacia Ltd. India), IV.
2	Anorexia, caquexia, anemia, neutropenia e trombocitopenia.	2	
Cadáveres enviados a SAP da FAVET-UEM – necrópsia e histopatologia.			

### 6.2.8. Exame *post-mortem*

#### 6.2.8.1. Achados macroscópicos

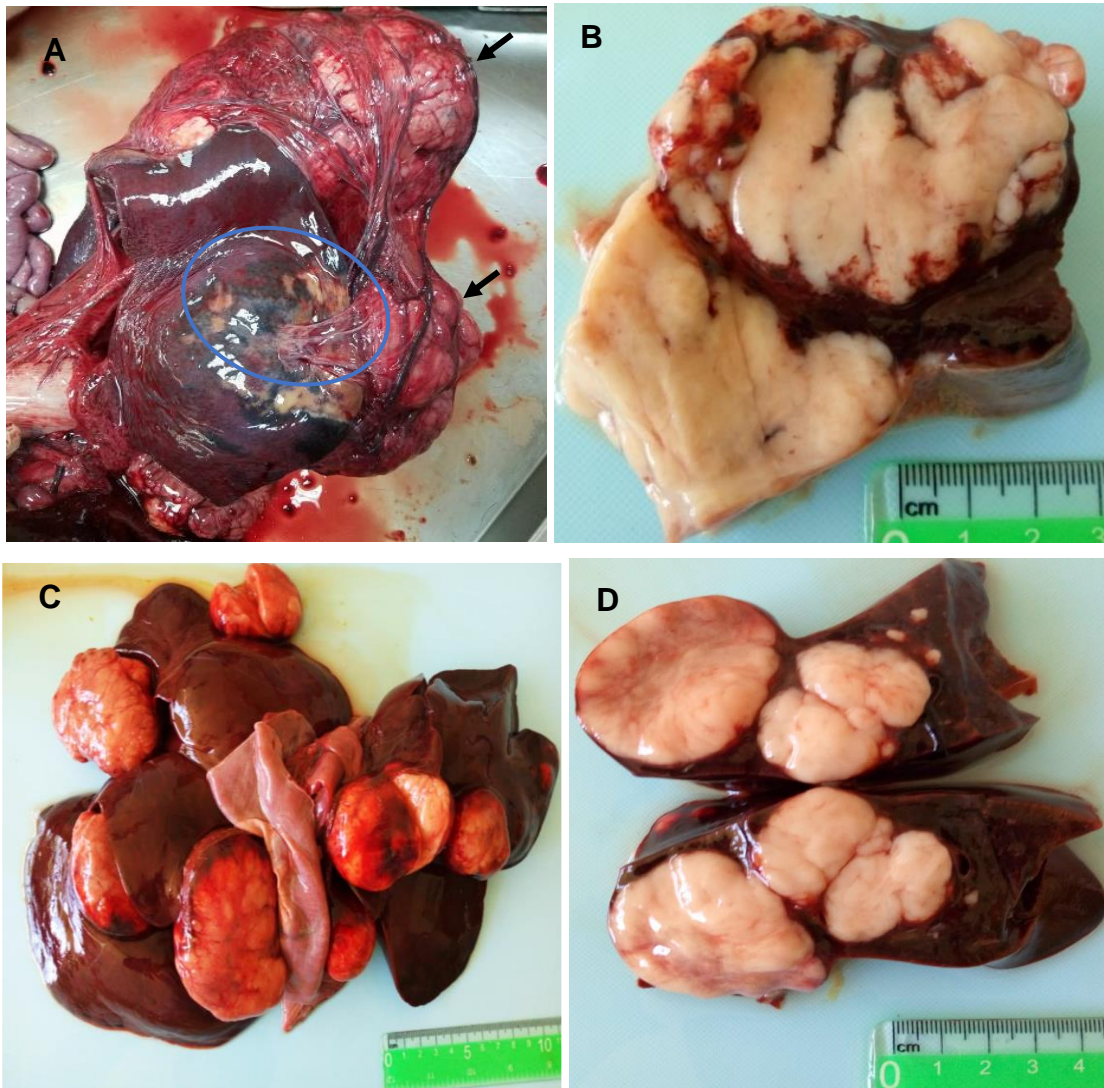
##### a) Paciente 1

Os achados obtidos na necrópsia estão ilustrados na **Figura 2**.

- **Baço:** aumentado de tamanho  $\pm$  40 cm. Apresenta duas massas com aspecto multinodular, a maior medindo cerca de 16 x 13 x 8 cm e a outra com 12 x 10 x 8 cm. Possui focos de necrose e aderências (**A**). Ambas massas esbranquiçadas, com consistência ligeiramente firme ao corte, parte central avermelhada (**B**). As massas encontravam-se na superfície do baço e penetrando o parênquima esplênico.



- **Fígado:** aumentado de tamanho, consistência firme, intensamente avermelhado e brilhante (C), com 8 massas aderidas aos lobos hepáticos, de tamanhos que variava de 4 x 3,5 x 2 cm a 10 x 5,5 x 4,5 cm. As massas tinham formato circular, superfície irregular e ao corte, eram firmes e se estendiam da superfície ao parênquima hepático, esbranquiçadas na superfície e com áreas avermelhadas na parte central e alguns nódulos, apresentavam focos de necrose (D).



**Figura 2: P1 – Baço:** A. Massas (seta) e área de necrose (círculo). B. Superfície de corte da massa. **Fígado:** C. Avermelhado, brilhante e com várias massas; D. Superfície de corte da massa.

#### a) Paciente 2

As lesões observadas na necrópsia encontram-se ilustradas na **Figura 3**.

- **Pele:** lesões circulares, eritematosas, húmidas e erosivas/ulcerativas, distribuídas por todo corpo e mais predominantes na região cervical ventral, torácica e dorsal (A). Formação de uma massa na região cervical ventral cranial que tinha uma consistência firme. Ao corte era avermelhada e edematosa com aspecto brilhante (B). Lesões restritas na camada superficial da pele (**Anexo IV**).
- O fígado, o rim e os demais órgãos não apresentavam lesões macroscópicas aparentes (**Anexo IV**).



**Figura 3: P2 – Pele:** A. Lesões erosivas a nível cervical e esternal e massa submandibular (Seta azul). B. Aspecto interno da massa.

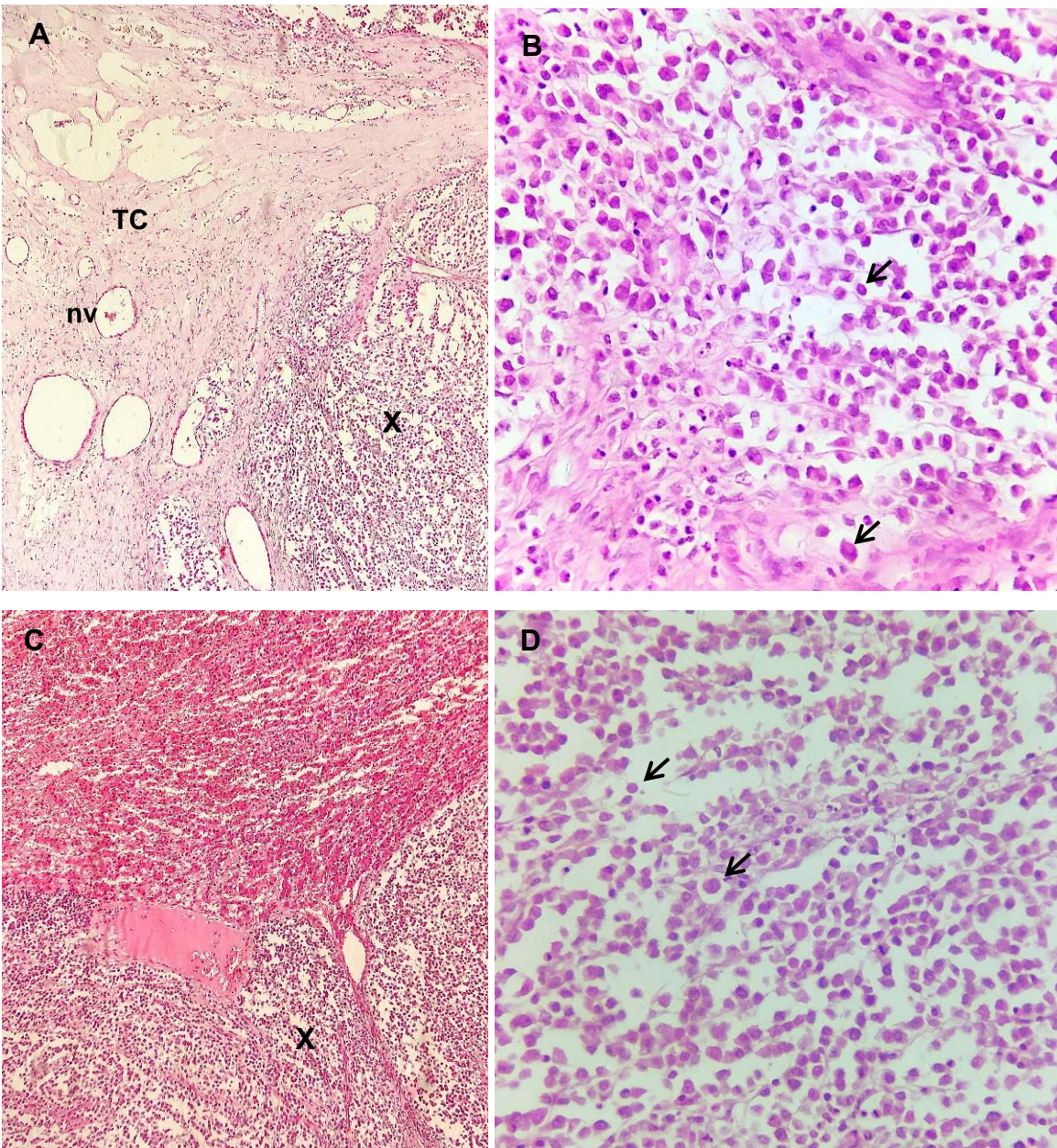
#### 6.2.8.2. Achados microscópicos

##### a) Paciente 1

Os achados microscópicos encontrados no P1 estão representados na **Figura 4**.

- **Baço:** proliferação neoplásica de células redondas (linfócitos), não delimitada e não encapsulada. As células variam de pequenas a grandes (as mais frequentes), dispostas em forma de manto, com moderada anisocitose e anisocariose (Figura 4. A, B). Núcleo oval e grande e, citoplasma eosinofílico e escasso.  $\pm$  4 figuras mitóticas por campo (objectiva 40x). Parênquima adjacente a neoplasia com áreas de neovascularização e de proliferação de tecido conjuntivo (A).
- **Fígado:** proliferação neoplásica com características morfológicas similares as observadas no baço (Figura 4. C, D). Parênquima adjacente a neoplasia com hepatócitos do tamanho reduzido, dilatação e congestão de sinusoides. Infiltrado de linfócitos perivascularares (**Anexo V**) e êmbolos neoplásicos.





**Figura 4: P1 – Baço:** A. Grande quantidade de linfócitos atípicos difusos (X), neovascularização (nv), tecido conjuntivo (TC) – 10x. B. Anisocitose e anisocariose (Setas) – 40x. **Fígado:** C. Infiltrado de células neoplásicas (X) – 10x. D. Anisocitose e anisocariose (Setas) – 40x Coloração de HE.

**b) Paciente 2**

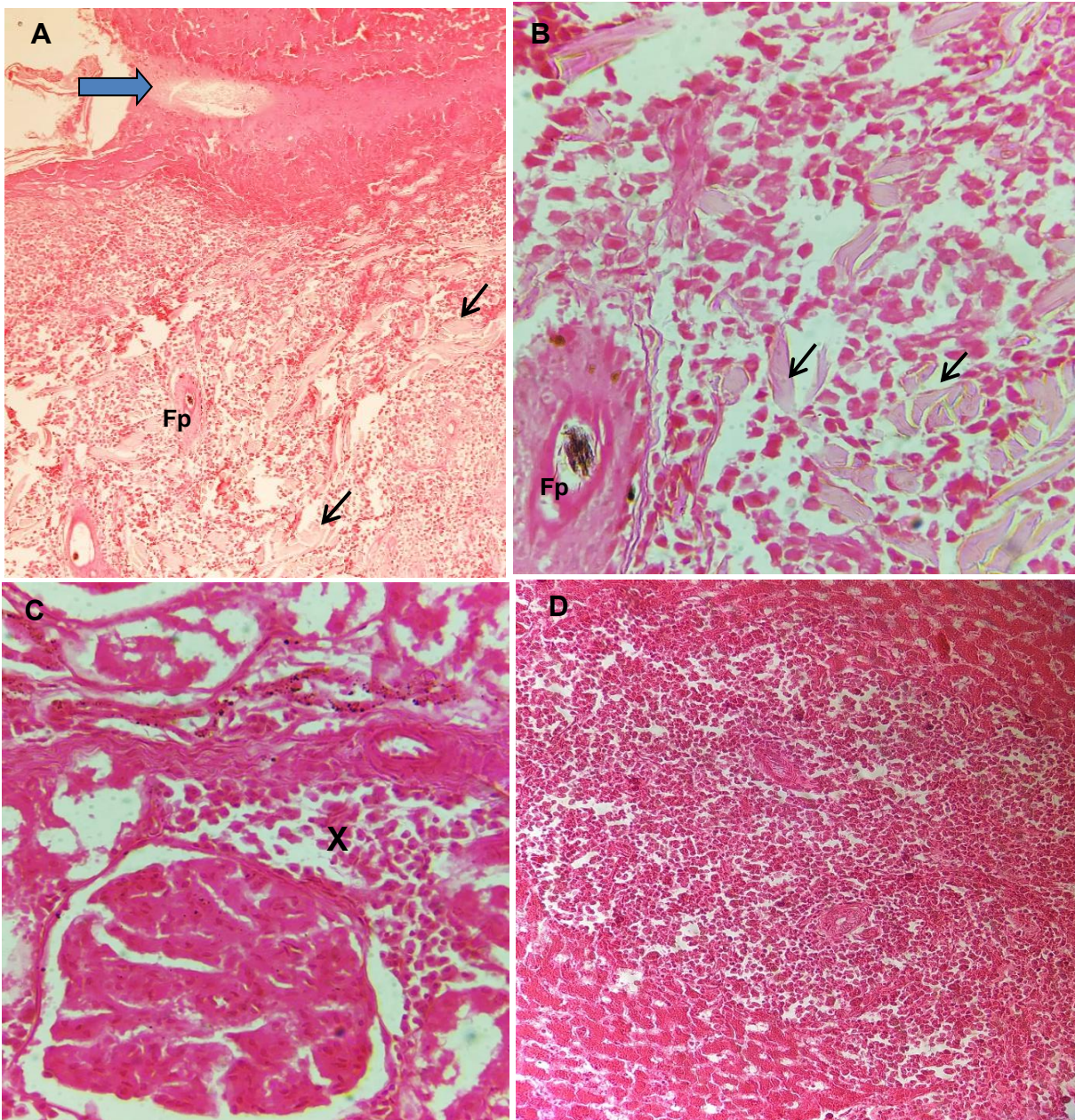
Os resultados das lesões microscópicas encontradas no P2 estão descritos na **Figura 5**.

- **Pele:** formação neoplásica não delimitada de células redondas e pequenas (linfócitos) distribuídas de forma difusa pela derme e infiltrando o epitélio. Células do núcleo redondo e citoplasma escasso e discreta anisocitose e anisocariose. Folículo piloso e glândulas



sebáceas com infiltração neoplásica. Derme com áreas de necrose de fibras colágenas. Focos de necrose da epiderme. Áreas de deposição de fibrina e queratina (Figura A, B).

- **Rim:** infiltração multifocal difusa de células similares as descritas na pele. Degeneração e necrose de células tubulares, focos com infiltrados de linfócitos (Figura C).
- **Fígado:** degeneração e necrose dos hepatócitos multifocal e moderado. Focos hemorrágicos e infiltrado com linfócitos e plasmócitos (Figura D).



**Figura 5: P2 – Pele:** Infiltração de linfócitos na epiderme e derme (**A.** Deposição de fibrina - Crosta – **Seta azul** – 10x e **B.** Perda das estruturas dérmicas – **Setas pretas** – 40x). **Rim** (**C.** Focos de linfócitos neoplásicos – **X** – 40x). **Fígado** (**D.** Focos de linfócitos neoplásicos 20x). Coloração HE

### 6.2.9. Diagnóstico definitivo

De acordo com os achados clínico-patológicos e histopatológico, foi concluído que os animais padeciam de linfoma, cuja classificação para cada um deles encontra-se resumida na Tabela 23.

**Tabela 23:** Classificação dos linfomas diagnosticados nos dois pacientes.

<b>P</b>	<b>Localização</b>	<b>Cito-Histopatologia</b>	<b>Estadiamento Subestágio</b>	<b>Prognóstico</b>
<b>1</b>	Linfoma hepatoesplênico do tipo nodular e infiltrativo	Linfoma de alto grau, linfoblástico difuso	Estágio IV e subestágio “B”.	Desfavorável
<b>2</b>	Linfoma epiteliotrópico tipo síndrome de Sézary com metástase no fígado e rim.	Linfoma de baixo grau, linfocítico difuso.	Estágio V e subestágio “B”	Desfavorável

## 7. Discussão

### 7.1. Estudo retrospectivo

Os cães são animais de estimação que apresentam maior prevalência de neoplasias (Santos *et al.*, 2013; Vivero *et al.*, 2013; De Nardi *et al.*, 2022). No presente estudo, o diagnóstico das neoplasias foi confirmado através da análise histopatológica (Salvado, 2010). Durante o período de estudo, foram recebidas 448 amostras na SAP, dos quais 249 eram de animais que diagnosticados com neoplasias e foram diagnosticadas 257 neoplasias. A diferença entre o número de cães com neoplasias e o número total de neoplasias deveu-se ao facto de alguns animais terem apresentado mais do que uma neoplasia. De acordo com Stocco (2015) e Souza *et al.* (2006) um animal pode ser afectado por mais de uma neoplasia, podendo ser ou não da mesma origem. A prevalência de neoplasias observada neste estudo (57,2%) aproxima-se a encontrada por Ferreira de la Costa e Pedraza (2003) e Zaldívar *et al.* (2002) que foi de 56,5% e 50%, respectivamente.

As fêmeas (60%) foram as mais afectadas por neoplasias que os machos (40%), tal como em outros estudos (Stocco, 2015; Santos *et al.*, 2013; Inkelmann *et al.*, 2011; Salvado, 2010; Silva *et al.*, 2004; De Nardi *et al.*, 2002). Porém, Gutiérrez (2016) encontrou maior prevalência em machos (50,1%) que em fêmeas (49,3%). A maior prevalência de neoplasias em fêmeas pode ser explicada pela maior ocorrência de neoplasias mamárias que cerca de 99% destas ocorrem em fêmeas (Stocco, 2015; Silva *et al.*, 2004).

Tal como no presente estudo, cães adultos e idosos são os mais acometidos por neoplasias (Silva, 2020; Fernandes *et al.*, 2015; Meirelles *et al.*, 2010; Silveira *et al.*, 2006). A idade média foi de 7,9 anos e os cães mais afectados foram os com 10 anos, corroborando com achados de Stocco (2015), Natividade *et al.* (2014), Santos *et al.* (2013), Ribas *et al.* (2012) e Toríbio *et al.* (2012). Os cães adultos e idosos são mais afectados por neoplasia devido a maior longevidade dos animais com consequente exposição prolongada aos agentes carcinogénicos e diminuição da resposta imunológica, predispondo a ocorrência de mutações genéticas e por conseguinte o aparecimento de neoplasias (Sousa *et al.*, 2014; Villamil *et al.*, 2009).

