

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA FACULDADE DE
CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIA CÂMPUS
JABOTICABAL**

**APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES
PROGNÓSTICOS PRESENTES NOS CÃES COM
LINFOMA CUTÂNEO ATENDIDOS NO HOSPITAL
VETERINