

Aspectos clínico-laboratoriais de linfoma em cão: Relato de caso

Re
lat

Clinical laboratory aspects of lymphoma in dog: A case report

Társsila Mara Vieira Ferreira¹, José Leonaldo Miranda Azevedo², Ana
Karine Rocha de Melo Leite^{3*}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará,
Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Patologista Clínico do Laboratório de Patologia Animal SANIMAL. Fortaleza, Ceará, Brasil

³ Docente da Faculdade Metropolitana de Fortaleza- Fаметro e colaboradora no Laboratório de
Imunologia e Bioquímica Animal (LIBA) da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará,
Brasil. Autor para correspondência: E-mail: * karinemelo@yahoo.com.br

RESUMO: O caso clínico refere-se a uma cadela, SRD, médio porte, que foi atendida em uma clínica veterinária particular. Uma série de hemogramas, bioquímica sérica e sorologia foram realizadas a fim de monitorar o quadro geral da paciente, bem como acompanhar o tratamento instituído. Na busca diagnóstica, os dados revelaram ausência de sinais conclusivos sendo solicitado ainda radiografia, ultrassonografia e histopatológico. Com base nos sinais clínicos associados aos resultados laboratoriais, verificou-se que o prognóstico da cadela era desfavorável. A mesma foi submetida à eutanásia por opção do proprietário, necropsia e coletadas amostras de tecidos de órgãos alterados macroscopicamente para avaliação histopatológica. O resultado dessa última mostrou diversas alterações compatíveis com linfoma. Conclui-se nesse trabalho que os resultados dos exames laboratoriais associados aos achados histopatológicos foram essenciais para finalizar o caso clínico, demonstrar alterações hematológicas e bioquímicas induzidas pela neoplasia maligna, bem como comprovar o diagnóstico de linfoma na cadela.

Palavras-chaves: linfoma, cão, hematologia, bioquímica, SANIMAL.

ABSTRACT: The case relates to a bitch, SRD, midsize, who was treated at a private veterinary clinic. A series of blood counts, serum biochemistry and serology were carried out to monitor the general condition of the patient, as well as monitor the treatment. In the diagnostic search, the data revealed no conclusive signs still being requested radiography, ultrasound and histopathology. Based on the clinical signs associated with the laboratory results, it was found that the dog was unfavorable prognosis. The same was euthanized at the option of the owner, necropsy and collected tissue samples from macroscopically altered organs for histopathological evaluation. The result of the latter showed several abnormalities consistent with lymphoma. We conclude this work the results of laboratory tests associated with histopathological findings were essential to complete the clinical case demonstrating hematological and biochemical changes induced by malignant neoplasia as well as confirm the diagnosis of lymphoma in dogs.

Key-words: lymphoma, dog, hematology, biochemistry, SANIMAL.

Autor para correspondência: E-mail: * karinemelo@yahoo.com.br

Recebido em 09/09/2015; Aceito em 22/12/2015

<http://dx.doi.org/10.5935/19812965.2015>

0061

INTRODUÇÃO

Linfoma é a doença maligna hematopoiética de maior ocorrência em cães, apresentando também alta incidência entre todos os tipos de neoplasias caninas (OGILVIE et al., 2002). Constituem 24% das neoplasias em cães e 83% de todas as malignidades hematopoiéticas, sendo o mais comum dos distúrbios linfoproliferativos nos pequenos animais (VAIL & OGILVIE, 2003). O linfoma ou linfossarcoma corresponde a uma proliferação de células linfóides malignas que acomete inicialmente linfonodos ou órgãos viscerais sólidos, como o fígado ou o baço (VAIL, 2008). Isto diferencia os linfomas das leucemias, que tem origem na medula óssea (COUTO, 2001).

Os sinais clínicos do linfoma canino são variados e dependem da localização anatômica e da extensão da doença (MORRISON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007). O diagnóstico presuntivo do linfoma é fundamentado no histórico clínico, exame físico e alterações em exames laboratoriais e de imagem. Entretanto, o diagnóstico definitivo é obtido através da análise citológica e/ou histopatológica dos órgãos acometidos e linfonodos (MACEWEN & YOUNG, 1996; VAIL & OGILVIE, 2003).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo descrever um relato de caso sobre linfoma em um cão, direcionando aos aspectos diagnósticos da patologia a fim de enfatizar as alterações laboratoriais induzidas por essa neoplasia.