Os cães mais afectados foram os SRD (31,3%) corroborando com Stocco (2015), Huppés *et al.* (2014), Santos *et al.* (2013), Bellei *et al.* (2006) seguido de Leão da Rodésia, Pastor Alemão, Boerboel e Maltês, resultados aproximados foram encontrados por Santos *et al.* (2013). Porém, Da Silva *et al.* (2013), Pena (2006), De Nardi *et al.* (2002), encontraram maior prevalência em

cães de raça Pit Bull, Pinscher, Daschund, Poodle e Boxer. A maior prevalência de neoplasias em SRD pode ser devido ao elevado número destes no perfil da população canina da região de estudo. A diferença racial pode dever-se às variações de distribuição regional no perfil da população canina e dos pacientes atendidos nos diferentes centros clínicos.

Quanto a localização, a pele (30,3%) e glândula mamária (24,6%) foram os mais acometidos, corroborando com a literatura (Gutiérrez, 2016; Stocco, 2015; Santos *et al.*, 2013; Priebe, 2011) seguida de tecidos moles, sistema reprodutor masculino e tecido ósseo, resultados similares foram obtidos por Salvado (2010). As neoplasias cutâneas representam um terço das neoplasias caninas (Souza *et al.*, 2001). Porém, Salvado (2010) observou maior prevalência de neoplasias da glândula mamária (33,7%) seguidas de neoplasias cutâneas (29,9%). A maior incidência das neoplásicas cutâneas é devido ao facto de a pele estar exposta a vários agentes carcinogénicos (químicos, físicos e ambientais), possuir células de maior renovação, aumentando o risco de mutações genéticas e consequentemente surgimento de neoplasias e por ser o local onde a maioria das doenças se manifesta (Azevedo *et al.*, 2015).

Assim como no presente estudo, as neoplasias mesenquimais são as mais diagnosticadas seguidas de epiteliais (Silva, 2020; Lima, 2016; Meirelles *et al.*, 2010; Silveira *et al.*, 2006; Magalhães *et al.*, 2001). Porém, Blume (2020), Ribeiro *et al.* (2020), Vivero *et al.* (2013), registaram maior prevalência de neoplasias epiteliais devido a elevado número de carcinomas da glândula mamária e de células escamosas. A alta prevalência de neoplasias mesenquimais no presente estudo é associada ao elevado número das neoplasias de células redondas (TVTC e Mastocitoma) e osteossarcoma.

A prevalência de metástases foi de 3,1%, contrariando a prevalência de 8% encontrada na literatura (Stocco, 2015). Isso pode ser explicado pelo facto de, no nosso contexto, os tutores não permitirem a realização de exames complementares como radiografia e ultrassonografia, devido aos elevados custos destes. Tal como em outros estudos, o pulmão, linfonodos, fígado e rim foram os órgãos mais afectados por metástases (Stocco, 2015; Ribas *et al.*, 2012). A explicação deste achado pode ser por elevada microcirculação e reduzido diâmetro de capilares no pulmão, fígado, rim (disseminação hematogena, principalmente dos sarcomas) e para os linfonodos é devido a drenagem linfática que predispõe a disseminação linfática principalmente dos carcinomas que foram umas das neoplasias mais observadas. Porém, dentre esses órgãos o pulmão foi o mais afectado pelas metástases e a literatura refere que o número destas é superior a incidência de neoplasias primárias neste órgão (Ribas *et al.*, 2012).

Os dados obtidos em relação ao comportamento biológico demonstraram maior prevalência de neoplasias malignas, corroborando com a literatura (Fernandes *et al.*, 2015; Stocco, 2015; Vivero *et al.*, 2013; Meirelles *et al.*, 2010; Silveira *et al.*, 2006). Porém, alguns autores apontam maior prevalência de neoplasias benignas (Lima, 2016; Sorenmo *et al.*, 2009). Este facto de maior prevalência de neoplasias malignas pode ser atribuído ao maior predomínio de adenocarcinoma mamário associado ao facto da maioria dos animais apresentarem-se ao diagnóstico nos estágios avançados da doença.

No presente estudo, o adenocarcinoma mamário foi a neoplasia epitelial maligna diagnosticada com maior prevalência, ocorreu em animais idosos e adultos e, exclusivamente em fêmeas, sem predileção racial, entretanto, as raças Pastor Alemão, Labrador, SRD foram as mais afectadas, resultados similares foram obtidos por Hernández *et al.* (2017); Alburquerque (2016); Stocco (2015); Furian *et al.* (2007). A segunda neoplasia epitelial maligna foi o carcinoma das células escamosas, tendo afectado animais adultos e idosos e, mais observado em machos, sendo a raça Pit Bull a mais afectada. A pele foi o órgão mais afectado pela neoplasia, tal como foi encontrado em outros estudos (Hernández *et al.*, 2017; Gutiérrez, 2016; Fernandes *et al.*, 2015).

A neoplasia epitelial benigna frequente foi o adenoma mamário, que afectou cães adultos e idosos e somente fêmeas, resultados aproximados foram encontrados em outros estudos (Filho, 2010; Sorenmo *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2003). As raças mais encontradas no presente estudo foram Leão da Rodésia, SRD e Pastor Alemão, contradizendo Filho (2010) que observou maior prevalência em cadelas das raças Poodle, Cocker Spaniel, Teckel, Pastor Alemão e em SRD. A diferença racial em relação na ocorrência do adenoma mamário pode ser associada a variação do perfil da população nas diferentes áreas de estudo, assim como refere Soares (2015).

O Mastocitoma foi uma das neoplasias malignas das células redondas mais diagnosticadas, tendo ocorrido em animais adultos e idosos, machos e, acometeu mais a pele, achados aproximados foram encontrados por Tarquino (2018), Santos *et al.* (2013), Carvalho (2006) e Souza *et al.* (2006). Em relação às raças, a Leão da Rodésia, SRD e Boerboel foram as raças mais prevalentes no estudo contradizendo a literatura em que referem que a maior prevalência ocorre cães de raça Boxer e Pastor Alemão (Stocco, 2015; Santos *et al.*, 2013). A segunda neoplasia das células redondas diagnosticada foi TVTC, que tal como observado no presente estudo afecta cães jovens e adultos, principalmente de 3 a 5 anos e ambos sexos, os cães SRD (69,2%) são os mais predispostos, e de localização na genitália externa (M'Pomberah, 2019; Fonseca *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2007). Porém, Campos *et al.* (2013) em



relação ao sexo e idade observaram maior ocorrência em machos (63,16%) que em fêmeas (36,84%) e em animais idosos. Essas diferenças podem ser associadas ao perfil da população canina atendida nos diversos centros veterinários, a diferença geográfica, e o *status* económico da população (Santos *et al.*, 2013; Soares, 2015).

O osteossarcoma foi a única neoplasia óssea diagnosticada e afectou animais jovens, adultos de ambos sexos, os animais de grande porte, como raça Boerboel (40%) e Doberman (30%) foram mais afectados, tal como observado na bibliografia consultada (Wilmsen *et al.*, 2016; Szewczyk *et al.*, 2015; Fenger *et al.*, 2014; Pimenta *et al.*, 2013; Silveira *et al.*, 2008). Assim como os resultados do presente estudo, o fibrossarcoma ocorreu em cães idosos e adultos, em ambos sexos, SRD, Pastor Alemão e Bullmastiff e, os tecidos moles, o sistema digestivo foram os locais de maior predileção (Ribeiro *et al.*, 2020).

Tal como refere a literatura, o histiocitoma afectou cães idosos e adultos, observado em ambos sexos e, principalmente na raça SRD, sendo a pele a região anatómica mais acometida (Silva, 2020; Fernandes *et al.*, 2015; Salvado, 2010). Em relação a idade Bellei *et al.* (2006), Scott *et al.* (2002) encontraram maior afecção nos cães jovens. O lipoma foi observado somente em animais adultos e idosos, principalmente em fêmeas (75%), das raças Leão da Rodésia e SRD, os tecidos moles foram os mais acometidos (Ribeiro *et al.*, 2020; Silva, 2020; Fernandes *et al.*, 2015). Porém Salvado (2010) observou em seu estudo, maior afecção nas raças Labrador e Rotweiler. O fibroma é observado em cães adultos e idosos, em ambos os sexos, e animais de todas as raças, especialmente em SRD, e ocorre principalmente na pele, assim como o encontrado no presente estudo (Fernandes *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2013; García *et al.*, 2014).

Devido ao facto deste estudo ser retrospectivo, esteve sujeito às dificuldades inerentes à recolha de informações. Os dados na SAP encontram-se em formato físico (papel), o que tornou difícil a verificação individual das fichas. E cerca de 10% das fichas de requisição, não dispunham dos respectivos relatórios histopatológicos, por este motivo, a amostra obtida pode não ser representativa das neoplasias processadas na SAP, durante o período de estudo.

No nosso contexto, já foi realizado um levantamento de dados sobre prevalência de neoplasias no HEV, no período de 2004 a 2009 e publicado com o tema: “Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique” (Santos *et al.*, 2013). Comparando os resultados obtidos por Santos *et al.* (2013) no HEV com os do presente estudo obtidos na SAP, não houve diferenças significativas no que

refere a prevalência quanto a raça, faixa etária, sexo, localização anatômica e tipos neoplásicos mais predominantes.

## 7.2. Descrição de casos clínicos de linfoma

Para ambos pacientes do estudo, o estabelecimento do diagnóstico presuntivo foi baseado na associação de achados clínicos e laboratoriais (Oliveira, 2014; Neuwald, 2013), tendo sido determinado para P1, *hepatopatia* e P2, *micose*. O tratamento preconizado para os dois pacientes foi paliativo, uma vez que não foi possível a realização do diagnóstico definitivo *in vivo*. Contudo, devido ao facto de os animais apresentarem um quadro clínico debilitante demonstrado pelo aparecimento dos sinais paraneoplásicos e por não responderem positivamente à terapia instituída, os tutores optaram por realização de eutanásia e os cadáveres foram submetidos aos exames *post-mortem*.

O linfoma ocorre em várias raças, dentre as quais as de maior risco são: Airedale, Basset Hound, Beagle, Boxer, Bullmastiff, Bulldog, Chow-chow, Pastor Alemão, Poodle, Rottweilwer, São Bernardo e Scottish Terrier. O P1 (raça Bulldog Americano) está dentro do grupo de maior risco, com excepção de P2 (raça Boerboel), contudo, o LC pode ocorrer em todas as raças (Ballesteros, 2019; Rooyen *et al.*, 2018), especialmente de médio a grande porte (Derneka, 2017; Neuwald, 2013), tal como as raças dos animais do estudo.

A idade dos pacientes era de 4 e 5 anos corroborando com Diniz (2019); Ribeiro *et al.* (2015) e Villamil *et al.* (2009) que referem que LC afecta cães de todas as idades, embora com maior predisposição para os de 6 a 9 anos.

O linfoma ocorreu em ambos sexos, tal como refere a literatura que tanto fêmeas como os machos são predispostos ao linfoma (Macarrão, 2021; Pereira, 2019; Neuwald, 2013; Villamil *et al.*, 2009).

Nos dois casos, o linfoma foi de aparecimento espontâneo e com progressão rápida ( $\pm 30$  dias), estes achados são descritos na literatura (Maria, 2017). O linfoma hepatoesplênico caracteriza-se aumento do abdómen e firme a palpação e pode ocorrer na ausência de linfadenopatia periférica (Ballesteros, 2019; Neuwald, 2013), tais alterações clínicas foram observadas no P1. O aumento e firmeza do abdómen ocorreram devido a formação de grandes massas de proliferação dos linfócitos neoplásicos no fígado e baço (Ballesteros, 2019; Derneka, 2017; Neuwald, 2013).



O linfoma epiteliotrópico caracteriza-se clinicamente pela presença de placas ou nódulos múltiplos, áreas alopecicas, úlceras afectando a região do pescoço, tronco e extremidades e, linfadenopatia periférica, achados encontrados no P2. As lesões cutâneas observadas são resultantes de infiltração de linfócitos neoplásicos (Maria, 2017; Ferreira, 2015; Nelson e Couto, 2015).

Anorexia/caquexia são sinais paraneoplásicos observados em ambos pacientes, podem resultar de aumento do metabolismo basal ou *déficit* calórico devido a produção de factores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) que actuam aumentando o catabolismo nos tecidos muscular e adiposo e, a existência de substâncias anorexigénicas tumorais que levam à caquexia (Diniz, 2019; Ribeiro *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2013).

Na análise hematológica, foram observados sinais paraneoplásicos como anemia, trombocitopenia, neutropenia e linfocitose. A anemia foi o achado encontrado em ambos pacientes, e esta é uma manifestação paraneoplásica frequente em cães com linfoma, pode ser resultante do processo inflamatório, doença neoplásica, hemorragias, citotoxicidade, agentes infecciosos que afectam a medula óssea, deficiência de ferro e eritropoese ineficaz (De Oliveira, 2019; Diniz, 2019; Oliveira *et al.*, 2013). A fisiopatologia da anemia está associada ao sequestro de ferro pelos macrófagos que produzem IL-1 e TNF- $\alpha$  e estes por sua vez induzem a produção de aporferrina e consequente fagocitose desta ou pela redução da produção da eritropoetina devido as citocinas produzidas pelas células neoplásicas (IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ). A trombocitopenia outra condição paraneoplásica frequente, foi observada no P2, e está relacionada a vários factores, tais como destruição, diminuição da produção, aumento do sequestro ou consumo de plaquetas, sendo a destruição a mais comum em pacientes com linfoma (Diniz, 2019; Oliveira *et al.*, 2013; Cápua *et al.*, 2011). Outras alterações paraneoplásicas encontradas, foram neutropenia e linfocitose, estas são indicativos de estágios avançados da doença (Diniz, 2019, Neuwald, 2013).

O P1 apresentou hiperproteinemia e aumento de LDH. De acordo com De Oliveira, (2019) e Vieira (2012) a hiperproteineimía é considerada sinal paraneoplásico que ocorre devido a excessiva produção de proteínas por uma linhagem monoclonal de linfócitos, podendo resultar em hiperviscosidade sanguínea. O aumento de LDH em pacientes com linfoma é útil na identificação de possíveis recorrências e este achado é indicativo de mau prognóstico (Macarrão, 2021; Frazão, 2020; Marconato *et al.*, 2010). E para o P2 não foram encontradas alterações bioquímicas e para este achado, Cardoso *et al.* (2004) referenciam que a presença de alterações

depende do quadro fisiológico e do órgão afectado. As anormalidades laboratoriais são incomuns nos pacientes com LC e são estas classificadas como achados secundários as alterações fisiopatológicas causadas pela neoplasia, devendo ser consideradas as variações individuais de cada animal (Ferreira, 2015; Lurie *et al.*, 2008).

A confirmação diagnóstica de linfoma foi obtida por meio dos exames histopatológicos e de acordo com a literatura é o método de eleição (Suzano *et al.*, 2010). Dessa forma, o P1 apresentou na análise histopatológica linfócitos médios a grandes com núcleo de forma redonda ou oval e grande, alto índice mitótico e uniforme distribuição da cromatina, não permitindo a observação dos nucléolos. Segundo o sistema de NCI-WF e de Kiel, na classificação morfológica dos linfomas, o P1 apresentou *linfoma de alto grau, difuso e linfoblástico* ou *de grandes células*. Esse tipo de linfoma é caracterizado por progressão rápida e melhor resposta à quimioterapia, porém possui tempo médio de sobrevida baixo (Ribeiro *et al.*, 2015; Vail e Young, 2007).

O P2 apresentou, na avaliação histopatológica, grande quantidade de linfócitos atípicos pequenos, de núcleo redondo e citoplasma escasso na derme e infiltrando a epiderme. O mesmo tipo celular foi observado no rim e fígado (Araújo *et al.*, 2017; Mineshige *et al.*, 2016; Fictum *et al.*, 2009). Assim, de acordo com a classificação anatômica foi considerado como *linfoma epiteliotrópico do tipo síndrome de Sézary com metástase no fígado e rim* e, segundo o sistema de NCI-WF e de Kiel considerado *linfoma de baixo grau, difuso e linfocítico* ou *de pequenas células*. Esse tipo de linfoma possui progressão lenta e sobrevida longa do animal, porém pouco responsivo a terapia (Ribeiro *et al.*, 2015; Vail e Young, 2007).

O estadiamento foi realizado com base nos exames clínicos, laboratoriais e histológicos e, a classificação usada foi estabelecida pela OMS. O P1 apresentou envolvimento hepatoesplênico, por isso foi classificado como linfoma do estágio IV. O P2 apresentou envolvimento cutâneo, com metástase hepática e renal e, envolvimento hematológico, classificando-o dessa forma em linfoma do estágio V. Estes resultados condizem com a literatura que destacara os estágios III, IV e V como os mais frequentes na clínica de pequenos animais, devido a dificuldade dos tutores em perceber que o animal está doente e acorrer a clínica precocemente (De Oliveira, 2019; Diniz, 2019; Neuwald, 2013). Todos os animais do estudo apresentaram-se no *subestágio "B"*, ou seja, mostraram sinais sistêmicos, portanto os tutores levam os animais a consulta após observar as manifestações clínicas, o que reduz consideravelmente o prognóstico dos animais (Macarrão, 2021; Padilha, 2019).

Os pacientes apresentaram prognóstico desfavorável devido aos seguintes aspectos: localização anatómica da neoplasia – fígado e baço (P1) e, pele com metástase no fígado e rim (P2); estágio IV (P1) e V (P2) e *subestágio “B”* para ambos pacientes; o grau histológico baixo do P2; sinais paraneoplásicos (anemia) para ambos pacientes e o género do P2 (macho), pois Pereira (2019) e Dernaka (2017) afirmam que os machos apresentam um mau prognóstico. De acordo com a literatura os linfomas descritos no presente estudo possuem um mau prognóstico e menor tempo sobrevida, o mesmo se verificou no nosso estudo em que P1 apresentou TSM de 3 semanas e P2 de 2 semanas (Ballastero, 2019; Kimura, 2012).

Além dos exames histopatológicos para fornecer o diagnóstico, prognóstico e tratamento adequado, deve se requerer exame de imunohistoquímica (IHQ) para determinar a imunofenotipagem da neoplasia. A IHQ utiliza anticorpos que marcam antígenos (CD) presentes na superfície das células, sendo CD3 antígeno que marca as células T e CD79 $\alpha$  para as células B (Pereira, 2019; Ferreira, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Neuwald, 2013). Contudo, para os dois casos em estudo não foi possível a realização do exame imunohistoquímico.

## 8. Conclusão

Após a avaliação dos resultados e de acordo com os objectivos propostos, foi possível concluir que,

### Estudo retrospectivo

- A prevalência de neoplasias, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021, foi de 57,2%;
- A maior prevalência foi observada em fêmeas, adultos e geriátricos, cães SRD; Leão de Rodésia e Pastor Alemão;
- A pele foi a região anatómica mais afectada, seguida da glândula mamária e tecidos moles;
- O adenocarcinoma mamário foi a neoplasia com maior prevalência, seguida de TVTC e mastocitoma;
- As neoplasias mesenquimais foram as mais prevalentes e o número de neoplasias malignas foi maior em relação as benignas;
- A prevalência de metástases foi de 3,1% e os principais órgãos-alvo foram pulmão, linfonodo, fígado e rim.
- A prevalência do linfoma foi de 1,9% e cerca de 60% corresponderam ao linfoma multicêntrico;

### Linfoma canino:

- O linfoma hepatoesplênico e epiteliotrópico apresentam uma evolução rápida e agressiva;
- O linfoma hepatoesplênico apresentou-se como de alto grau histológico e o epiteliotrópico de baixo grau histológico.
- Os sinais paraneoplásicas comuns são caquexia, anorexia e anemia e, estes afectam negativamente o tempo de sobrevida do animal.
- Os dois linfomas apresentaram-se em estágios avançados (IV e V) e no subestágio B, com prognóstico mau.
- Para um prognóstico favorável o diagnóstico precoce, classificação e estadiamento clínico correctos são de grande importância.

## 9. Recomendações

### Ao HEV:

- Realização de exames citológicos e de biópsias para a avaliação histopatológicas;
- Aprimoramento do diagnóstico por imagem para a detecção de metástases.

### À SAP:

- Melhoria na rapidez da resposta e na elaboração dos relatórios histopatológicos;
- Criação de uma base de dados electrónica de modo a facilitar a colheita de dados e melhor preservação da informação;
- Estabelecer no Laboratório de Anatomia Patológica a técnica de imunohistoquímica para imunofenotipagem do linfoma e de outras neoplasias.

### Aos tutores:

- Necessidade de levar os animais a consulta periodicamente (pelo menos duas vezes ao ano).

## 10. Referências bibliográficas

1. Alburqueque, R.A. (2016). **“Caracterización de las Neoplasias Caninas Diagnosticadas por Histopatología en el Laboratorio de Histología y Patología Veterinaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia: Periodo 2003-2015”**. Monografía (Bacharelado em Medicina Veterinária e Zootecnia). Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima – Perú, pp. 2-23.
2. Araújo, C.M.T.D.; Pacheco, B.D.; Castro, J.L.C.; Farias, M.R.; Engrácia Filho, J.R. (2017). **Epitheliotropic Lymphoma with Heart and Kidney Metastasis in a Dog: Case Report**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. Vol. 69, n. 6, pp. 1461-1465.
3. Azevedo, I.K.T.; Magalhães, L.F.; Calazans, S.G.; Souza, J.L.; Magalhães, G.M. (2015). **Estudo Retrospectivo de Carcinoma de Células Escamosas em Caninos e Equinos da Universidade de Franca Durante o Biênio 2013-2014**. Centro Científico Conhecer – Goiânia. Vol. 11, n. 21, pp. 3601.
4. Ballesteros, G.C.S. (2019). **Monografía de Grado: Revisión Bibliográfica de Linfoma Canino**. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Bogotá, pp. 12-46.
5. Bellei, M.H.M.; Neves, D.S.; Gava, A.; de Liz, P.P.; Pilati, C. (2006). **Prevalência de Neoplasias Cutâneas Diagnosticadas em caninos no Estado de Santa Catarina, Brasil, no Período entre 1998 a 2002**. Revista de Ciências Agroveterinárias. Vol. 5, n.1, pp. 73-79.
6. Bergman, P.J. (2013). **Paraneoplastic Syndromes**. Small Animal Clinical Oncology. 5ª ed. St. Louis: Saunders Elsevier, pp. 83-97.
7. Biller, B.; Berg, J.; Garrett, L.; Ruslander, D.; Wearing, R.; Abbott, B.; Bryan, C. (2016). **AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats**. American Animal Hospital Association. Vol. 52, n. 4, pp. 181-204.
8. Blume, G.R. (2020). **Estudo Retrospectivo de Alterações Neoplásicas e Não-Neoplásicas da Cavidade Oral de Cães no Distrito Federal**. Tese (Doutorado em Saúde Animal). Universidade de Brasília. Brasília-DF, pp. 10-84.
9. Bravo, D.; Cruz-Casallas, P.; Ochoa, J. (2010). **Prevalencia de Neoplasias en Caninos en la Universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007**. Revista MVZ Córdoba. Vol. 15, n. 1, pp. 1-13.
10. Caires, C.E.T. (2018). **Imunofenotipagem do Linfoma Canino pela Técnica da Imunocitoquímica (Cell Block)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Animais). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, pp. 11-39.

11. Calazans, S.G.; Daleck, C.R.; De Nardi, A.B. (2016). **Linfomas**. Oncologia em cães e gatos. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, pp. 633-648.
12. Campos, C.P.A.; Porto, C.D.; Manhoso, F.F.R.; Hataka, A.; Palombarini, A.T. (2013). **Aspectos Epidemiológicos do Tumor Venéreo Transmissível no Município de Marília - SP no Período de 2011 A 2012**. Unimar Ciências. Vol. 22, n. 1-2, pp. 33-38.
13. Cardoso, M.J.L.; Machado, L.H.A.; Moutinho, F.Q.; Padovani C.R. (2004). **Linfoma Canino – Achados Clínico-patológicos**. Archives of Veterinary Science. Vol. 9, n. 2, pp. 25-29.
14. Cápuia, M.L.B.; Coleta, F.E.D.; Canesin, A.P.M.N.; Godoy, A.V.; Calazans, S.G.; Miotto, M.R.; Daleck, C.R.; Santana, A.E. (2011). **Linfoma Canino: Clínica, Hematologia e Tratamento com o Protocolo de Madison-Wisconsin**. Ciência Rural. Santa Maria. Vol. 41, n. 7, pp. 1245-1251.
15. Carvalho, T.B. (2006). **Neoplasia Mamária em Cadelas: Caracterização Histopatológica e Expressão de Proteínas de Estresse (HSP 72)**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.
16. Choy, K.; Bryan, J.N. (2016). **Linfoma**. O gato: medicina interna. 1ª ed. Rio de Janeiro: Roca, pp. 754-758.
17. Costa, M.P. (2011). **Alterações Hematológicas e Bioquímicas Associadas ao Diagnóstico e Tratamento do Linfoma Canino**. Belo Horizonte Escola de Veterinária – UFMG, pp. 4-26.
18. Da Silva, B.R.F.D. (2013). **Neoplasias Oculares em Cães e Gatos: Estudo Retrospectivo 2001-2012**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade Técnica de Lisboa, pp. 7-59.
19. Derneka, K.P. (2017). **Linfomas Caninos – Portugal x Brasil: O Papel do Ambiente**. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Ciências Veterinárias, pp. 19-56.
20. De Nardi, A.B.; Rodaski, S.; Sousa, R.S. Costa, T.A.; Macedo, T.R.; Rodigheri, S.M.; Rios, A.; Piekarz, C.H. (2002). **Prevalência de Neoplasias e Modalidades de Tratamento em Cães, Atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná**. Archives of Veterinary Science. Vol. 7, n. 2, pp. 15-26.
21. De Oliveira, F.M. (2019). **Linfoma Multicêntrico em Cão – Relato de Caso**. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Centro de Ciências Rurais Medicina Veterinária. Curitiba, pp. 15-41.
22. Diniz, W.W.M. (2019). **Estudo Retrospectivo dos Casos de Linfoma em Cães e Gatos no Período de 2018-2019 em Boa Vista – RR**. Monografia (Bacharelado em Medicina

- Veterinária). Universidade Federal de Roraima (UFRR). Centro de Ciências Agrárias, pp. 12-51.
23. Dobson, J.; Morris, J. (2001). **Small Animal Oncology**. Oxford: Blackwell Science Ltd, pp. 4-12; 15-22.
  24. Egenvall, A.; Bonnett, B.N.; Olson, P. (2000). **Gender, Age, Breed and Distribution of Morbidity and Mortality in Insured Dogs in Sweden during 1995 and 1996**. Veterinary Research. Vol. 37, pp. 519-525.
  25. Elgue, V.; Piaggio, J.; Amaral, C.; Pessina, P. (2012). **Factores Asociados a la Presentación del Tipo de Cáncer en Caninos Atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria de Uruguay**. Veterinaria (Montevideo). Vol. 48, pp. 25-30.
  26. Fenger, J.M.; London, C. A.; Kisseberth, W.C. (2014). **Canine Osteosarcoma: a Naturally Occurring Disease to Inform Pediatric Oncology**. Journal of the Institute for Laboratory Animal Research. Vol. 55, n. 1, pp. 69-85.
  27. Fernandes, C.C.; Medeiros, A.A.; Magalhães, G.M.; Szabó, M.P.J.; Queiroz, R.P.; Silva, M.V.A.; Soares, N.P. (2015). **Frequência de Neoplasias Cutâneas em Cães Atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia Durante os Anos 2000-2010**. Biosci. J., Uberlândia. Vol. 31, n. 2, pp. 541-548.
  28. Ferreira, R.L. (2015). **Linfoma Cutâneo não Epiteliotrópico em um Cão Pastor Alemão – Relato de Caso**. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal da Paraíba. Areia, pp. 11-37.
  29. Ferreira de la Cuesta, G.; Pedraza, F. (2003). **Patología Veterinaria**. 1ª ed. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia, pp. 622.
  30. Fictum, P.; Skoric, M.; Segesova, K.; Borska, P. (2009). **Epitheliotropic Cutaneous Lymphoma (mycosis fungoides) with Formation of Nodal and Distant Metastases in a Dog: A Case Report**. Veterinary Medicine. Vol. 54, pp. 387-392.
  31. Fighera, R.A.; de Souza, T.M.; de Barros, C.S.L. (2002). **Linfossarcoma em Cães**. Ciência Rural. Vol. 32, n. 5, pp. 895-899.
  32. Filho, J.C. (2010). **Estudo Retrospectivo de 1647 Tumores Mamários em Cães**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Santa Maria. Brazil, pp. 29-62.
  33. Filho, P.R.C.G. (2018). **Achados Patológicos do Linfoma Multicêntrico Metastático em um Cão: Relato de Caso**. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal da Paraíba, pp. 12-30.



