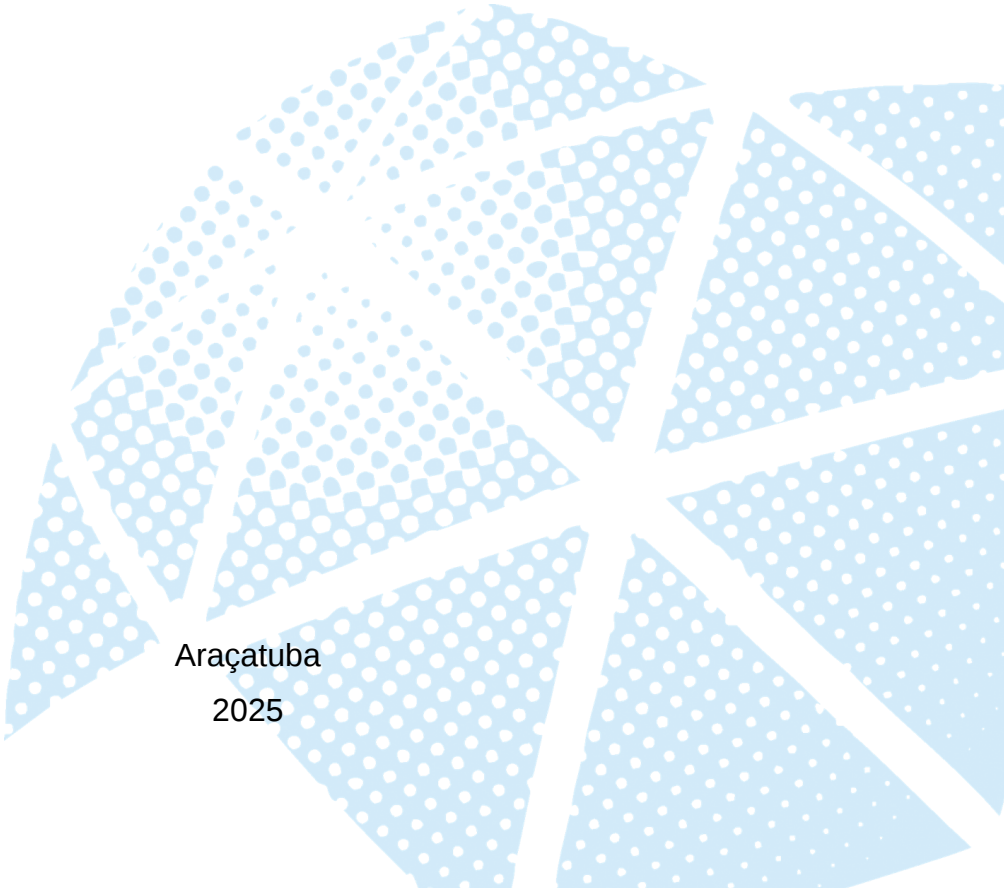


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba

SARAH LACERDA FABEM COZOL

RELATO DE CASO: LINFOMA CARDÍACO PRIMÁRIO EM CÃO

Araçatuba
2025



SARAH LACERDA FABEM COZOL

RELATO DE CASO: LINFOMA CARDÍACO PRIMÁRIO EM CÃO

Trabalho de Conclusão da Residência em Medicina Veterinária apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, SP, para obtenção do título de residente em medicina veterinária junto ao Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária. Área de Concentração: Clínica médica de pequenos animais.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Luis Ferreira

Araçatuba

2025

C882r

Cozol, Sarah Lacerda Fabem.

Relato de caso: linfoma cardíaco primário em cão / Sarah Lacerda Fabem
Cozol. -- Araçatuba, 2025
38 f. : il.

Orientador: Wagner Luis Ferreira

Trabalho de Conclusão de Curso (residência em Medicina Veterinária) -
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária,
Araçatuba

1. Linfoma. 2. Oncologia. 3. Quimioterapia. 4. Cardiologia. I. Título.

Elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

CERTIFICO, para os fins devidos, que **Sarah Lacerda Fabem Cozôl**, portadora da Cédula de Identidade R.G. 68.172.593-X/SSP-SP, cumpriu todas as atividades do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde da UNESP, denominado Residência Integrada em Medicina Veterinária, desta Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, no período de 01/03/2023 a 28/02/2025, na subárea de Clínica Médica de Pequenos Animais.

Certifico, também, que a interessada apresentou, em 07/02/2025, o Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) intitulado "Relato de Caso: Linfoma Cardíaco Primário em Cão", tendo sido APROVADA diante de Comissão Examinadora constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. Wagner Luís Ferreira, Prof. Dr. Igor Luiz Salardani Senhorello, Mestre Guilherme Andraus Bispo.

Araçatuba, 28 de fevereiro de 2025.



DANIELA BERNADETE ROZZA
Coordenadora do Programa



Ato de Autorização de Funcionamento do Programa: Despacho nº: 210/2013-CCPG/SG

Ato de Reconhecimento do Programa: Parecer nº 1055/2018/CGRS/DDES/SESU/MEC de acordo com a Resolução CNRMS nº 07/2014

LMK/lmk.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por estar sempre ao meu lado e por abrir todos os caminhos para que eu pudesse realizar meu sonho de fazer residência em Medicina Veterinária. Mesmo sendo meu sonho, foi um caminho desafiador, mas sei que Ele sempre esteve ao meu lado, me dando forças para prosseguir.

Ao meu esposo, Rafael, por todo o companheirismo de sempre. Você foi meu porto seguro todos os dias. Obrigada por sempre acreditar na minha capacidade de vencer os desafios e por me ajudar a me reerguer e seguir caminhando para concluir meu sonho, mesmo quando eu mesma queria desistir.

À minha família, meus pais e meus irmãos, obrigada por sempre acreditarem no meu potencial, por acreditarem na minha aprovação e por vibrarem a cada conquista que tive com os meus pacientes.

Aos meus “Rparças” da CMPA, Letícia, Victoria, Daniela, Luan, Vinícius, Victória, Natália, Jéssica e Ellen. A residência é um período desafiador em todos os aspectos, e nossa amizade e parceria fizeram este período se tornar mais leve. Obrigada pela ajuda nos casos, pelas brincadeiras e momentos de loucuras. Vou levar vocês sempre no meu coração.

Aos meus “Rparças” dos outros setores do hospital, pelo apoio nos casos difíceis, pela discussão de casos, pela união e pelas risadas. O plantão ficava mais leve e menos triste com vocês.

Aos meus orientadores, Prof. Wagner e Prof. Igor, por serem pessoas incríveis com quem tive o prazer de conviver e ser orientada. Obrigada pela empatia, respeito e zelo por todas nós, residentes da CMPA. Agradeço a paciência em discutir mil casos clínicos desafiadores e por me passarem confiança nos momentos em que precisei. Vocês são exemplos de profissionais e de pessoas maravilhosas.

A todos os tutores que confiaram seus animais a mim, por acreditarem no meu trabalho. Agradeço também a todos os animais que passaram pela minha vida neste ciclo. Vocês me ensinaram tanto. Mesmo sendo difícil, aprendi que em muitas batalhas não conseguiremos vencer, mas proporcionar um pouco mais de dias ou horas de vida para vocês com suas famílias, sem dor e desconforto, ou até mesmo uma passagem tranquila em casa, cercado de pessoas que te amam, também é motivo para celebrar.

“Ainda que não se possa curar, sempre é possível cuidar”

(Hennemann-Krause, 2012)

RESUMO

Linfomas são neoplasias que surgem a partir da expansão clonal maligna de linfócitos. Sua origem pode ser nos órgãos linfoides primários e secundários, mas devido à migração contínua dos linfócitos pelo corpo, qualquer tecido pode se tornar o foco inicial desta neoplasia. Por acometer diversos sistemas orgânicos, o linfoma não apresenta uma sintomatologia padrão e única, mas sim um conjunto de sinais clínicos variados. O linfoma cardíaco é definido pela infiltração de linfócitos malignos no miocárdio, epicárdio e pericárdio. Sua incidência dentre as neoplasias cardíacas é baixa. Há poucos relatos sobre esta forma de apresentação e nenhum relato sobre linfoma cardíaco com progressão para o tegumento. Em medicina veterinária existem poucos relatos sobre resposta ao tratamento e tempo de sobrevida desta neoplasia cardíaca. Portanto, o objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um cão com linfoma cardíaco primário associado a posterior progressão cutânea, diagnosticado por meio da análise citológica da efusão pericárdica. Até o presente momento, o paciente tem respondido positivamente à quimioterapia instituída apresentando uma sobrevida superior a 127 dias.

Palavras-chave: linfoma; oncologia; quimioterapia; cardiologia.

ABSTRACT

Lymphomas are neoplasms that arise from the malignant clonal expansion of lymphocytes. They can originate in primary and secondary lymphoid organs, but due to the continuous migration of lymphocytes throughout the body, any tissue can become the initial focus of this neoplasm. Because it affects several organ systems, lymphoma does not present a single, standard symptomatology, but rather a set of varied clinical signs. Cardiac lymphoma is defined by the infiltration of malignant lymphocytes in the myocardium, epicardium and pericardium. Its incidence among cardiac neoplasms is low. There are few reports on this form of presentation and no reports on cardiac lymphoma with progression to the integument. In veterinary medicine, there are few reports on the response to treatment and survival time of this cardiac neoplasm. Therefore, the objective of this study is to report the clinical case of a dog with primary cardiac lymphoma associated with subsequent cutaneous progression, diagnosed through cytological analysis of the pericardial effusion. To date, the patient has responded positively to the chemotherapy instituted, surviving for more than 127 days.