MATERIAL E METODOS

No dia 04 de abril de 2012, uma cadela, SRD, com 6 anos de idade, pesando cerca de 40kg retornou em uma clínica veterinária. A mesma residia em um sítio, tendo acesso a areia e vegetações. Alimentava-se de ração e a vacinação e vermifugação encontravam-se atrasadas. No histórico clínico, a cadela já havia apresentado apatia, inapetência, presença de carrapatos, diagnosticando-se erliquiose, com sorologia negativa para leishmaniose. Dessa forma, iniciou-se o tratamento. No retorno da consulta, a queixa principal apresentada pelo proprietário era aumento de volume na região submandibular há 10 dias, apatia, inapetência persistente e edema de membros posteriores. Ao exame físico, constatou-se no animal anorexia, perda de peso, letargia, mucosas hipocoradas, sopro cardíaco evidente a ausculta, aumento dos linfonodos superficiais submandibulares, poplíteos e pré-escapulares.

A cadela foi internada e instituída medidas terapêuticas de suporte. Exames complementares e acompanhamento do estado clínico foram também necessários.

Após 7 dias de internamento, os sinais clínicos observados, além dos citados anteriormente, foram: dispnéia, polidipsia e poliúria. No 8º dia de internamento, a cadela apresentava também fezes diarréicas e emese.

Foram realizadas coletas de sangue durante todo o período de internamento. O sangue para hemograma completo foi coletado em tubos com anticoagulante EDTA e, para quantificação da bioquímica sérica, sem anticoagulante. As coletas foram realizadas nos dias 4, 9, 12 e 13 de abril de 2012. No dia 04 de abril de 2012 (1º dia de internamento), amostra de sangue foi coletada também em tubo sem anticoagulante para quantificação sorológica de babesiose e erliquiose. Quantificação de proteínas totais e fracionadas no dia 11 de abril de 2012 foram também solicitadas. Radiografia torácica e ultrassonografia abdominal foram também realizadas no dia 12 de abril de 2012 (penúltimo dia de internamento).

RESULTADOS

No retorno da consulta, a cadela apresentou inapetência, anorexia e letargia. Mucosas hipocoradas e

aumento dos linfonodos superficiais submandibulares, poplíteos e pré-escapulares; edemas na região submandibular e de membros posteriores também foram observados. Esses achados sugerem que a cadela não estava respondendo de forma satisfatória ao tratamento para erliquiose, suspeitando-se de outras enfermidades. Dados mostram que babesiose, leishmaniose e doença imunomediada podem induzir um quadro de anemia e trombocitopenia, bem como linfadenopatia (VAIL, 2008; GARCIA-NAVARRO & PACHALY, 1994). No entanto, essas alterações podem também ser visualizadas em cães com linfoma (MACEWEN & YOUNG, 1996; COUTO, 2001; RAMOS et al., 2008), não descartando-se a possibilidade da cadela estar acometida por essa patologia. Sabe-se que diversos distúrbios neoplásicos e não neoplásicos assemelham-se ao linfoma, como as enfermidades citadas anteriormente (COUTO, 2001; VAIL, 2008), o que dificulta o seu diagnóstico precoce.

Sabendo-se que a sorologia para leishmaniose foi negativa, foram solicitados exames sorológicos para babesiose e erliquiose, mostrando-se não reagentes (Tabela 1). Hemograma completo e perfil bioquímico também foram realizados durante todo período de internamento da cadela (Tabelas 2 e 3).

Tabela 1: Resultados sorológico para babesiose e erliquiose

Tipo de imunoglobulina	Babesia	Erlichia
IgM	Negativo	Negativo
IgG	Negativo	Negativo

O resultado do primeiro hemograma mostrou um quadro de anemia regenerativa com presença de anisocitose e hipocromia (Figura 1A). Esferócitos também estavam presentes (Figura 1B), sugerindo uma anemia hemolítica imunomediada. Trombocitopenia com presença de

plaquetas gigantes também foi visualizada (Figura 1C), mostrando que havia uma resposta medular frente à redução no número de plaquetas. Quanto ao leucograma, esse mostrou uma discreta neutrofilia com desvio á direita (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados dos hemogramas após o internamento da cadela no mês de abril de 2012