34. Fonseca, F.M.C.; Castro, G.N.; Ribeiro, M.C.; Stefanine, N.R.; Moura, L.T.S.; Javaé, N.R.K. (2017). **Incidência de Tumor Venéreo Transmissível em Caninos**. Revista Científica de Medicina Veterinária – ISSN 1679-7353.
35. Frazão, I.R.B. (2020). **Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia. Linfoma Multicêntrico Canino**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade de Évora. Évora, pp. 55-91.
36. Fujiwara, I.A.; Fujimori, T.; Oka, Y.; Hamamoto, Y.; Kazato, Y.; Sawada Yayoshi, N.; Hasegawa, D.; Fujita, M. (2014). **Evaluation of Outcomes and Radiation Complications in 65 Cats with Nasal Tumours Treated with Palliative Hypofractionated Radiotherapy**. Veterinary Journal. Vol. 202, n. 3, p. 455-461.
37. Furian, M.; Sandei, C.F.C.S.; Rocha, E.J.N.; Lot, R.F.E. (2007). **Estudo Retrospectivo dos Tumores Mamários em Caninos e Felinos Atendidos no Hospital Veterinário da Famed entre 2003-2007**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária - ISSN 1679-7353.
38. García, R.; Ortiz, J.F.; Merchán, C.; Taborda, L.M. (2014). **Fibroma y Quiste Infundibular en Vulva de Canina**. Journal of Agriculture and Animal Sciences. Vol. 3, n. 2, pp. 72- 80.
39. González, G. (2010). **Estudio Retrospectivo de las Neoplasias Hepáticas en caninos**. Digital UNAL, pp. 16.
40. González-Chávez, M.T.; González, B.P.; Rodríguez, Y.F. (2015). **Frecuencia de presentación de neoplasias en caninos del municipio San Miguel del Padrón, La Habana, Cuba**. Rev. Salud. Anim. Vol. 1, pp. 39-46.
41. Gutiérrez, C.F.D. (2016). **Estudio Retrospectivo de Neoplasias Diagnosticadas por Histopatología de Caninos en la Universidad de la Salle Durante el Periodo 2008-2013**. Monografía (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidad de la Sall. Bogotá D.C. pp. 12-63.
42. Hernández, G.V. (2017). **Linfomas Cutâneos em Cães: Estudo Epidemiológico, Morfológico, Imunofenotípico e Seroprotéico**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinárias). Universidade Estadual Paulista. Câmpus de Jaboticabal, pp. 1-85.
43. Huppes, R.R.; Silva, C.G.; Uscategui, R.A.R.; DE Nardi, A.B.; Souza, F.W.; Tinucci Costa, M.; Amorim, R.L.; Pazzini, J.M.; Faria, J.L.M. (2014). **Tumor Venéreo Transmissível (TVT): Estudo Retrospectivo de 144 Casos**. Archives of Veterinary Science. Vol. 30, n. 1, pp. 13-18.

44. Inkelmann, M.A.; Kommers, G.D.; Figuera, R.A.; Irigoyen, L.F.; Barros, C.S.L.; Silveira, I.P.; Trost, M.E. (2011). **Neoplasmas do Sistema Urinário em 113 cães**. Pesquisa Veterinária Brasileira. Vol. 31, n. 11, pp. 1102-1107, 2011.
45. Ito, D.; Frantz, A.M.; Modiano, J.F. (2014). **Canine Lymphoma as a Comparative Model for Human Non-Hodgkin Lymphoma: Recent Progress and Applications**. Veterinary Immunology and Immunopathology. Vol. 3, pp. 192–201.
46. Kimura, K.C. (2012). **Linfoma Canino: Papel do Meio Ambiente**. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada. Universidade de São Paulo. São Paulo, pp. 23-53.
47. Kitchell, B.E.; Dervisis, N.G. (2010). **Pathophysiology and Tumor Cell Growth**. Cancer management in small animal practice. Missouri: Saunders, pp. 1-9.
48. Kusewitt, D.F.; Rush, L.J. (2007). **Neoplasia and Tumor Biology**. Pathologic basis of veterinary disease. 4ª ed. Missouri: Mosby Elsevier, pp. 253-260.
49. Lara, A. (2009). **Management Lymphoma in Dogs**. In Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference, Barcelona. Spain.
50. Lima, S.R. (2016). **Neoplasmas Cutâneas em Cães Diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT**. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Universidade Federal de Mato Grosso. Mato Grosso, pp. 12-48.
51. Lirani, W.; Netto, M.R.M. (2017). **Análise da Diferenciação Imunohistoquímica dos Linfomas Não-Hodgkin Diagnosticados na Última Década nos Campos Gerais**. Universidade Estadual de Ponta Grossa – Departamento de Medicina, pp. 1-4.
52. Macarrão, J.A.C. (2021). **Linfoma Multicêntrico Canino**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade de Évora. Évora, pp. 26-83.
53. Magalhães, A.M.; Ramadinha, R.R.; Barros, C.S.L.; Peixoto, P.V. (2001). **Estudo Comparativo entre Citopatologia e Histopatologia no Diagnóstico de Neoplasias Caninas**. Pesquisas Veterinárias Brasileiras. Vol. 21, pp. 23-32.
54. Maria, D.S. (2017). **Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico: Relato de Caso**. Monografia Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, pp. 11-26.
55. Maria, P.P.; Sobral, R.A.; Daleck, C.R. (1998). **Casuística de Cães Portadores de Neoplasias Atendidos no Hospital Veterinário da Unesp/Jaboticabal, no Período de**

- 01/01/95 a 01/05/97.** In: Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia, IX, 1998, Belo Horizonte. Belo Horizonte: Jornal Brasileiro de Ciência Animal – JBCA, pp. 120-122.
56. Marconato, L.; Gelain, M.E.; Comazzi, S. (2013). **The Dog as a Possible Animal Model for Human Non-Hodgkin Lymphoma: A Review.** Hematological Oncology. Vol. 31, n. 1, pp. 1-9.
57. Meirelles, A.E.W.B.; Oliveira, E.C.; Rodrigues, B.A.; Costa, G.R.; Sonne, L.; Tesser, E.S; Driemeier, D. (2010). **Prevalência de Neoplasmas Cutâneos em Cães da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS: 1.017 casos (2002-2007).** Pesquisa Veterinária Brasileira. Vol. 30, pp. 968-973.
58. Merlo, D.F.; Rossi, L.; Pellegrino, C. (2008). **Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy.** Veterinary Internal Medicine. Vol. 22, pp. 976-984.
59. Mineshige, M.; Kawaral, S.; Yauchi, T. Segawa, K.; Neo, S.O.; Sugahara, G.; Kamiie, J.; Hisasue M.; Shirota, K. (2016). **Cutaneous Epitheliotropic T-Cell Lymphoma with Systemic Dissemination in a Dog.** Journal Veterinary Diagnostic Investigation. Vol. 28, pp. 327-331.
60. Morris, J.; Dobson, J. (2007). **Oncologia de Pequenos Animais.** São Paulo: Roca, pp. 300-350.
61. Moura, V.M.B.D. (2013). **Roteiro de Necropsia e Colheita de Material para Laboratório.** Universidade Federal de Goiás – UFG, pp. 2-15.
62. M'Pomberah, L.S. (2019). **Avaliação Retrospectiva e Epidemiológica do Tumor Venéreo Transmissível Canino no Hospital Escolar Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane: 2009 a 2008.** Dissertação (Licenciatura em Medicina Veterinária) Universidade Eduardo Mondlane. Maputo, pp. 20-50.
63. Natividade, F.S.; Castro, M.B.; Silva, A.S.; Oliveira, L.B.; Mcmanus, C.M.; Galera, P.D. (2014). **Análise de Sobrevida e Fatores Prognósticos de Cães com Mastocitoma Cutâneo.** Pesquisa Veterinária Brasileira. Vol. 34, n. 9, pp. 874-884.
64. Nelson, R.W.; Couto, C.G. (2015) **Linfoma.** Medicina Interna de Pequenos Animais. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 1160-1174.
65. Nelson, R.W.; Couto, C.G. (2009). **Small Animal Internal Medicine.** 4ª ed. St. Louis: Mosby Elsevier, pp. 1143-1195.
66. Neuwald, E.B. (2013). **Alterações Hemato-Bioquímicas e Cardíacas em Cães com Linfoma.** Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, pp. 10-98.

67. North, S.; Banks, T. (2009). **Introduction to Small Animal Oncology**. Londres: Saunders Elsevier, pp. 225-229.
68. Oliveira, A.I.A. (2014). **Linfoma Canino e Felino: Revisão Bibliográfica e Estudo de 3 Casos Clínicos**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade de Lisboa. Lisboa, pp. 4-51.
69. Oliveira, K.M.; Horta, R.S.; Silva, C.M.O.; Lavor, M.S.L. (2013). **Principais Síndromes Paraneoplásicas em Cães e Gatos**. Enciclopédia Biosfera. Centro Científico Conhecer – Goiânia. Vol. 9, n.17, pp. 2073.
70. Oliveira, L.O.; Oliveira, R.T.; Loretto, A.P.; Rodrigues, R.; Driemeier, D. (2003). **Aspectos Epidemiológicos da Neoplasia Mamária Canina**. Acta Scientiae Veterinariae. Vol. 31, n. 2, p. 105-110.
71. Padilha, D.R. (2019). **Relatório do Estágio Curricular Supervisionado em Medicina Veterinária** Área de Concentração: Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Pampa Campus Uruguaiana, pp. 12-50.
72. Pastor, M.; Chalvet-Monfray, K.; Marchal, T.; Keck, G.; Magnol, J.P.; Fournel-Fleury, C.; Ponce, F. (2009). **Genetic and Environmental Risk Indicators in Canine Non-Hodgkin's Lymphomas: Breed Associations and Geographic Distribution of 608 Cases Diagnosed Throughout France Over 1 Year**. Journal Veterinary Internal Medicinal. Vol. 23, pp. 301-310.
73. Pena, S.B. (2006). **Frequência de Dermatopatias Infecciosas, Parasitárias e Neoplásicas em Cães na Região de Garça, SP, Brasil**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Vol. 7, pp. 21.
74. Pereira I.S.M. (2019). **Linfoma Canino: Caracterização e Relação com Leishmaniose (2017-2019)**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, pp. 17-43.
75. Pimenta, V.S.C.; Braga, K.M.S.; Machado, P.A.; Prado, Y.C.L.; Araújo, E.G. (2013). **Osteossarcoma Canino e Humano: Uma Visão Comparada**. Centro Científico Conhecer – Goiânia. Vol. 9, n. 17, pp. 1971-1991.
76. Poche, A.; Agudelo, A.; Sánchez, D.; Valencia, A. (2017). **Aproximación Diagnóstica a un Linfoma Multicéntrico en Canino: de lo Clínico a lo Histopatológico**. Revista electrónica de veterinaria. Redvet, pp. 3-16.

77. Ponce, F.; Marchal, T.; Magnol, J.P.; Turinelli, V.; Ledieu, D.; Bonnefont, C.; Pastor, M.; Delignette, M.L.; Fournel-fleury, C. (2010). **A Morphological Study of 608 Cases of Canine Malignant Lymphoma in France with a Focus on Comparative Similarities between Canine and Human Lymphoma Morphology**. *Veterinary Pathology*. Vol. 47, pp. 414-433.
78. Priebe, A.P.S.; Riet-Correa, G.; Paredes, L.J.A.; Costa, M.S.F.; Silva, C.D.C.; Almeida, M.B. (2011). **Ocorrência de Neoplasias em Cães e Gatos da Mesorregião Metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010**. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*. Vol. 63, n. 6, pp. 1583-1586.
79. Proença, A.R.S.G. (2009). **Linfoma Maligno Multicêntrico Canino**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa, pp. 2-76.
80. Ribas, C.R.; Dornbusch, P.T.; Faria, M.R.; Wouk, A.F.P.F.; Cirio, S.M. (2012). **Alterações Clínicas Relevantes em Cadelas com Neoplasias Mamárias Estadiadas**. *Archives of Veterinary Science*. Vol. 17, n. 1, pp. 60-68.
81. Ribeiro, R.C.S.; Aleixo, G.A.S.; Andrade, L.S.S. (2015). **Linfoma Canino: Revisão de Literatura**. *Medicina Veterinária (UFRPE)*. Recife. Vol. 9, n. 1- 4, pp. 10-19.
82. Ribeiro, T.A.; Ferreira, V.R.F.; Mondego-Oliveira, R.; Andrade, F.H.E.; Abreu-Silva, A.L.; Oliveira, I.S.; Melo, S.A.; Teofilo, T.S; Torres, M.A.O. (2020). **Epidemiological Profile of Canine Neoplasms in São Luís/MA: a Retrospective Study (2008-2015)**. *Research, Society and Development*. Vol. 9, n. 12, pp. 2-10.
83. Rooyen, L.J.; Hooijberg, E.; Reyers, F. (2018). **Breed Prevalence of Canine Lymphoma in South Africa**. *Journal of the South African Veterinary Association*. Vol. 89, pp. 1-11.
84. Sanches, O.C.; Giuffrida, R.; Pereira, L.G.; Tokawa, P.K.A.; Pereira, V.C. (2013). **Avaliação Epidemiológica em Cães Portadores de Linfoma**. *Colloquium Agrariae*. Vol. 9, n. Especial, pp. 70-84.
85. Sanches, R.C.; Regonato, E.; Ziliotto, L.; Vicenti, F.A.M.; Daleck, C.R. (2000). **Doenças Neoplásicas em Cães: Estudo Retrospectivo de 535 Casos**. In: Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Goiânia. Universidade Federal do Goiás, pp. 42.
86. Salvado, I.S.S. (2010). **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 (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade Técnica de Lisboa, pp. 2-69.

87. Santos, I.F.C.; Cardoso, J.M.M.; Laisse, C.J.M.; Bessa, S.A.T. (2013). **Prevalência de Neoplasias Diagnosticadas em Cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique**. Arquivos Brasileiros em Medicina Veterinária e Zootecnia. Vol. 65, n. 3, pp. 773-782.
88. Scott, D.W.; Miller, W.H.; Griffin, C.E. (2002). **Muller e Kirk. Dermatología en Pequeños Animales**. 6ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica, pp. 1572.
89. Silva, A.E.; Serakides, R.; Cassali, G.D. (2004). **Carcinogênese Hormonal e Neoplasias Hormônio-dependentes**. Ciência Rural. Vol. 34, pp. 625-633.
90. Silva, A.S. (2020). **Estudo Retrospectivo das Neoplasias Mesenquimais Caninas Diagnosticadas no Setor de Patologia Animal da Evz/Ufg**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade Federal de Goiás. Goiânia, pp. 4-27.
91. Silva, M.C.V.; Barbosa, R.R.; Santos, R.C.; Chagas, R.S.N.; Costa, W.P. (2007). **Avaliação Epidemiológica, Diagnóstico e Terapêutica do Tumor Venéreo Transmissível (TVT) na População Canina Atendida no Hospital Veterinário da UFERSA**. Acta Veterinária Brasileira. Vol. 1, n. 1, pp. 28-32.
92. Silveira, L.M.G.; Cunha, F.M.; Marzano, T.F.; Calderaro, F.F.; Bonamin, L.V. (2006). **Estudo Crítico de Neoplasias Cutâneas em Cães**. Revista de Instituto de Ciências Saúde. Vol. 3, pp. 169-173.
93. Silveira, P.R.; Daleck, C.R.; Eurides, D.; Da Silva, L.A.; Repetti, C.S.F.; De Nardi, A.B. (2008). **Estudo Retrospectivo de Osteossarcoma Apendicular em Cães**. Ciência Animal Brasileira. Vol. 9, n. 2, pp. 487-495.
94. Soares, N.P. (2015). **Estudo de Neoplasias Mamárias de Cadelas em Uberlândia e Imunomarcção para Ciclooxigenase 2**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Uberlândia. Brasil, pp.10-44.
95. Sorenmo, K.U.; Kristiansen, V.M.; Cofone, M.A.; Shofer, F.S.; Breen, A.M.; Langeland, M.; Mongil, C.M.; Grondahl, A.M.; Teige, J.; Goldschmidt, M.H. (2009). **Canine Mammary Gland Tumours; a Histological Continuum from Benign to Malignant; Clinical and Histopathological Evidence**. Veterinary and Comparative Oncology. Vol. 7, n. 3, pp. 182-172.
96. Sousa, R.S.; Sprenger, L.K.; Risolia, L.W.; Gabardo, L.; Molento, M.B.; Cunha da Silva, A.W. (2014). **Tumores Neoplásicos de Cães e Gatos Diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Paraná**. Archives of Veterinary Science. Vol. 20, n. 1, pp. 10-16.

97. Souza, T.M.; Figuera, R.A.; Irigoyen, L.F.; Barros, C.S.L. (2006). **Estudo Retrospectivo de 761 Tumores Cutâneos em Cães**. *Ciência rural*. Vol. 36, n. 2, pp. 555-560.
98. Souza, V.T.F.; Paraguassu, A.A.; Moreira, E.L.T. (2001). **Ocorrência de Neoplasias em Caninos na Cidade de Salvador, Bahia (achados de biopsias)**. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*. Vol. 2, n. 2, pp. 53-58.
99. Suzano, S.; Sequeira, J.; Rocha, N.; Pessoa, A. (2010). **Classificação Citológica dos Linfomas Caninos**. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. São Paulo. Vol. 47, n. 1, pp. 47-54.
100. Stocco, M.B. (2015). **Ocorrência de Neoplasias em Cães Atendidos no Hospital Veterinário da UFMT**. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Universidade Federal de Mato Grosso. CUIABÁ – MT, pp. 16-58.
101. Sturion, D.J.; Santos, P.G.; Santos, R.V.; Laganaro, S.L.; Abreu, C.B.; Isquerdo, R.; Garbelini, M.E. (1997). **Osteocronoma em Cão Fila Brasileiro**. In: Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, XIX. Curitiba. Anais Curitiba: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais – Paraná, pp. 48.
102. Szewczyk, M.; Lechowksi, R.; Zabielska, K. (2015). **What do we Know about Canine Osteosarcoma Treatment? - Review**. *Veterinary Research Communications*. Vol. 39, pp. 61-67.
103. Tarquino, K.R. (2018). **Estudio Retrospectivo de Neoplasias de Origen Mesenquimal en Caninos y Felinos Procedentes de la Ciudad de Bogotá, Colombia**. *Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales*. Core, pp. 1-12.
104. Teixeira, L. (2011). **Diagnostico Citológico de Neoplasias Hepatobiliares em Cães Atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV-UFRGS) no Período de 2005 a 2010**. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, pp. 14-30.
105. Timm, L.L. (2005). **Técnicas Rotineiras de Preparação e Análise de Lâminas Histológicas**. *Caderno La Salle XI*. Vol. 2, pp. 231-239.
106. Toríbio, J.M.M.L.; Lima, A.E.; Filho, E.F.M.; Ribeiro, L.G.R.; D'Assis, M.J.M.H.; Teixeira, R.G.; Damasceno, K.A.; Cassali, G.D.; Neto, J.M.C. (2012). **Caracterização Clínica, Diagnóstico Histopatológico e Distribuição Geográfica das Neoplasias Mamárias em Cadelas de Salvador, Bahia**. *Revista de Ceres, Viçosa*. Vol. 59, n.4, pp. 427-433.

107. Vail, D.M. (2013). **Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias/Feline Lymphoma and Leukemia**. Small Animal Clinical Oncology. 5<sup>th</sup> edition Missouri: Saunders Elsevier, pp. 608-650.
108. Vail, D.M.; Young, K.M. (2007). **Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemia**. Small Animal Clinical Oncology. Philadelphia: W.B. Saunders Company. Cap. 31, pp. 699-733.
109. Vascellari, M.; Baioni, E.; Ru, G.; Carminato, A.; Mutinelli, F. (2009). **Animal Tumour Registry of two Provinces in Northern Italy: Incidence of Spontaneous Tumours in Dogs and Cats**. BMC Veterinary Research. Vol. 13, pp. 5-39.
110. Vegad, J.L. (2007). **Neoplasia. A Textbook of Veterinary General Pathology**. 2<sup>a</sup> ed. Lucknow: International Book Distributing Co, pp. 277-287.
111. Vieira, M.C. (2012). **Eletroforetograma de Proteínas Séricas em Cães Linfomatosos, Submetidos ao Protocolo Quimioterápico de Madison-Wisconsin**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Estadual Paulista. Taboticabal.
112. Villamil, A.J.; Henry, C.J.; Hahn, A.W.; Bryan, J.N.; Tyler, J.W.; Caldwell, C.W. (2009). **Hormonal and Sex Impact on the Epidemiology of Canine Lymphoma**. Journal of Cancer Epidemiology. Vol. 2009.
113. Vivero, L.E.; Chavera, A.; Perales, R.; Fernández, V. (2013). **Frecuencia de Neoplasias Caninas en Lima: Estudio Retrospectivo en el Período 1995-2006**. Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú. Vol. 2, pp. 182-188.
114. Wilmsen, M.O.; Tremori, T.M.; Rocha, N.S. (2016). **Retrospective Study of 33 Dogs with Osteosarcoma (OSA) by Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) at FMZ VET Hospital, UNESP – Botucatu, SP**. Annual Research and Review in Biology. Vol. 9, n. 1, pp. 1-8.
115. Withrow, S.J.; Macewen, E.G. (2007). **Small Animal Clinical Oncology**. 4<sup>a</sup> ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 15-17.
116. Zaldívar, N.; Puebla, H.; Ferrales, Y.; Almaguer, Y.; Vaillant, Y. (2002). **Importancia de las Neoplasias en los Animales Domésticos. Neoplasias Diagnosticadas en los Centros de Epizootiología y Diagnóstico Veterinario de Guantánamo y Granma, Cuba**. Revista de la Producción Animal, pp. 14-53.