Keywords: lymphoma; oncology; chemotherapy; cardiology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	RELATO DE CASO	12
4	DISCUSSÃO.....	25
3	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Linfomas são neoplasias que surgem a partir da expansão clonal maligna de linfócitos. Embora sua causa ainda não esteja totalmente elucidada, diversos fatores são descritos como contribuintes no aparecimento desta enfermidade, incluindo fatores ambientais, exposição a agentes químicos e residência em áreas poluídas (Craun *et al.*, 2020; Luethcke *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2022). Há também indícios de certa suscetibilidade genética em algumas raças, como Doberman Pinscher, Bullmastiff e Border Collie (Mortlock *et al.*, 2023; Soh; Khatkar; Williamson, 2023; Yau *et al.*, 2017).

Dentre as neoplasias hematopoiéticas em cães, o linfoma é a mais incidente (Dobson *et al.*, 2002). Sua origem pode ser nos órgãos linfoides primários e secundários, mas devido à migração contínua dos linfócitos pelo corpo, qualquer tecido pode se tornar o foco inicial desta neoplasia (Fan, 2003).

Por acometer diversos sistemas orgânicos, o linfoma não apresenta uma sintomatologia padrão e única, mas sim um conjunto de sinais clínicos variados. Sendo assim, o linfoma deve estar entre os diagnósticos diferenciais em casos clínicos atípicos (Treggiari *et al.*, 2017; Zandvliet, 2016).

As apresentações mais comuns são as formas multicêntrica, alimentar e mediastinal (Fan, 2003). Há poucos relatos sobre a apresentação cardíaca e nenhum relato sobre linfoma cardíaco com progressão para o tegumento. O linfoma cardíaco é definido pela infiltração de linfócitos malignos no miocárdio, epicárdio e pericárdio. Sua incidência dentre as neoplasias cardíacas é baixa, variando de 3% a 0,17% (MacDonald; Cagney; Magne, 2009; MacGregor *et al.*, 2005; Tong *et al.*, 2015). Seu diagnóstico é desafiador devido à sua localização, à sensibilidade variável dos exames diagnósticos e aos riscos associados a determinados procedimentos investigativos (Treggiari *et al.*, 2017).

De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para estadiamento de linfomas, o linfoma cardíaco se enquadra no estágio V (extranodal, em um órgão diferente do fígado ou baço), subestágio B (com sinais clínicos). Devido ao fato deste estágio ser classificado como avançado, ele está associado a um pior prognóstico (Harris *et al.*, 1999). A determinação da sobrevida ainda é desafiadora, pois depende da forma de apresentação, do estágio da doença no momento do diagnóstico, da idade do paciente e da resposta à quimioterapia. Em

média, a apresentação mais comum, o linfoma multicêntrico, apresenta uma sobrevida de 683 dias com tratamento quimioterápico, enquanto o cardíaco apresenta 157 dias e o cutâneo 27 dias (Canavari *et al.*, 2021; Chan; Frimberger; Moore, 2018; Kim *et al.*, 2024; MacGregor *et al.*, 2005).

Existem poucos relatos de linfoma cardíaco primário, e em grande parte dos casos a evolução resultou em eutanásia, dificultando a análise de sobrevida e a avaliação da resposta à quimioterapia nesta apresentação. Dessa forma, são necessários relatos de pacientes que tenham apresentado boa resposta ao tratamento e taxas elevadas de sobrevida.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um cão com linfoma cardíaco primário associado a posterior progressão para linfoma cutâneo, destacando os aspectos referentes ao diagnóstico, tratamento e a resposta terapêutica do paciente ao protocolo instituído.

2 RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário "Luiz Quintiliano de Oliveira" da Faculdade de Medicina Veterinária da UNESP de Araçatuba um cão, macho, SRD, de 9 anos de idade, com queixa de aumento de volume abdominal e cansaço fácil. Os tutores relataram que, há 15 dias, foi realizado, por colega veterinário, um teste rápido para leishmaniose, com resultado negativo, e um teste rápido para hemoparasitose, com resultado positivo para erliquiose. Foi prescrito tratamento com doxiciclina, mas não houve melhora no quadro de ascite, sendo necessária a realização de abdominocentese em dois momentos. Os tutores não possuíam os exames realizados, mas afirmaram que nenhum exame de imagem havia sido feito.

No exame físico, o paciente apresentava: frequência cardíaca de 100 bpm, frequência respiratória de 40 mrpm, temperatura retal de 37,9°C, mucosas normocoradas, nível de consciência alerta, distensão abdominal com balotamento positivo e abafamento de bulhas na ausculta cardíaca. O paciente foi imediatamente encaminhado para a emergência, onde foram realizados T-FAST e A-FAST, constatando-se efusão tricavitária. Procedeu-se à administração de buscofin (25 mg/kg IV) e butorfanol (0,3 mg/kg IV) para possibilitar a toracocentese. A monitoração durante o procedimento foi feita por eletrocardiograma e ultrassonografia.

Inicialmente, foi realizada a pericardiocentese, com a coleta de aproximadamente 60 mL de efusão pericárdica. Em seguida, foi realizada a toracocentese, sendo coletados 500 mL de efusão pleural. Por fim, realizou-se a abdominocentese, com a coleta de 1.200 mL de efusão abdominal. Amostras das efusões foram enviadas para análise. Após a estabilização do quadro, procedeu-se à coleta de amostra de sangue para hemograma, bioquímico, sorologia e RIFI para leishmaniose. O paciente foi encaminhado ao setor de imagem para realização ultrassonografia abdominal.

No hemograma, observou-se anemia normocítica normocrômica e discreta trombocitose (Tabela 1). No bioquímico, identificaram-se hipoalbuminemia e aumento da atividade sérica das enzimas ALT, FA e ureia (Tabela 2). A ultrassonografia abdominal revelou hepatomegalia, colecistite, esplenomegalia, hiperplasia prostática e discreta quantidade de efusão abdominal. A análise citológica da efusão pericárdica foi inconclusiva, pois a intensa presença de células

mesoteliais reativas presentes na amostra, poderiam estar relacionadas apenas a um processo inflamatório ou advindas de processo neoplásico.

Diante do teste positivo para erliquiose, manteve-se a prescrição de doxiciclina e foram prescritos medicamentos de suporte para tratamento a domicílio, ondansetrona (1 mg/kg), buscofin (25 mg/kg) e prednisolona (0,5 mg/kg BID) por 7 dias devido quadro de vasculite causada pela doença infecciosa. O paciente foi encaminhado para ecocardiograma, no qual não foram observadas alterações que justificassem o quadro efusivo, mas notou-se discreta hipocinesia na região inferoseptal basal.

Os tutores foram informados sobre os resultados dos exames e que, devido à análise citológica da efusão apresentar uma sugestividade de neoplasia, seria necessário o retorno para continuidade da investigação. Contudo, os tutores relataram residir na zona rural e informaram que, naquele momento, não poderiam retornar. Afirmaram, no entanto, que o paciente permaneceu estável apresentando normorexia, normodipsia, normoquesia, normoúria e não havia a presença dos sinais relatados anteriormente.

Tabela 1 - Hemograma realizado no dia 02/04/2024.

(continua)

	Resultado	Referência
Equipamento	BC-5000 Vet	
Eritrograma		
Hemácias	4,94	5,70 - 7,40 milhões/mm³
Volume globular	32	38 - 47%
Hemoglobina	10,50	14,0 - 18,0 g/dL
VCM	64,78	63,0 - 77,0 fL
CHCM	32,81	31,0 - 35,0 g/dL
RDW	16,40	0,00 - 17,00%
Proteínas totais	6,00	6,00 - 8,00 g/dL
Observações série vermelha	Presença de esquizócitos (raros).	
Leucograma		
Leucócitos	6.360 /mm³	6.000 - 16.000 /mm³
Mielócitos	0% / 0	0 - 0% / 0 - 0/mm³
Metamielócitos	0% / 0	0 - 0% / 0 - 0/mm³
Bastonetes	1% / 63	0 - 1% / 0 - 160/mm³
Segmentados	73% / 4.643	55 - 80% / 3.300 - 12.800/mm³
Linfócitos	15% / 954	13 - 40% / 780 - 6.400/mm³
Monócitos	6% / 382	1 - 6% / 60 - 960/mm³
Eosinófilos	5% / 318	1 - 9% / 60 - 1.440/mm³
Basófilos	0% / 0	0 - 1% / 0 - 160/mm³

Tabela 2 - Hemograma realizado no dia 02/04/2024.

(conclusão)

	Resultado	Referência
Equipamento	BC-5000 Vet	
Leucograma		
Outros	0% / 0	0 - 0% / 0 - 0/mm ³
Observações série branca		Nada digno de nota.
Plaquetograma		
Plaquetas	435.000	160.000 - 430.000/mm ³
Observações plaquetas		Agregação (+); macroplaquetas
Pesquisa de hematozoários		Negativa

Fonte: Laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário "Luiz Quintiliano de Oliveira".