Componentes	Dias				Referências
	04	09	12	13	
Hemácias	4,5	4,22	3,63	3,91	5,5-8,5 milhões/mm³
Hematócrito	32	30	26	27	37-55 %
Hemoglobina	11	10,2	8,6	9,4	12-18 g%
Plaquetas	140.000	80.000	106.000	76.000	200.000-500.000/mm³
Leucócitos	14.400	15.400	20.400	16.800	6.000-17.000/mm³
Neutr. bast	0	0	0	168	0-300
Neutr. seg	12.240	9.856	16.932	13.776	3.000-11.500
Eosinófilos	144	308	0	0	100-1.250
Linfócitos	1.728	4.312	3.060	2.856	1.000-4.800
Monócitos	288	924	408	0	150-1.350
Prot. plas totais	6,0	6,0	5,8	5,2	5,8-7,9 g/dL

Esse fato pode ser justificado pela presença de infecção ou até mesmo de tumor (LOPES et al., 2007). Em relação à morfologia dos leucócitos, verificou-se a presença de linfócitos atípicos (Figura 1B) e monócitos vacuolizados (Figura 1C), achados que sugerem a presença

de transtorno linfoproliferativo. Esses resultados hematológicos corroboram com os observados em relatos de cães com linfoma, entretanto não são encontrados exclusivamente nessa enfermidade (MACEWEN, 1996; COUTO, 2001; RAMOS et al., 2008).

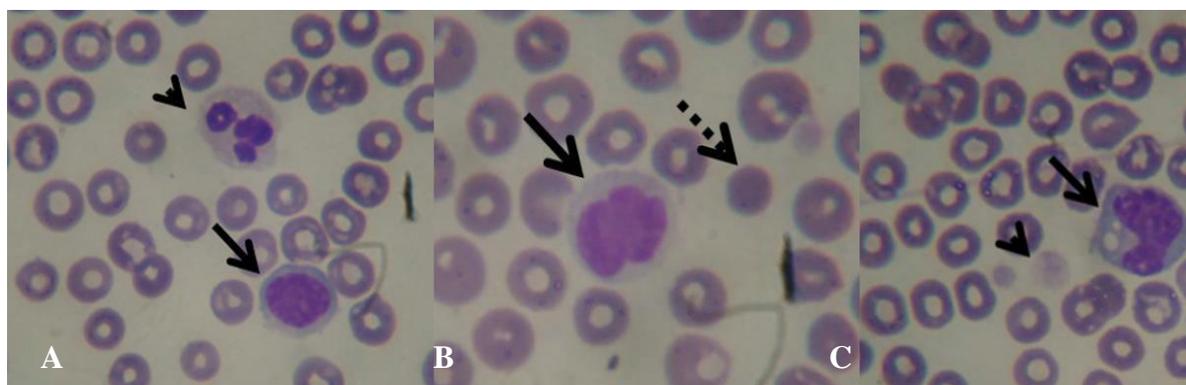


Figura 1. Esfregaço sanguíneo do dia 04 de abril de 2012, mostrando anisocitose e hipocromia das hemácias. A - Presença de neutrófilo (cabeça de seta) e linfócito (seta). B - Presença de linfócito de tamanho mediano com núcleo pleomórfico e citoplasma levemente basofílico (seta), e esferócito (seta tracejada). C- Presença de plaquetas gigantes (cabeça de seta) e monócito vacuolizado (seta). HE, 200X.

Em relação aos resultados da bioquímica sérica, observou-se no primeiro dia de internamento apenas uma alteração nos níveis de cálcio sérico, revelando hipocalcemia (Tabela 3). No entanto, dados da literatura

mostram que animais com linfoma podem apresentar hipercalcemia (OCHOA & BOUDA, 2007), necessitando-se, dessa forma, de maiores investigações.

Tabela 3. Resultados das quantificações bioquímicas séricas após o internamento da cadela no mês de abril de 2012

Componentes	Dias				Referências
	04	09	12	13	
Creatinina	1,2	0,7	1,0	2,0	0,5-1,5 mg/dL
Uréia	16,0	16,0	37,0	92,0	15-65 mg/dL
ALT	16,0	52,3	52,3	41,9	10-88 UI/L
AST	61,1	66,3	55,8	82,0	10-88 UI/L
Cálcio	4,5	4,4	2,1	4,7	9,0-11,3 mg/dL
Bilirubina Direta	0,06	-	0,32	0,20	0,06-0,12 mg/dL
Bilirubina total	0,32	-	0,52	0,46	0,1-0,5 mg/dL
Fosfatase alcalina	136,2	277,7	389,7	356,6	20-150 UI/L

No dia 09 de abril, solicitou-se um segundo hemograma e quantificações bioquímicas séricas. Observou-se a permanência do quadro anêmico ainda do tipo regenerativo com hemácias anisocíticas e hipocrômicas (Tabela 2). Nesse momento, verificou-se também a presença de metarubrócitos e codócitos (Figuras 2A e 2B, respectivamente). Metarubrócitos são hemácias jovens e, dependendo do número e da espécie estudada, são indicativos de regeneração eritrocitária medular. Quanto à presença de codócitos, conhecidos também por hemácias em alvo, esses podem estar presentes em casos de anemia por carência de ferro (OCHOA & BOUDA, 2007), fato que pode ser observado nesse relato de caso através

da redução dos níveis de hemoglobina (10,2 g%).