## 11. Anexos

**Anexo I:** Modelo da ficha de registo dos dados do estudo retrospectivo

Nr de ordem	Raça	Sexo	Idade	Tipo de neoplasia	Localização das lesões
01					
02					
.....					

**Anexo II:** Neoplasias que acometeram o mesmo animal

Animal	Neoplasia	Raça	Idade (Anos)	Sexo
1	Adenocarcinoma mamária	Leão da Rodésia	13	Fêmea
	Epitelioma cornificante intracutâneo			
2	Adenoma mamário	Pastor Alemão	11	Fêmea
	Adenocarcinoma papilar mamário			
3	Hemangioma cavernoso	Bullmastiff	11	Macho
	Adenocarcinoma das glândulas perianais			
4	Lipoma	Leão da Rodésia	12	Fêmea
	Mastocitoma			
5	Carcinoma das células escamosas	Leão da Rodésia	10	Macho
	Mastocitoma grau II (pouco diferenciado)			
6	Linfoma multicêntrico	Bullmastiff	12	Fêmea
	Carcinoma bronquiolar alveolar			
7	Mastocitoma cutâneo canino	Labrador	9	Fêmea
	Adenocarcinoma complexo mamário			
8	Tumor das células de Leydig	SRD	7	Macho
	Lipoma			

**Anexo III:** Classificação histológica das neoplasias.

Classificação histológica	Número	Porcentagem
Adenocarcinoma complexo mamário	3	1,20
Adenocarcinoma da glândula perianal	1	0,40
Adenocarcinoma da glândula sebácea	2	0,80
Adenocarcinoma das glândulas apócrinas	1	0,40
Adenocarcinoma mamário	14	5,40
Adenocarcinoma papilar mamário	7	2,70
Adenocarcinoma tubulopapilar mamário	5	1,90
Adenoma da glândula meibomiana	4	1,60
Adenoma da glândula da terceira pálpebra	2	0,80
Adenoma da glândula perianal	6	2,30
Adenoma da glândula sebácea	2	0,80
Adenoma da glândula sudorípara	1	0,40
Adenoma ductal sebácea		
Adenoma mamário	9	3,50
Adenoma papilar mamário	2	0,80
Adenoma papilar uterino	1	0,40
Adenoma vaginal		
Carcinoma bronquiolar alveolar		
Carcinoma da glândula meibomiana	11	4,30
Carcinoma das células escamosas		
Carcinoma escamoso ocular (tipo papilar)	1	0,40
Carcinoma mamário (tipo lobular)		

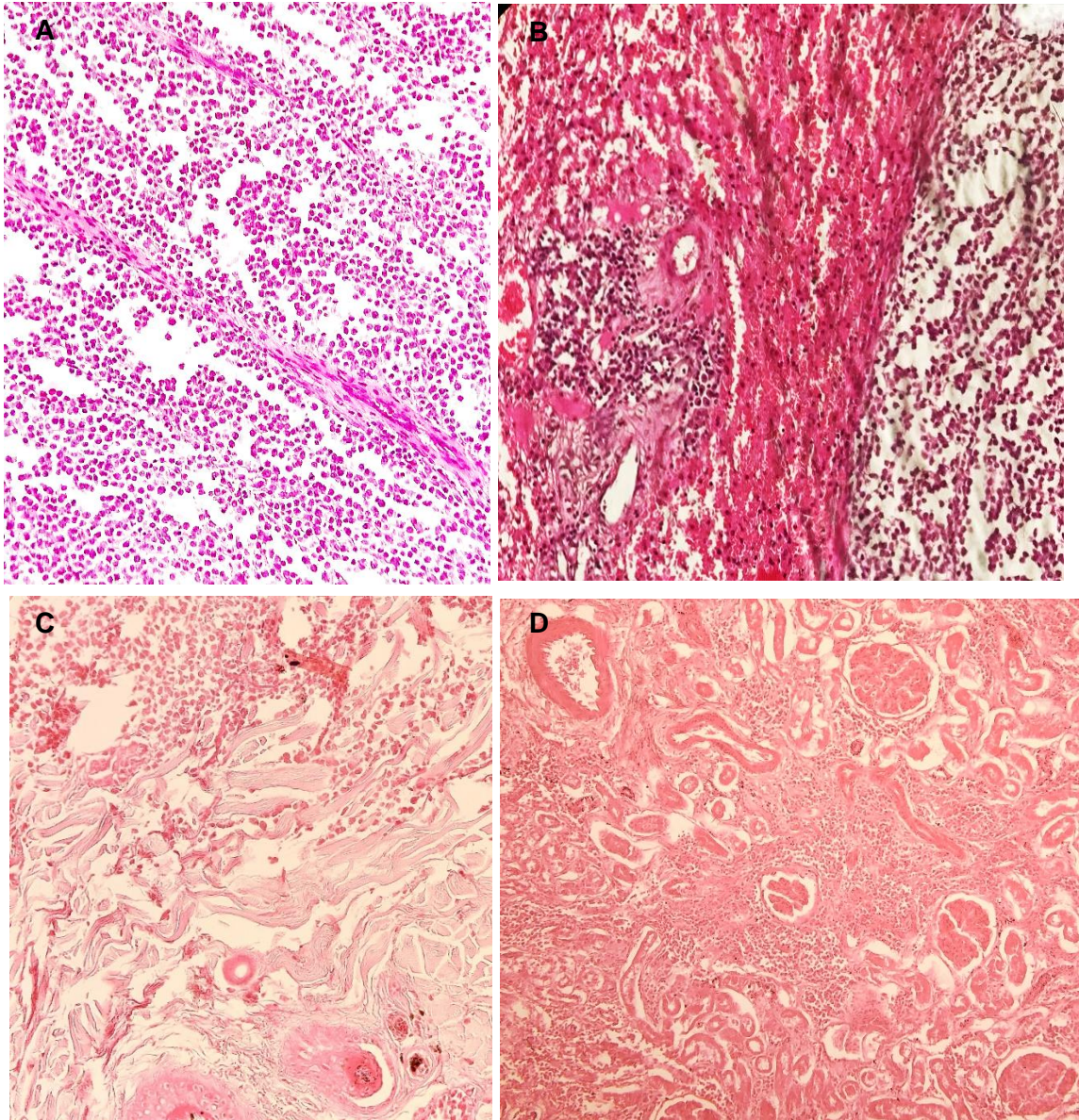
Carcinoma mamário rico em lípidos com metástase no pulmão e linfonodos		
Comedocarcinoma com metástase no pulmão, fígado, linfonodos, glândula adrenal e rim.	1	0,40
Epitelioma cornificante intracutâneo	4	1,60
Epitelioma cornificante para-auricular	1	0,40
Epitelioma das glândulas perianais	2	0,80
Epitelioma meibomiano	3	1,20
Feocromocitoma	1	0,40
Fibroleiomioma		
Fibroma	11	4,30
Fibrossarcoma	15	5,80
Hemangioma	4	1,60
Hemangioma capilar	1	0,40
Hemangioma cavernoso	2	0,80
Hemangioperitocitoma	1	0,40
Hemangiossarcoma	3	1,20
Hemangiossarcoma esplênico (tipo capilar)	1	0,40
Histiocitoma	11	4,30
Histiocitoma cutâneo múltiplo	2	0,80
Leiomioma gástrico	1	0,40
Leiomioma uterino	2	0,80
Leiomioma vaginal	1	0,40
Leiomiossarcoma		
Linfoma epiteliotrópico	3	1,20
Linfoma hepatoesplênico		
Linfoma multicêntrico	3	1,20
Lipoma	12	4,70
Lipossarcoma	1	0,40
Mastocitoma	18	7,0
Mastocitoma canino, grau I	2	0,80
Mastocitoma canino grau I (bem diferenciado)	1	0,40
Mastocitoma canino, grau II (pouco diferenciado)	3	1,20
Melanoma maligno		
Mioepitelioma maligno	2	0,80
Mixoma	1	0,40
Osteossarcoma	14	5,40
Osteossarcoma com metástase no pulmão	1	0,40
Osteossarcoma misto		
Osteossarcoma osteoblástico	2	0,80
Osteossarcoma osteoblástico com metástase no pulmão	1	0,40
Osteossarcoma osteoblástico produtivo		
Papiloma auricular	2	0,80
Papilomatose cutânea bucal		
Semioma	2	0,80
Sarcoma indiferenciado	1	0,40
Tricoblastoma ('Ribbon type')		
Tricoepitelioma cístico	3	1,20
Tumor das células de Sertoli		
Tumor das células de Leydig	1	0,40
Tumor mamário misto	5	1,90
Tumor venéreo transmissível canino	24	9,30
Tumor venéreo transmissível com metástase esplênica	1	0,40
Tumor venéreo transmissível com metástase no olho		

**Anexo IV:** Fotografias macroscópicas das lesões dos pacientes com linfoma.

**Imagens: P1:** A – Baço com duas massas. B – Fígado: aumentado de tamanho e brilhante. **P2:** C – Lesões circulares no dorso. D – Tecidos subjacentes à pele não afectados pelas lesões. E – Rim. F – Fígado.



**Anexo V:** Fotografias microscópicas dos órgãos afectados pelas neoplasias.



**Imagens: P1:** A – Baço: grande quantidade de linfócitos atípicos difusos (20x). B – Fígado: linfócitos neoplásicos perivasculares (20x). **P2:** C – Pele: perda de estruturas dérmicas (20x). D – Rim linfócitos neoplásicos difusos (10x). Coloração de HE