Tabela 3 - Bioquímica sérica realizada no dia 02/04/2024.

	Resultado	Referência
Equipamento	Labmax 100	
Albumina	1,99 g/dL	2,6 - 3,3 g/dL / VBC
ALT (TGP)	125 U/l	10 - 120 U/l / Cinético U.V
Creatinina	0,87 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL / Cinético
Fosfatase alcalina	114 U/l	20 - 156 U/l / Cinético U.V
Ureia	54,0 mg/dL	10,03 - 50,03 mg/dL / Cinético U.V

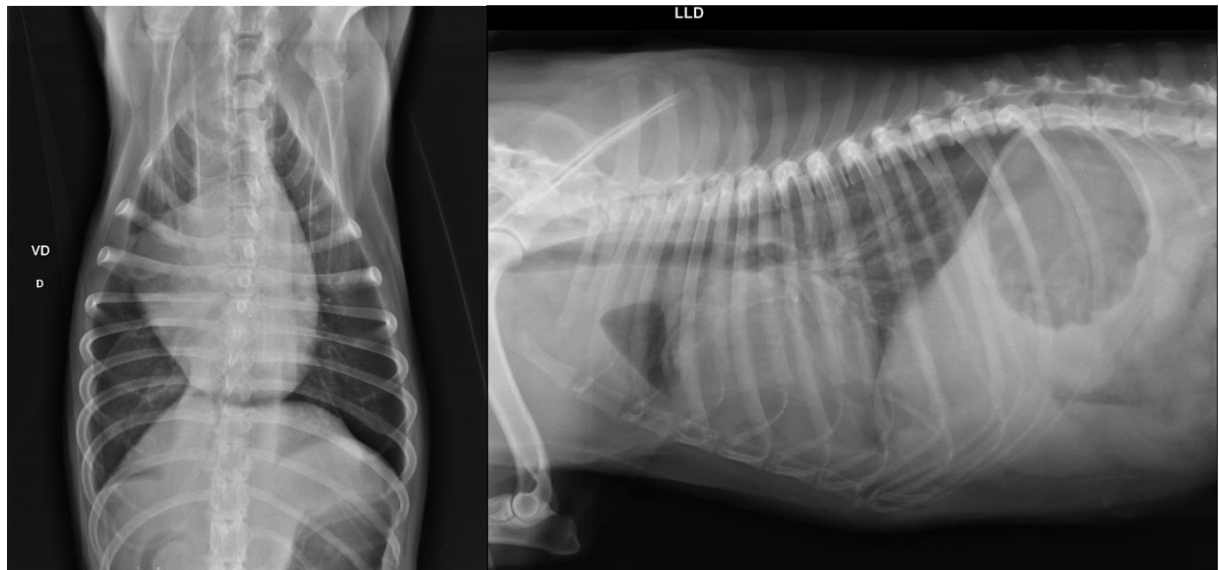
Fonte: Laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário "Luiz Quintiliano de Oliveira".

Três meses após a primeira consulta, o paciente retornou ao hospital, com queixa de anorexia, hipodipsia e apatia há 7 dias. Durante o exame físico constatou-se as mesmas alterações da primeira consulta, abafamento de bulhas na ausculta cardíaca. Novamente, realizou-se toracocentese e pericardiocentese guiadas por ultrassom. Foram removidos cerca de 200 ml de efusão pericárdica e 300 ml de efusão pleural. O paciente permaneceu internado para monitoramento e coleta de novos exames laboratoriais e realização radiografia torácica (Figura 1). No hemograma, diferentemente do exame anterior, foi constatado leucocitose por neutrofilia e monocitose, mas não havia presença de anemia detectada e no exame bioquímico foi constatado normalização do valor da albumina. No exame radiográfico

foi constatado cardiomegalia generalizada e aumento opacidade intersticial dos campos pulmonares.

Duas horas após o procedimento de drenagem, o paciente apresentou prostração intensa e bradicardia. Um novo T-FAST revelou aumento significativo de efusão pericárdica, necessitando de nova pericardiocentese guiada por ultrassom e monitorada por eletrocardiograma. O conteúdo coletado foi enviado para análise citológica no setor de patologia. Paciente foi encaminhado para internamento noturno, porém os tutores não puderam mantê-lo internado por motivos pessoais. Foi então, solicitado retorno no dia seguinte para acompanhamento devido ao risco de formação de um novo quadro efusivo. No dia seguinte, os tutores relataram que o animal se manteve estável durante todo o período noturno, com retorno do interesse por alimento e água.

Figura 1 - Radiografia de tórax evidenciando presença de cardiomegalia generalizada, campos pulmonares apresentando aumento de opacidade intersticial, deslocamento dorsal do segmento traqueal torácico, silhueta hepática de bordos abaulados e ultrapassando o rebordo do gradil costal. Projeção ventrodorsal e laterolateral direita.



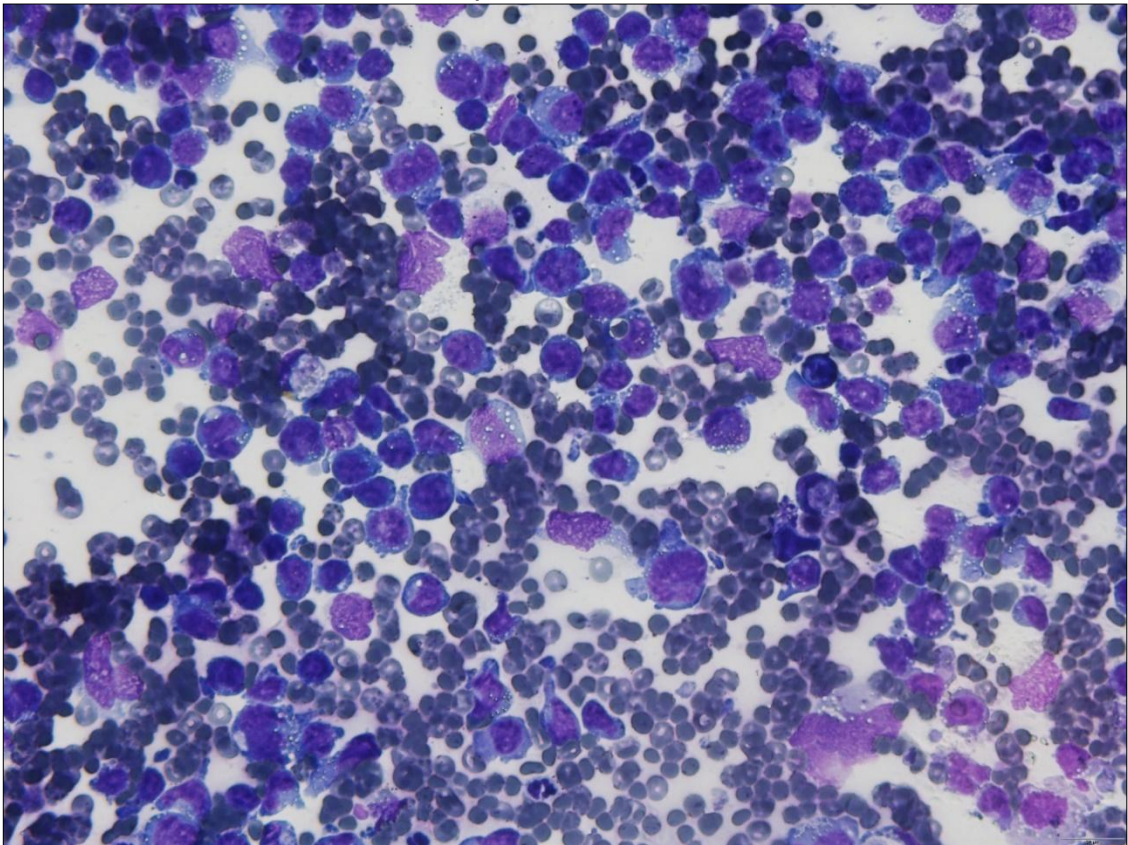
Fonte: Setor de Imagem, do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”.

A análise citológica da efusão pericárdica, revelou elevada celularidade, composta por linfócitos grandes, isolados, com limites distintos, citoplasma amplo e basofílico, núcleo poliédrico, paracentral, por vezes excêntrico, com cromatina grosseira e nucléolos evidentes, por vezes múltiplos. Observou-se pleomorfismo,

com anisocitose e anisocariose acentuadas, além de mitoses atípicas em acentuada quantidade, sugerindo linfoma de alto grau (Figura 2).

Mediante a esses achados, os tutores foram orientados quanto ao prognóstico do linfoma de alto grau e conduta terapêutica a ser estabelecida. Foi sugerido a realização do Ensaio do Receptor de Rearranjo Antigênico (PARR), a fim de confirmar a linhagem celular responsável pela neoplasia, porém não foi autorizado pelos tutores, alegando motivos financeiros. Propôs-se, então, o início do tratamento quimioterápico para linfoma de alto grau baseando-se na análise citológica.

Figura 2 - Citologia de efusão pericárdica, linfócitos grandes com citoplasma amplo e basofílico, núcleo poliédrico com cromatina grosseira e nucléolos evidentes. Pleomorfismo, caracterizado por anisocitose e anisocariose acentuada.