No entanto, dados da literatura mostram que anemia é a alteração hematológica mais comum em pacientes com linfoma (VAIL & YOUNG, 2007), sendo, na grande maioria das vezes, não regenerativa com hemácias normocíticas normocrômicas (KRUTH & CARTER, 1990).

A trombocitopenia com macroplaquetas ainda permanecia, porém com uma redução significativa no número de plaquetas quando comparada ao primeiro hemograma. Sabe-se que pacientes com neoplasia maligna podem apresentar trombocitopenia imunomediada (SCOTT, 2000), fato que justificaria esse achado nesse relato de caso.

O leucograma mostrou-se sem qualquer alteração, permanecendo dentro dos parâmetros normais. No entanto, verificou-se a presença de linfócitos atípicos no sangue periférico (Figura 2C), achado que pode ser observado em pacientes com linfoma (KRUTH & CARTER, 1990). Quanto aos resultados das quantificações bioquímicas, essas se mostraram dentro dos parâmetros normais, descartando-se, a princípio, qualquer alteração hepática e renal (Tabela 3). Porém, verificou-se um aumento nos níveis de fosfatase alcalina, permanecendo ainda o quadro de hipocalcemia visto anteriormente. Dados da literatura mostram que a fosfatase alcalina é uma enzima amplamente distribuída pelo corpo, encontrada nos ossos e fígado (KERR, 2002). Dessa

forma, suspeitou-se que a cadela poderia apresentar um quadro de osteopatia. Ainda, sabe-se que o cálcio é um mineral encontrado nos ossos e no plasma na forma livre ou ligado à albumina e que quadros hipocalcêmicos podem estar associados à hipoalbuminemia, má absorção, insuficiência renal aguda e neoplasias (BUSH, 2004). Porém, o animal não apresentava hipoalbuminemia, já que o resultado mostrou-se dentro dos parâmetros referenciais com um valor de 2,43 g/dL (2,3 a 3,8 g/dL). Os níveis de globulinas também se apresentaram dentro dos valores normais 2,86 g/dL (2,3 a 5,2 g/dL). No entanto, dados da literatura mostram que pacientes com linfoma apresentam hipergamglobulinemia (CARDOSO et al., 2004).

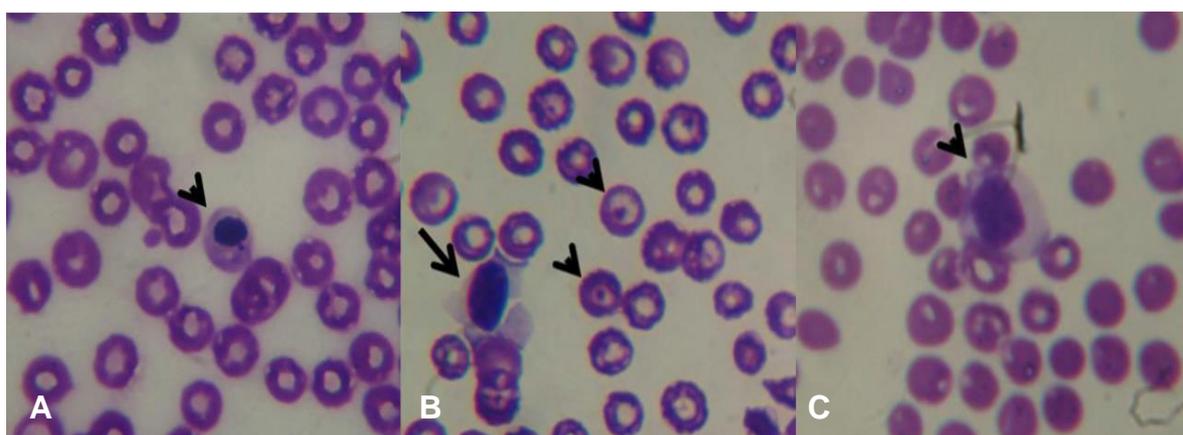


Figura 2. Esfregaço sanguíneo do dia 09 de abril de 2012, mostrando anisocitose e hipocromia das hemácias. A - Presença de metarrubrócito (cabeça de seta). B - Presença de hemácias em alvo (cabeça de seta) e linfócito (seta). C - Presença de linfócito atípico (cabeça de seta). HE 2000X

No dia 12 de abril de 2012, foram solicitados os exames de radiografia torácica e ultrassonografia abdominal, já

que havia suspeita de neoplasias e, possivelmente um processo metastático, pois a cadela apresentava linfadenopatia

generalizada, dispnéia, diarreia e êmese. Foram solicitados novo hemograma e quantificação bioquímica sérica (Tabelas 2 e 3). O animal ainda permanecia com um quadro de anemia do tipo regenerativa e trombocitopenia, porém com uma redução significativa do hematócrito. O leucograma mostrou uma leucocitose neutrofílica com desvio á direita. Resultado semelhante foi observado em cães com linfoma, onde 38,8% dos animais apresentaram neutrofilia com ou sem linfocitose (CÁPUA et al., 2011). No entanto, dados mostram também que animais com linfoma podem apresentar leucograma variado (MORRISON, 2005). Sabe-se que a neutrofilia no caso de linfoma pode está envolvida com o processo inflamatório induzido pelo próprio tumor, porém não apresenta significado clínico significativo (SCHULTZE, 2000; BERGMAN, 2007).

Quanto à análise bioquímica, verificou-se um aumento significativo das bilirrubinas direta e total, bem como da fosfatase alcalina. O quadro de hipocalcemia ainda permaneceu (Tabela 3). Dados da literatura mostram que as bilirrubinas provêm da degradação das substâncias pirrólicas, 85% a partir da hemoglobina liberada pela destruição de eritrócitos e 15% de citocromos hepáticos e mioglobina (OCHOA & BOUDA, 2007).

Nesse relato, o animal apresentava um quadro de anemia, fato que poderia justificar o aumento de bilirrubina, principalmente a indireta. Ainda, o animal poderia estar iniciando um quadro de hepatopatia, dessa forma, induzindo a hiperbilirrubinemia. Sabe-se que a fosfatase alcalina é uma enzima associada à membrana celular presente no fígado, túbulos renais, intestino e ossos (osteoblastos) (MEYER & HARVEY, 2004). Nesse relato, o aumento dessa enzima pode ser justificada provavelmente pelo dano hepático, mais especificamente por um quadro de colestase com retenção de componentes da bile, liberação da enzima induzida pela alteração da permeabilidade do hepatócito e aumento da sua produção (MEYER & HARVEY, 2004).

Quanto o resultado da radiografia torácica, observou-se opacidade de campos pulmonares de padrão intersticial tendendo ao tipo nodular miliar e presença de alguns broncogramas aéreos dispersos de forma difusa pelo parênquima pulmonar. Não foi possível visualizar imagens compatíveis com nódulos metastáticos dispersos pelo parênquima pulmonar, e avaliar a silhueta cardíaca e aferir o VHS devido à somação da imagem cardíaca com a opacificação em campos pulmonares. Esses aspectos eram sugestivos de edema pulmonar severo associada à discreta efusão pleural. O

resultado da ultrassonografia mostrou alterações na ecogenicidade do fígado e baço, bem como as dimensões aumentadas, hepatomegalia e esplenomegalia. Esses achados radiográficos e ultrassonográficos sugerem infiltrações neoplásicas por linfoma (MACEWEN, 1996; COUTO, 2001; FIGHERA et al., 2002).

No dia 13 de abril de 2012, o hemograma mostrou permanência no quadro de anemia, com presença de esferócitos e hemácias em alvo (Figuras 3A e B). Quando trombocitopênico, neutrofilia com desvio á direita e presença de neutrófilos tóxicos também foram visualizados (Tabela 2 e Figura 3C). Neutrófilos tóxicos podem estar presentes em situações de infecção bacteriana severa, septicemia e destruição tecidual (LOPES et al.,

2007), esse último poderia justificar a presença desse tipo de neutrófilo nesse relato de caso. Em relação às dosagens bioquímicas, observou-se azotemia e permanência de hiperbilirrubinemia e aumento de fosfatase alcalina, achados que sugerem danos renal e hepático.