Fonte: Laboratório de Patologia Veterinária, do Hospital Veterinário "Luiz Quintiliano de Oliveira".

Legenda: Imagem obtida no aumento de 40x, coloração: panótico rápido.

O protocolo implementado foi o CHOP-19, composto pelos seguintes quimioterápicos, vincristina (0,7 mg/m²), ciclofosfamida (250 mg/m²), doxorrubicina (30 mg/m²) e prednisolona na dose inicial de 2 mg/kg. O protocolo consistia na

administração semanal dos fármacos associado ao uso diário de prednisolona conforme elucidado na tabela abaixo (Quadro 1).

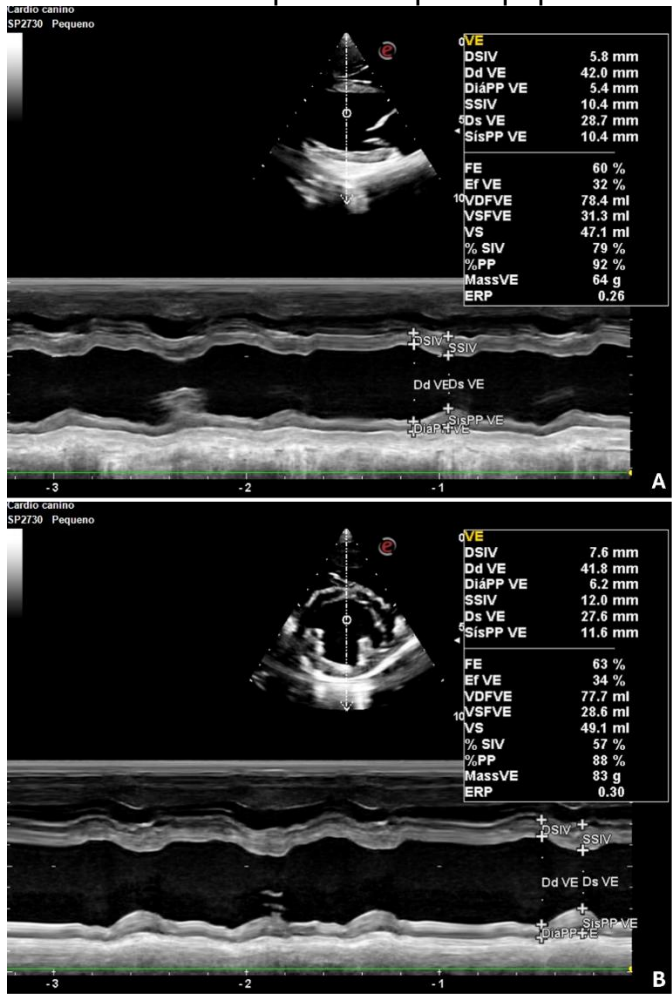
Quadro 1 - Protocolo CHOP de 19 semanas.

CHOP - 19	SEMANA																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Vincristina 0,7 mg/m ² IV	X		X			X		X			X		X			X		X	
Ciclofosfamida 250 mg/m ² VO		X					X					X					X		
Doxorrubicina a 30 mg/m ² IV				X					X					X					X
Prednisolona VO	X	X	X	X															
Prednisolona: 2 mg/kg SID na semana 1, 1,5 mg/kg SID na semana 2, 1 mg/kg SID na semana 3, 0,5 mg/kg SID na semana 4. Doxorrubicina: Em cães com < 15 kg: 1 mg/kg IV																			

Fonte: Adaptado de Hawkes et al. (2024).

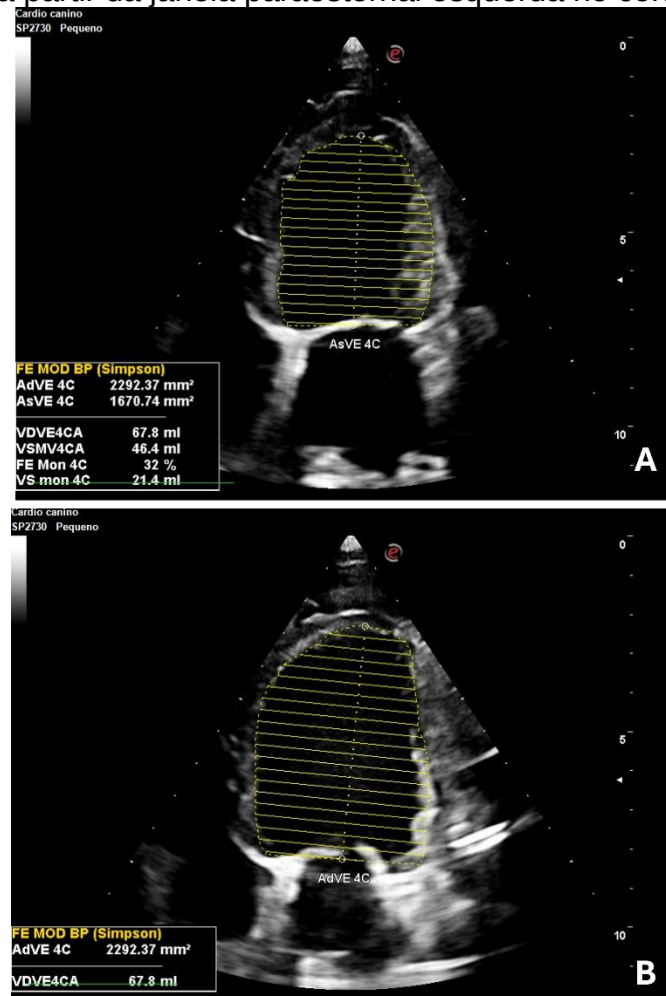
Durante o protocolo, realizava-se hemograma previamente a sessão de quimioterapia. Após a primeira sessão de quimioterapia, não houve piora no quadro efusivo. Os exames de imagem semanais para controle não revelaram nova formação de efusão pericárdica ou pleural associada a melhora significativa do estado geral do paciente. Foi realizado ecocardiograma no primeiro dia de quimioterapia e após 130 dias de tratamento para acompanhamento do quadro. O qual demonstrou hipocinesia importante do miocárdio ventricular esquerdo com redução da fração de ejeção (FE), tanto na análise pelo método linear (Teichholz) (Figura 3) quanto pelo método volumétrico (Simpson) (Figura 4). Foi sugerido realização da dosagem de troponina para melhor investigação da gravidade da disfunção sistólica do paciente, porém não foi autorizado pelos tutores, alegando motivos financeiros.

Figura 3 - Análise ecocardiográfica da Fração de ejeção (FE) pelo método Teichholz obtida a partir da janela paraesternal direita eixo longo (A) e imagem transversal do ventrículo esquerdo no plano papilar.



Fonte: Setor de cardiologia do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”.

Figura 4 - Análise ecocardiográfica da Fração de ejeção (FE) pelo método Simpson obtida a partir da janela paraesternal esquerda no corte apical.



Fonte: Setor de cardiologia do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”.

Durante o retorno do paciente para a terceira sessão de quimioterapia, 21 dias após o início do protocolo, foi observado durante a inspeção uma estrutura nodular e outra com aspecto sugestivo de placa serpiginosa na região cervical dorsal (Figura 5). Foi então realizada citologia aspirativa dos nódulos, o qual revelou infiltrado inflamatório com linfócitos, neutrófilos em quantidade moderada e raros macrófagos e mastócitos. Sendo assim, decidiu-se manter a quimioterapia sem ajustes. Em virtude da disfunção sistólica apresentada pelo paciente, optou-se pela substituição da doxorubicina por cloridrato de epirrubicina por possui menor efeito cardiotoxico, e adicionou-se pimobendan (0,25 mg/kg BID) à terapia.

Figura 5 - Nódulos cutâneos em região cervical, identificados na terceira sessão de quimioterapia.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Ao fim do primeiro ciclo, o paciente se apresentou estável, com ganho de peso, melhora do estado geral e sem recidiva de derrames pleural e pericárdico. No início do segundo ciclo, 7 dias após a finalização do primeiro ciclo, os tutores relataram o surgimento de neoformações cutâneas, algumas ulceradas (Figura 6). Diante da progressão da doença, com ocorrência de progressão para o tegumento, houve mudança do protocolo para terapia de resgate com a administração de lomustina (70 mg/m^2 VO a cada 21 dias). Contudo, devido à indisponibilidade do fármaco no presente momento, administrou-se vincristina ($0,7 \text{ mg/m}^2$), para evitar um intervalo prolongado no tratamento. Retomou-se a prednisolona na dose inicial (2 mg/kg SID) e foi prescrito tratamento tópico para as lesões ulceradas que consistia na limpeza das lesões com solução fisiológica e aplicação de rifamicina spray em seguida.

Figura 6 - Evolução do nódulo cutâneo em região cervical dorsal com aproximadamente 15 cm de comprimento e 15 cm de largura.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: A e B - lesões do primeiro atendimento onde foi identificada as neofomações. Nota-se presença de uma espessa cama de spray a base de sulfadiazina de prata aplicado pelo tutor, dificultando a visualização do leito da lesão. C- Lesão 14 dias após o início do tratamento tópico e quimioterapia de resgate. D - Lesão após 21 dias de tratamento com remissão total da neofomação.

No retorno para início da terapia de resgate 7 dias após o último atendimento, houve piora das lesões cutâneas, com presença de secreção purulenta e áreas de necrose (Figura 7). Constatou-se piora do quadro hematológico com presença de desvio à esquerda. Procedeu-se à quimioterapia e prescrição de amoxicilina com clavulanato (20 mg/kg BID por 7 dias). Optou-se pelo uso de papaína 10% em gel para desbridamento das lesões necrosadas (aplicação de fina

camada BID), devido à impossibilidade de ser realizada anestesia para desbridamento cirúrgico e aplicação de pomada a base de betametasona e gentamicina nas demais lesões (aplicação de fina camada BID). Foi elucidado ao tutor que a cada retorno seria reavaliado o quadro cutâneo para definição do fim do tratamento tópico.

No dia seguinte, os tutores relataram êmese e prostração intensa no paciente. Ao exame físico, identificou-se bradicardia (40 bpm), pulso fraco e PAS de 90 mmHg e hipofonese das bulhas cardíacas. Um novo T-FAST revelou a presença efusão pericárdica em quantidade significativa. Realizou-se pericardiocentese, com envio do material para análise citológica, onde identificou-se exsudato séptico, e para análise microbiológica com solicitação de realização de cultura e antibiograma. Em decorrência da gravidade do quadro infeccioso, foi realizado ajuste da antibioticoterapia, suspendeu-se a amoxicilina com clavulanato, prescrito anteriormente e foi iniciada a administração de clindamicina (10 mg/kg BID) e de enrofloxacina (10 mg/kg SID). Foi solicitada a internação do paciente em tratamento intensivo devido ao rápido acúmulo de efusão observado. Inferiu-se que esse novo processo efusivo pericárdico teria origem infecciosa, e não estaria relacionado à condição neoplásica. O paciente permaneceu internado por 48 horas, e apresentou 3 novos episódios de hipotensão associados à efusão pericárdica com intervalo de 4 horas entre os quadros, necessitando assim de novas pericardiocenteses. Após 24 horas, houve melhora do estado geral, com retorno do apetite. Posteriormente, foi realizado urinálise, onde notou-se sinais sugestivos de pielonefrite, presença de aglomerados de leucócitos, células da pelve e bactérias cocos (Tabela 3). Foi orientado realização de ultrassonografia abdominal para avaliação do quadro renal do paciente, mas não foi autorizado pelos tutores, alegando motivos financeiros. Sendo assim, institui-se o tratamento com as informações fornecidas pela urinálise. Foi então, prolongado o tempo de antibioticoterapia, a clindamicina foi administrada por 15 dias e a enrofloxacina por 28 dias. O paciente foi liberado para tratamento a domicílio com realização de retornos periódicos para reavaliação.

Tabela 4 - Urinálise.

URINÁLISE	
EXAME FÍSICO	
Método de Obtenção	Cateterismo
Volume	7,0 mL
Cor	Amarelo escuro
Aspecto	Turvo
Densidade	1,032
EXAME QUÍMICO	
pH	5,0
Bilirrubina	1+
Urobilinogênio	Normal
Proteínas	2+
Glicose	Ausente
Corpos Cetônicos	Ausentes
Sangue Oculto	2+
Nitrito	Negativo
SEDIMENTOSCOPIA	
Hemácias	10 p/cp/400x
Leucócitos	7 p/cp/400x
Células Descamativas	Raras
Células de Transição	Raras
Células da Pelve	Raras
Cilindros	Granulosos (1 p/cp/100x).
Cristais	Urato amorfo (2+); bilirrubina (1+).
Outros	Presença de aglomerados de leucócitos, células de transição e da pelve; espermatozoides (2+); bactérias (cocos; 2+); impregnação por bilirrubina.

Fonte: Laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário "Luiz Quintiliano de Oliveira".

Figura 7 - Evolução de nódulo cutâneo em região escrotal após tratamento com antibioticoterapia e início da terapia de resgate.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: A - Nódulo quando se notou a progressão cutânea, no início do segundo ciclo de CHOP-19; B- Nódulo com áreas de necrose quando se constatou pericardite séptica; C - nódulo após o controle do quadro infeccioso com instituição de antibioticoterapia; D- Nódulo após o início da primeira sessão da terapia de resgate.

Após os 30 dias de tratamento, houve melhora do quadro infeccioso cardíaco e renal com a normalização dos exames laboratoriais. Em paralelo ao tratamento do quadro infeccioso, foi dada continuidade a quimioterapia de resgate com início da administração da Lomustina. Após a primeira sessão, houve notável regressão dos nódulos cutâneos e na segunda sessão houve regressão total da apresentação cutânea (Figura 6 e 7). Atualmente o paciente apresenta a doença estável com a realização do protocolo de resgate associado a prednisolona atualmente na dose de 0,5 mg/kg SID.

4 DISCUSSÃO

Tumores cardíacos primários em cães são raros. Em um estudo retrospectivo, foi detectada uma incidência de 0,19% entre os casos de neoplasias em cães. O hemangiossarcoma foi considerada a neoplasia cardíaca mais comum, e neoplasias cardíacas primárias foram mais frequentes do que aquelas secundárias a metástases (Ware; Hopper, 1999). Embora ocorram em menor frequência, estas afecções têm se mostrado como causas recorrentes de derrames pericárdicos, em 71% e 29% dos pacientes, mas o derrame pericárdico causado por linfoma ainda é definido como raro em cães (Berg; Wingfield, 1984; MacDonald; Cagney; Magne, 2009). Nos exames de imagem realizados no paciente, não foram detectados envolvimento de outros órgãos, o que sugere que a neoplasia teve origem primária no sistema cardiovascular e que era o fator causal da efusão pericárdica, corroborando os achados de outros autores (Johnson *et al.*, 2004).

A apresentação cutânea no linfoma também é incomum, representando 3 a 10,8% dos casos (Azuma *et al.*, 2022; Rook, 2019). É uma apresentação com prognóstico desfavorável, principalmente na presença de múltiplas lesões (Chan; Frimberger; Moore, 2018). Possui alto potencial metastático para outros órgãos, como linfonodos, baço, fígado e medula óssea (Vail; Thamm; Liptak, 2020). No entanto, a progressão de linfomas extranodais para o tegumento não é comumente relatada. Diferentemente do que foi identificado no caso relatado, onde durante as sessões de quimioterapia notou-se o aparecimento de discretas lesões cutâneas que progrediram de forma rápida, tornando-se necessária a mudança do protocolo instituído.

Qualquer processo patológico que cause inflamação no sistema cardiovascular pode desencadear a formação de exsudato no saco pericárdico (Johnson *et al.*, 2004). A velocidade com que a efusão se forma é determinante para a apresentação dos sinais clínicos. Em humanos e em animais, os sinais clínicos característicos do tamponamento agudo são conhecidos como a tríade de Beck, composta por hipotensão, turgência da jugular e ausculta cardíaca abafada (Imazio; Adler, 2013). Na ausência de um quadro agudo, os sinais podem ser inespecíficos. Em cães, quando o acúmulo de líquido ocorre de forma lenta, é possível observar dispneia e intolerância ao exercício (Johnson *et al.*, 2004).

O quadro de ascite também é frequentemente observado em casos de tamponamento cardíaco. Essa condição ocorre devido ao aumento da pressão intrapericárdica comprometendo o retorno venoso e enchimento ventricular, logo há formação de Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) direita e redução do débito cardíaco. Contudo, quando a causa é neoplásica, podem ocorrer síndromes paraneoplásicas e colaborar com o desenvolvimento da ascite. Em estudo, 62,6% dos cães com derrame pericárdico apresentaram evidências de ICC direita, e a grande maioria dos cães, 33,6%, apresentou derrame pleural e ascite concomitantes (MacDonald; Cagney; Magne, 2009).

O paciente apresentou 6 episódios de efusão pericárdica. Os dois primeiros podem ser classificados como crônicos, devido ao tempo de formação e à presença de intolerância ao exercício, apatia e prostração. O quadro com pericardite séptica pode ser definido como agudo, com sinais de hipotensão, bradicardia e hipofonese das bulhas cardíacas presentes, associado grande quantidade de conteúdo no saco pericárdico visualizado no exame TFAST. Além disso, o paciente apresentou quadro de ascite, efusão pleural e êmese, corroborando com os estudos anteriores (Johnson *et al.*, 2004).

O diagnóstico definitivo do linfoma é obtido através da análise histopatológica e citológica dos órgãos e linfonodos acometidos, ressaltando-se que na análise citológica em que há detecção de linfoma de alto grau, este exame possui alto valor diagnóstico. O diagnóstico presuntivo pode ser obtido através do exame físico, exames laboratoriais e de imagem (Zandvliet, 2016). O exame físico pode fornecer informações relevantes na investigação de neoplasias cardíacas, quando há associação de efusão pericárdica considerável, como no caso relatado, mas, devido às diversas formas de apresentação de neoformação neste sistema, ferramentas diagnósticas como o ecocardiograma, são essenciais para o diagnóstico definitivo.