Dados mostram também que elevações nas concentrações séricas de fosfatase alcalina e bilirrubina podem ser resultados de infiltração neoplásica no fígado (VAIL & OGILVIE, 2003). A deposição do tecido neoplásico pode promover obstrução dos canalículos biliares intra-hepáticos (colestase) promovendo aumento da síntese de fosfatase alcalina e represamento da bilirrubina que extravasa para o plasma, resultando nas elevações dessas enzimas no plasma (BUSH, 2004).

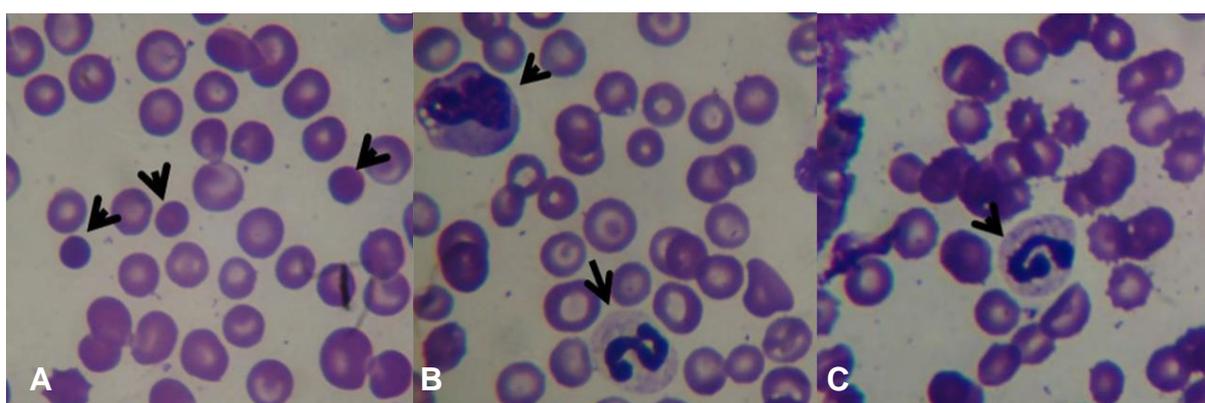


Figura 3. Esfregaço sanguíneo do dia 13 de abril de 2012, mostrando anisocitose e hipocromia das hemácias. A - Presença de esferócitos (cabeça de seta) Presença de neutrófilo segmentado com granulações tóxicas (cabeça de seta). B - Presença de hemácias em alvo, monócito vacuolizado (cabeça de seta) e neutrófilo segmentado (seta). C - Presença de neutrófilo com granulações tóxicas (cabeça de seta). HE 2000X

Em virtude da progressão do quadro clínico debilitante da cadela, não havendo melhora clínica, o proprietário optou por eutanásia, sendo realizada a necropsia do animal (Figura 4). Observou-se discreta hiperplasia de polpa branca, com estrias brancas observadas macroscopicamente na superfície esplênica. O pulmão apresentou áreas de enfisema de borda e discreta palidez no parênquima. O intestino delgado apresentou mucosa com áreas de intensa hiperemia, além de ulcerações.

Ao corte histopatológico dos linfonodos, observou-se acentuado aumento de tamanho de linfonodo, com presença de hiperemia, cuja intensidade varia de discreto (direito) a moderado (centro). A citologia aspirativa por agulha fina dos linfonodos demonstrou alterações celulares sugestivas de linfoma. O resultado do exame histopatológico dos linfonodos, baço, fígado e pulmão revelou doença linfoproliferativa, linfoma de pequenas e grandes células não clivadas, sem tropismo epitelial (linfonodo), com metástase de linfoma em pulmão, fígado e baço. Então, através do exame histopatológico foi possível concluir que a cadela apresentava um quadro de linfoma desde o início do caso clínico. Segundo a etiologia, foi possível observar que a paciente em questão não

apresentou fator predisponente para o linfoma, concordando com Couto (2001).

Dados mostram que determinadas raças apresentam maior incidência de linfoma (TESKE et al., 1994; COUTO, 2001; OGILVIE et al., 2002; VAIL & YOUNG, 2007). Entretanto, nesse relato de caso, não foi possível estabelecer nenhuma relação quanto à predisposição racial, pois a cadela não apresentava padrão racial definido. Sabe-se que a maioria dos cães acometidos por linfoma encontra-se na meia-idade ou entre 6 a 12 anos (COUTO, 2001) e que há uma maior frequência de cães do sexo feminino com linfomas (TESKE et al., 1994; PELT & CONNOR, 2002). Nesse trabalho, o animal acometido foi uma cadela de meia-idade, corroborando com os dados da literatura.