Os exames de triagem, hemograma e bioquímica sérica, fornecem informações, mas pouco elucidativas quanto ao diagnóstico. Podem ser encontradas alterações hematológicas contudo são variáveis, podendo ser decorrentes das síndromes paraneoplásicas, devido processo inflamatório induzido pelo tumor e às comorbidades associadas ao paciente, conferindo aos casos oncológicos múltiplas manifestações. Em estudo retrospectivo, a anemia normocítica normocrômica arregenerativa, foi a alteração mais comumente encontrada em 61% dos pacientes

analisados, mas ela pode estar acompanhada de leucocitose (38,8%), leucopenia (22,2%), trombocitopenia ($< 200.000/\text{mm}^3$) e aumento discreto das enzimas hepáticas. Os achados encontrados no caso aqui relatado corroboram com a literatura, uma vez que foram identificados anemia arregenerativa, mas havia presença de trombocitose e hipoalbuminemia, reforçando de que estas alterações são variáveis (Cápua *et al.*, 2011; Vail; Thamm; Liptak, 2020) .

Ao se avaliar a eficácia do ecocardiograma em distinguir causas neoplásicas e não neoplásicas de efusões pericárdicas, este exame demonstrou alta sensibilidade (82%) e especificidade (100%) para o diagnóstico, mas não foi relatada sua sensibilidade para detecção de formas neoplásicas atípicas, quando ocorre apenas disfunção de contratilidade, como no caso aqui elucidado (MacDonald; Cagney; Magne, 2009). Mesmo com o exame de imagem detectando a presença de neoformação, obter um diagnóstico conclusivo se torna desafiador.

Além de seu auxílio na elucidação diagnóstica na identificação de massas cardíacas, o ecocardiograma deve ser realizado em pacientes oncológicos para acompanhamento da integridade da função cardíaca, devido ao efeito cardiotóxico de alguns fármacos e por haver possibilidade de metástase nodular ou infiltrativa neste órgão (Noronha *et al.*, 2019; Wolf *et al.*, 2024).

Um dos parâmetros essenciais de se avaliar, são as medidas do ventrículo esquerdo (VE), tanto pelo método linear, Teichholz, quanto o método volumétrico, Simpson, pois podem indicar a progressão e desenvolvimento de alguma afecção (Esser *et al.*, 2020; Serres *et al.*, 2008). Estudos em que se propuseram a definir intervalos de referência para a fração de ejeção, chegaram em valores similares 46,7 a 80,7% e 40 a 75% (Visser *et al.*, 2019; Wess; Bauer; Kopp, 2021).

O primeiro exame ecocardiográfico do paciente foi realizado após a primeira pericardiocentese. O exame revelou fração de ejeção de 47%, calculada pelo método uniplanar de Simpson. Além disso, era possível observar hipocinesia ventricular esquerda restrita a região inferoseptal basal. Não foram identificadas nodulações ou aumentos de espessura sugestivo de infiltrados neoplásicos. Tal fato, não exclui a possibilidade de linfoma cardíaco uma vez que existem limitações no exame ecocardiográfico conhecidas para reconhecimento de neoplasias.

Após 4 meses foi realizado um segundo exame ecocardiográfico, no início do tratamento quimioterápico, onde foi possível notar que a hipocinesia antes restrita a região inferoseptal basal, agora contemplava todo o ventrículo esquerdo do

paciente. Condidente com isso, houve redução da fração de ejeção do VE para 33%. Demonstrando progressão para disfunção sistólica ventricular esquerda. Outros achados compatíveis foram a redução do MAPSE, aumento do DIVEDn e aumento do DIVES em relação ao exame anterior. Marcadores de função sistólica longitudinal do VD também apresentaram redução, como TAPSE e onda S' da tricúspide. Nesse exame, também não foram observadas neoformações ou aumento de espessura sugestivo de infiltrado neoplásico.

Após decorrer 4 meses de tratamento, um terceiro ecocardiograma foi realizado e não foi identificado nenhuma piora dos parâmetros comparados com o exame anterior. Ao se analisar as alterações encontradas nos três exames, não houve piora dos parâmetros após o início da quimioterapia, pode-se inferir então de que a região cardíaca em que apresentava a hipocinesia poderia ser o provável local de instalação do linfoma e que esta neoplasia cardíaca gerou certo comprometimento do miocárdio, interferindo nos valores da fração de ejeção.

Existem poucos relatos de casos de linfoma cardíaco em cães. Em grande parte dos casos, foram encontradas neoformações na parede cardíaca (Köster; Newkirk; Krawec, 2024; MacDonald; Cagney; Magne, 2009; MacGregor *et al.*, 2005; Tong *et al.*, 2015). Em apenas um relato, durante o ecocardiograma, não foram identificadas neoformações, apenas a presença de efusão pericárdica e fração de ejeção < 20%. No paciente deste relato, ao ser realizado exame post mortem, identificou-se a presença de um tecido esbranquiçado cobrindo diversas áreas da superfície do epicárdio e que se infiltrava em vasta região do miocárdio ventricular. A análise histopatológica confirmou a presença de células linfóides neoplásicas neste tecido atípico (Kimura *et al.*, 2018). Em humanos, existem relatos de casos de pacientes com linfoma que apresentaram progressão da afecção atingindo o coração apenas de forma infiltrativa, confirmada por exame histopatológico realizado post mortem (Allen *et al.*, 1987). Considerando as informações acima relatadas, mesmo não sendo a forma mais comumente descrita, o linfoma cardíaco pode se apresentar apenas de forma infiltrativa, causando alterações contráteis e prejudicando a função cardíaca. Devido às alterações encontradas nos exames do paciente do presente relato, sugere-se esta forma de apresentação, mas exames mais específicos, como a biópsia, devem ser realizados futuramente para maior elucidação.

O exame de eleição é a biópsia endomiocárdica, geralmente realizada durante a pericardiotomia, devido à formação constante de derrame. Em alguns

pacientes, se faz necessário a sua realização. Em estudo retrospectivo, 63 dos 107 animais foram submetidos a procedimento cirúrgico para confirmação diagnóstica (MacDonald; Cagney; Magne, 2009). No entanto, tal procedimento possui diversos riscos devido ao paciente já apresentar um certo comprometimento cardíaco, e muitas vezes este procedimento não é uma opção, seja por impeditivos decorrentes do estado de saúde do paciente ou, muitas vezes, devido ao seu custo (Fossum, 2015). Nestes casos, a análise citológica da efusão pode ser útil. Foi analisada sua utilidade diagnóstica e, em 74% dos casos, foram falsos-negativos e 13% falsos-positivos (Sisson *et al.*, 1984). Em contrapartida, no estudo com o maior número de cães com linfoma cardíaco, 8 dos 12 cães foram diagnosticados através da citologia da efusão (MacGregor *et al.*, 2005). Esta divergência entre os estudos pode estar relacionada ao tipo de neoplasia presente. Provavelmente, os linfomas tendem a apresentar um grau maior de esfoliação em relação aos outros tumores, favorecendo sua chance de detecção pela citologia. Associado a isso, o material coletado pode ser posteriormente encaminhado para a realização de outros exames que auxiliarão na formação de um diagnóstico mais preciso, como o PARR, desde que as amostras estejam fixadas em formol ou parafina (Ehrhart *et al.*, 2019).

Resultados semelhantes foram obtidos no presente estudo, onde só foi possível realizar a análise citológica. Devido ao custo e riscos, a biópsia cardíaca não era uma opção diagnóstica. Felizmente, a análise citológica forneceu informações valiosas para dar prosseguimento ao tratamento do paciente. Contudo, pode-se inferir que se faz necessária a realização de exames mais específicos para um diagnóstico detalhado quanto à imunofenotipagem da população celular ali presente.

A quimioterapia é o tratamento de eleição para linfoma cardíaco, assim como para as demais formas de apresentação (Fan, 2003; Zandvliet, 2016). Esta afecção possui boa resposta ao tratamento quimioterápico, mas baixas taxas de remissão. Sendo assim, o objetivo do tratamento é obter o melhor efeito antineoplásico pelo maior tempo possível (MacGregor *et al.*, 2005; Zandvliet, 2016). Um dos protocolos mais frequentemente utilizados é o CHOP-19. Protocolos com duração maior foram propostos, mas não houve diferença significativa quanto à sobrevida. Sendo assim, o CHOP-19 ainda se apresenta como a primeira escolha terapêutica (Hawkes *et al.*, 2024). Mesmo sendo protocolos já consolidados e seguros, o seu uso pode resultar em efeitos colaterais, devido as reações adversas

aos medicamentos utilizados (RAM). Com a possibilidade de prejudicar a qualidade de vida do paciente e se não contornados, geram atraso na execução do protocolo instituído e diminuição da adesão da família ao tratamento (Fournier *et al.*, 2018). Vale ressaltar a RAM é individual, decorrente fatores raciais e intrínsecos do paciente (Hugnet; Bentjen; Mealey, 2004; Mealey; Munyard; Bentjen, 2005).

As alterações hematológicas e gastrointestinais foram as mais frequentemente identificadas em cães com linfoma submetidos ao CHOP (Fournier *et al.*, 2018). Os efeitos gastrointestinais como náusea, êmese e diarreia podem ocorrer em intensidades variadas, podendo ser autolimitantes, moderados ou graves. Quanto ao seu aparecimento, ele ser de forma aguda, 24 horas após a quimioterapia, ou tardio se manifestando 2 a 5 dias após a sessão. A intensidade da RAM é o que definirá a forma de intervenção, muitas vezes hospitalização se torna imprescindível (Vail, 2009).

A neutropenia é um efeito colateral esperado em diversos protocolos quimioterápicos e sua presença é definida como marcador prognóstico. Mas em casos graves com valores baixos ($<1000/\mu\text{L}$) ou em pacientes com neutropenia febril a intervenção se faz necessária, com antibioticoterapia e medicações de suporte, devido ao risco de evolução desfavorável para sepse e choque séptico. Felizmente a maioria dos pacientes responde rapidamente ao tratamento instituído (Vail, 2009; Wang; Lee; Liao, 2015).

No animal relatado, não houve presença de RAM com os fármacos utilizados no CHOP-19. Após o início do tratamento, durante todo o primeiro ciclo, foi notada melhora significativa, com aumento do apetite, ganho de peso e ausência de efusões pericárdicas e pleurais. A neutropenia que em determinados níveis é positiva não foi visualizada.

Quanto ao quadro infeccioso, pericardite séptica, devido as alterações clínicas e laboratoriais do paciente, associado ao histórico do paciente, de residir em zona rural com acesso a áreas de terra e pasto, aumentando sua exposição a microorganismos, pode-se inferir que seu início ocorreu devido disseminação por via hematogênica de agentes infecciosos advindos das lesões cutâneas contaminadas,

O quadro séptico favorece a ocorrência da tríade de Beck, como visto no caso aqui relatado, devido aos diversos mecanismos envolvidos nesta afecção. Dentre eles, destacam-se a presença de endotoxinas no leito vascular e a interação das citocinas inflamatórias com o endotélio vascular, que promovem alterações na

permeabilidade vascular. Como consequência, ocorre o deslocamento de líquido para o espaço extravascular, o que, dependendo da intensidade, pode gerar efusões. Essa perda volêmica contribui para a hipotensão e redução do débito cardíaco (Pereira Júnior *et al.*, 1998; Siqueira-Batista *et al.*, 2011).

É comumente observado o surgimento de células neoplásicas resistentes ao protocolo instituído, provocando progressão da doença (Fan, 2003). Sendo assim, se torna necessário o ajuste da terapia. A lomustina tem sido comumente utilizada como protocolo de resgate, devido ter se mostrado eficaz como agente único, possuir baixo custo e ser de fácil administração. Em cães com recidiva de linfoma, ao ser administrada na dose de 90 mg/m², proporcionou boa resposta com remissão completa ou parcial durável por 86 dias (Laprais; Olivry, 2017). No presente relato, houve necessidade da mudança quimioterápica no segundo ciclo do protocolo CHOP-19 devido à presença de disseminação para tegumento. Até o presente momento, o paciente tem realizado a quimioterapia de resgate com lomustina e está com a doença estável há 63 dias, com três administrações de lomustina, com intervalo de 21 dias.

Trabalhos sólidos sobre a sobrevida de cães com linfoma cardíaco, em que se realizou a quimioterapia, são escassos. Muitos relatos de casos desta afecção, apresentaram morte súbita devido tamponamento cardíaco ou devido ao prognóstico, evoluíram para eutanásia. Além disso, em alguns casos o diagnóstico foi realizado post mortem (Kimura *et al.*, 2018; Köster; Newkirk; Krawec, 2024; Tong *et al.*, 2015).

Em estudo, no qual foram avaliados 12 pacientes com linfoma cardíaco, 5 pacientes foram submetidos ao tratamento com múltiplos quimioterápicos e apresentaram uma sobrevida média de 157 dias. Em contrapartida, os pacientes que não realizaram a quimioterapia apresentaram uma sobrevida de 22 dias. Embora este estudo possua um número reduzido de animais, é possível inferir que o tratamento quimioterápico deve ser proposto aos tutores, devido aos relatos de boa resposta. As drogas utilizadas nesses pacientes foram prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e, em alguns casos, posteriormente, L-asparaginase, lomustina, mecloetamina, procarbazona e radioterapia. Dentre os pacientes tratados, três apresentaram uma sobrevida superior a 328 dias. Este tempo é notável quando comparado à sobrevida dos pacientes com hemangiossarcoma, a neoplasia

cardíaca mais frequente, que apresentaram uma média de sobrevida de 116 dias com a realização de quimioterapia (Mullin *et al.*, 2016).

Se a sobrevida do paciente aqui relatado for definida a partir do primeiro atendimento, ela se mostra superior a 270 dias, mas, se for analisada a partir do início do tratamento quimioterápico, será superior a 123 dias. Ambos os valores são notáveis, pois, associado ao quadro neoplásico primário, o paciente apresentou progressão para o tegumento, pericardite séptica e pielonefrite. Fatores esses que poderiam ter agravado o seu prognóstico, mas a sobrevida se manteve em níveis elevados.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que análise citológica associada ao ecocardiograma possui valor diagnóstico para detecção de afecções neoplásicas cardíacas sendo de fácil realização, além de possuírem baixo custo. É relevante salientar, a importância de se inserir as neoplasias, incluindo o linfoma, como diagnóstico diferencial de afecções cardíacas, principalmente na presença de derrame pericárdico e pleural. Apesar do linfoma na apresentação extranodal ser definido como agressivo, com pior prognóstico e baixa sobrevida, o estudo em questão apontou que a quimioterapia deve sim ser considerada, pois se relevou eficaz em melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente de forma considerável.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, D. C.; ALDERDICE, J. M.; MORTON, P.; MOLLAN, P. A.; MORRIS, T. C. Pathology of the heart and conduction system in lymphoma and leukaemia. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 40, n. 7, p. 746-750, 1987. DOI: 10.1136/jcp.40.7.746.
- AZUMA, K.; OHMI, A.; GOTO-KOSHINO, Y.; TOMIYASU, H.; OHNO, K.; CHAMBERS, J. K.; UCHIDA, K.; NAMBA, H.; NAGATA, M.; NAGAMINE, E.; NIBE, K.; IRIE, M.; TSUJIMOTO, H. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 20, n. 1, p. 118–126, 2022. DOI: 10.1111/vco.12752.
- BERG, R. J.; WINGFIELD, W. Pericardial effusion in the dog: a review of 42 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 20, p. 721-730, 1984.
- CANAVARI, I. C.; SENHORELLO, I. L. S.; GOLONI, C.; SUEIRO, F. A. R.; TINUCCI-COSTA, M. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and cancer antigen 125 (CA 125) in dogs diagnosed with cutaneous lymphoma. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 73, n. 3, p. 747-751, 2021. DOI: 10.1590/1678-4162-12089.
- 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. DOI: 10.1590/S0103-84782011005000090.
- CHAN, C. M.; FRIMBERGER, A. E.; MOORE, A. S. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015). **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 154-164, e58-e59, 2018. DOI: 10.1111/vde.12504.
- CRAUN, K.; EKENA, J.; SACCO, J.; JIANG, T.; MOTSINGER-REIF, A.; TREPANIER, L. A. Genetic and environmental risk for lymphoma in boxer dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 34, n. 5, p. 2068-2077, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15849.
- DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; ROGERS, K.; WOOD, J. L. N. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 43, n. 6, p. 240-246, 2002. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00066.x.
- EHRHART, E. J.; WONG, S.; RICHTER, K.; ZISMANN, V.; GRIMES, C.; HENDRICKS, W.; KHANNA, C. Polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangement: benchmarking performance of a lymphoid clonality assay in diverse canine sample types. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 33, n. 3, p. 1392-1402, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15485.

ESSER, L. C.; BORKOVEC, M.; BAUER, A.; HÄGGSTRÖM, J.; WESS, G. Left ventricular M-mode prediction intervals in 7651 dogs: population-wide and selected breed-specific values. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 34, n. 6, p. 2242-2252, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15914.

FAN, T. M. Lymphoma updates. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 33, n. 3, p. 455-471, 2003. DOI: 10.1016/S0195-5616(03)00005-6.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

FOURNIER, Q.; SERRA, J.-C.; HANDEL, I.; LAWRENCE, J. Impact of pretreatment neutrophil count on chemotherapy administration and toxicity in dogs with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 32, n. 1, p. 384-393, 2018. DOI: 10.1111/jvim.14895.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; DIEBOLD, J.; FLANDRIN, G.; MULLER-HERMELINK, H. K.; VARDIMAN, J.; LISTER, T. A.; BLOOMFIELD, C. D. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, Dordrecht, v. 10, n. 12, p. 1419-1432, 1999. DOI: 10.1023/a:1008375931236.

HAWKES, C.; MORRIS, J.; BAVCAR, S.; WILKIE, C.; RAY, S.; AUQUIER, C.; BENJAMIN, S.; MASSÓ, J. B.; BOTTIN, S.; DAVIES, O.; DESMAS-BAZELLE, I.; EINHORN, A.; FIGUEROA-GONZALEZ, C.; HOLENOVA, K.; KRITSOTALAKI, E.; PEAK, K.; SMALLWOOD, K.; TREGGIARI, E.; VALENTI, P.; GARCIA DE LA VIRGEN, M.; FOURNIER, Q. Comparison of CHOP-19 and CHOP-25 for treatment of peripheral nodal B-cell lymphoma in dogs: a european multicenter retrospective cohort study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 38, n. 6, p. 3193-3205, 2024. DOI: 10.1111/jvim.17222.