Os sinais clínicos apresentados (apatia, letargia, perda de peso, dispneia, diarreia, êmese, edema e linfadenopatia dos linfonodos superficiais) pela cadela podem ser observados em cães com linfoma multicêntrico (COUTO, 2001; FIGHERA et al., 2002; VAIL & YOUNG, 2007; VAIL, 2008). De acordo com a literatura (COUTO, 2001; FIGHERA et al., 2002; VAIL & YOUNG, 2007; VAIL, 2008), concluiu-se, baseado nas alterações clínicas, radiográficas e histopatológicas, que a cadela apresentava linfoma na forma multicêntrica.

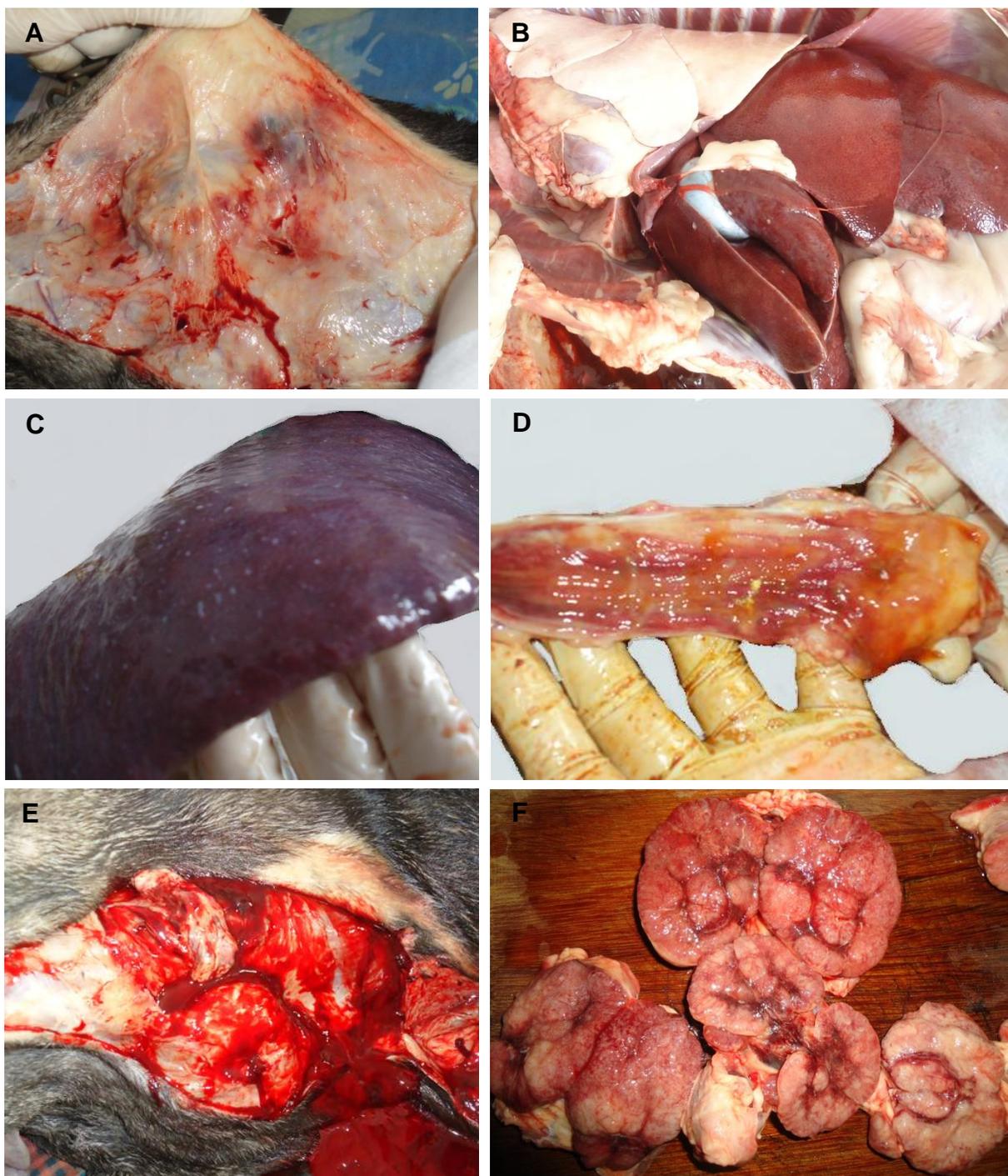


Figura 4. Fotos dos órgãos alterados macroscopicamente, visualização geral *in situ* durante necropsia. A – Subcutâneo com focos hemorrágicos. B – Pulmão com palidez discreta no parênquima e fígado aumentado. C - Baço hiperplásico com estrias esbranquiçadas. D – Intestino delgado com áreas da mucosa hiperêmicas e ulcerações. E – Linfadenomegalia submandibular. F- Linfonodos submandibulares, pré-escapulares e inguinais ao corte.