HENNEMANN-KRAUSE, L. Ainda que não se possa curar, sempre é possível cuidar. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 18-25, 2012. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8921>. Acesso em: 8 jan. 2025.

HUGNET, C.; BENTJEN, S. A.; MEALEY, K. L. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 27, n. 4, p. 227-229, 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2004.00585.x.

IMAZIO, M.; ADLER, Y. Management of pericardial effusion. **European Heart Journal**, Oxford, v. 34, n. 16, p. 1186-1197, 2013. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs372.

JOHNSON, M. S.; MARTIN, M.; BINNS, S.; DAY, M. J. A retrospective study of clinical findings, treatment and outcome in 143 dogs with pericardial effusion. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 45, n. 11, p. 546-552, 2004. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2004.tb00202.x.

KIM, T.-H.; SONG, W.-J.; RYU, M.-O.; KIM, H.-T.; NAM, A.; YOUN, H.-Y. Clinical outcome of multicentric lymphoma treated with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone (CHOP) in small breed dogs. **Animals**, Basel, v. 14, n. 20, art. 2994, p. 1-11, 2024. DOI: 10.3390/ani14202994.

KIMURA, Y.; HARADA, T.; SASAKI, T.; IMAI, T.; MACHIDA, N. Primary cardiac lymphoma in a 10-week-old dog. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 80, n. 11, p. 1716-1719, 2018. DOI: 10.1292/jvms.18-0272.

KÖSTER, L. S.; NEWKIRK, K.; KRAWEC, P. A case report: null-cell cardiac lymphoma in an English bulldog. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 11, art. 1256442, p. 1-6, 2024. DOI: 10.3389/fvets.2024.1256442.

LAPRAIS, A.; OLIVRY, T. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? a critically appraised topic. **BMC veterinary research**, London, v. 13, n. 1, art. 61, p. 1-4, 2017. DOI: 10.1186/s12917-017-0978-7.

LUETHCKE, K. R.; TREPANIER, L. A.; TINDLE, A. N.; LABADIE, J. D. Environmental exposures and lymphoma risk: a nested case: control study using the Golden Retriever Lifetime Study cohort. **Canine Medicine and Genetics**, London, v. 9, n. 1, art. 10, p. 1-10 2022. DOI: 10.1186/s40575-022-00122-9.

MACDONALD, K. A.; CAGNEY, O.; MAGNE, M. L. Echocardiographic and clinicopathologic characterization of pericardial effusion in dogs: 107 cases (1985–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 235, n. 12, p. 1456-1461, 2009. DOI: 10.2460/javma.235.12.1456. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/235/12/javma.235.12.1456.xml>. Acesso em: 27 dez. 2024.

MACGREGOR, J. M.; FARIA, M. L. E.; MOORE, A. S.; TOBIAS, A. H.; BROWN, D. J.; MORAIS, H. S. A. Cardiac lymphoma and pericardial effusion in dogs: 12 cases (1994-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 227, n. 9, p. 1449-1453, 2005. DOI: 10.2460/javma.2005.227.1449.

MEALEY, K. L.; MUNYARD, K. A.; BENTJEN, S. A. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 131, n. 3-4, p. 193-196, 2005. DOI: 10.1016/j.vetpar.2005.05.004.

MORTLOCK, S. A.; ASADA, M. C.; SOH, P. X. Y.; HSU, W.-T.; LEE, C.; BENNETT, P. F.; TAYLOR, R. M.; KHATKAR, M. S.; WILLIAMSON, P. Genomic analysis of lymphoma risk in bullmastiff dogs. **Veterinary Sciences**, Basel, v. 10, n. 12, art. 703, p. 1-14, 2023. DOI: 10.3390/vetsci10120703.

- MULLIN, C. M.; ARKANS, M. A.; SAMMARCO, C. D.; VAIL, D. M.; BRITTON, B. M.; VICKERY, K. R.; RISBON, R. E.; LACHOWICZ, J.; BURGESS, K. E.; MANLEY, C. A.; CLIFFORD, C. A. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 14, n. 4, p. e171-e183, 2016. DOI: 10.1111/vco.12131.
- NORONHA, N. P.; BAKIEWICZ, W. P.; BIONDI, L. R.; CHAMAS, P. P. C. Cardiac lymphoma in dogs: report of three cases with citological diagnosis. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 56, n. 2, art. e153496, p. 1-6, 2019. DOI: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2019.153496.
- PEREIRA JÚNIOR, G. A.; MARSON, F.; ABEID, M.; OSTINI, F. M.; SOUZA, S. H.; BASILE-FILHO, A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina**, (Ribeirão Preto), v. 31, n. 3, p. 349-362, 1998. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v31i3p349-362.
- ROOK, K. A. Canine and feline cutaneous epitheliotropic lymphoma and cutaneous lymphocytosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 49, n. 1, p. 67–81, 2019. DOI: 10.1016/j.cvsm.2018.08.007.
- SERRES, F.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; POIJOL, L.; GOUNI, V.; SAMPEDRANO, C. C.; POUCHELON, J.-L. Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 22, n. 3, p. 566-577, 2008. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0097.x.
- SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A. P.; CALIXTO-LIMA, L.; VITORINO, R. R.; PEREZ, M. C. A.; MENDONÇA, E. G.; OLIVEIRA, M. G. A.; GELLER, M. Sepse: atualidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 207-216, 2011. DOI: 10.1590/S0103-507X2011000200014.
- SISSON, D.; THOMAS, W. P.; RUEHL, W. W.; ZINKL, J. G. Diagnostic value of pericardial fluid analysis in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 184, n. 1, p. 51-55, 1984.
- SMITH, N.; LUETHCKE, K. R.; CRAUN, K.; TREPANIER, L. Risk of bladder cancer and lymphoma in dogs is associated with pollution indices by county of residence. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 20, n. 1, p. 246-255, 2022. DOI: 10.1111/vco.12771.
- SOH, P. X. Y.; KHATKAR, M. S.; WILLIAMSON, P. Lymphoma in Border Collies: genome-wide association and pedigree analysis. **Veterinary Sciences**, Basel, v. 10, n. 9, art. 581, p. 1-32, 2023. DOI: 10.3390/vetsci10090581.
- TONG, L. J.; BENNETT, S. L.; THOMPSON, D. J.; ADSETT, S. L.; SHIEL, R. E. Right-sided congestive heart failure in a dog because of a primary intracavitary myocardial lymphoma. **Australian Veterinary Journal**, Oxford, v. 93, n. 3, p. 67-71, 2015. DOI: 10.1111/avj.12289.

TREGGIARI, E.; PEDRO, B.; DUKES-MCEWAN, J.; GELZER, A. R.; BLACKWOOD, L. A descriptive review of cardiac tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, Chichester, v. 15, n. 2, p. 273-288, 2017. DOI: 10.1111/vco.12167.

VAIL, D. M. Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 24, n. 3, p. 122-129, 2009. DOI: 10.1053/j.tcam.2009.02.004.

VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. Hematopoietic tumors. *In*: VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 6. ed. Amsterdam: Elsevier, 2020. Cap. 33, p. 688-772. DOI: 10.1016/B978-0-323-59496-7.00033-5.

VISSER, L. C.; CICCOCZI, M. M.; SINTOV, D. J.; SHARPE, A. N. Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs: a prospective study proposing reference intervals and assessing repeatability. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 33, n. 5, p. 1909-1920, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15562.

WANG, S. L.; LEE, J. J.; LIAO, A. T. Chemotherapy-induced neutropenia is associated with prolonged remission duration and survival time in canine lymphoma. **The Veterinary Journal**, London, v. 205, n. 1, p. 69-73, 2015. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.04.032.

WARE, W. A.; HOPPER, D. L. Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hoboken, v. 13, n. 2, p. 95-103, 1999. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1999.tb01136.x.

WESS, G.; BAUER, A.; KOPP, A. Echocardiographic reference intervals for volumetric measurements of the left ventricle using the Simpson's method of discs in 1331 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 35, n. 2, p. 724-738, 2021. DOI: 10.1111/jvim.16089.

WOLF, M.; LUCINA, S. B.; SILVA, V. B. C.; SILVEIRA, M. F.; SILVA, V. G.; SARRAFF, A. P.; CUSTÓDIO, C. C.; SOUSA, M. G. Assessment of left and right ventricular systolic function in dogs with multicentric lymphoma. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 60, art. 100858, p. 1-7, 2024. DOI: 10.1016/j.tcam.2024.100858.

YAU, P.; DHAND, N. K.; THOMSON, P. C.; TAYLOR, R. M. Retrospective study on the occurrence of canine lymphoma and associated breed risks in a population of dogs in NSW (2001-2009). **Australian Veterinary Journal**, Oxford, v. 95, n. 5, p. 149-155, 2017. DOI: 10.1111/avj.12576.

ZANDVLIET, M. Canine lymphoma: a review. **The Veterinary Quarterly**, Abingdon, v. 36, n. 2, p. 76-104, 2016. DOI: 10.1080/01652176.2016.1152633.