CONCLUSÃO

Nesse trabalho, conclui-se que o linfoma do tipo multicêntrico induziu alterações clínicas, hematológicas, bioquímicas, radiográficas e ultrassonográficas que poderiam auxiliar o clínico precocemente no seu diagnóstico. Ainda, os resultados laboratoriais associados aos achados histopatológicos foram essenciais para finalizar o caso clínico, evidenciar alterações hematológicas e bioquímicas induzidas pela neoplasia maligna, bem como comprovar o diagnóstico de linfoma na cadela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. Cap.5, p.77-94.
- BUSH, B.M. Parte II Bioquímica plasmática. Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004, p.376.
- CARDOSO, M.J.L. et al. Linfoma canino – Achados clínicos-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 9, n. 2, p. 25-29, 2004.
- CÁPUA, 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. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison- Wisconsin. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.41, n. 7, p. 1245-1251, 2011.
- COUTO, C. G. Linfoma no cão e no gato. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p.882-889.
- FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; BARROS, C.S.L. Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural**, v.32, n.5, p.895-899, 2002.
- GARCIA-NAVARRO, C.E.; PACHALY, J.R. Manual de Hematologia Veterinária. 2ed. São Paulo: Livraria Varela, 2006, p.1994.

- KERR, M.G. *Veterinary Laboratory Medicine Clinical biochemistry and haematology*. Second edition. Blackwell Science, 2002, p.368.
- KRUTH, S.A.; CARTER, R.F. Laboratory abnormalities in patients with cancer. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.20, n.4, p.897- 917, 1990
- LOPES, S.T.A.; BIONDO, A.W.; SANTOS, A.P. *Manual de patologia clínica veterinária*. 3º edição, Santa Maria, 2007.
- MACEWEN, E.G.; YOUNG, K.M. Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2.ed. [s.n], 1996, p.451-470.
- MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. *Veterinary Laboratory Medicina Interpretation and Diagnosis*. St. Louis Suaders, Third edition, 2004.
- MORRISON, W.B. Lymphoma in dogs and cats. Jackson: Teton NewMedia, 2005, p. 124.
- OCHOA, L.N.; BOUDA, J. *Patología clínica veterinaria*. Facultad de Medicina Veterinaria Y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. 2007.
- OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S.; NOVOTNY, B.J. In: Jagielski, D.et al. Retrospective Study of the Incidence and Prognostic Factors of Multicentric lymphoma in Dogs (1998–2000). **Journal of Veterinary Medicine**, v. 49, p.419-424, 2002.
- PELT, R.W.; CONNOR, G.H. In: Jagielski, D.et al. A Retrospective Study of the Incidence and Prognostic Factors of Multicentric lymphoma in Dogs (1998–2000). **Journal of Veterinary Medicine**, v. 49, p.419-424, 2002.
- RAMOS, R.S.; MACHADO, L.H.A.; CONCEIÇÃO, L.C.; HECKLER, M.C.T. Estudo da prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – relato de caso. **Revista Brasileira de Veterinária e Zootecnia**, v.15, n.3, p.38-39, 2008.

SCHULTZE, A.E. Interpretation of canine leukocyte responses. In: FELDMAN, B.F. et al. Schalm's veterinary hematology. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap.55, p.366-381

SCOTT, M. Immune-mediated thrombocytopenia. In: FELDMAN, B.F. et al. Schalm's veterinary hematology. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap.68, p.478-486.

TESKE, E.; VAN HEERDE, P.; RUTTEMAN, G.R.; KURVMAN, I.D.; MOORE, P.F.; MACEWEN, E.G. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.205, n.12, p.1722-1728, 1994.

VAIL, D.M.; OGILVIE, G.K. Neoplasias Linfóides. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais. 2 ed. São Paulo: Roca, 2003, p.227-236.

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

VAIL, D.M. Tumores hematopoiéticos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de Medicina Interna Veterinária, v 1. 5 ed. São Paulo: Manole, 2008, p.538-541.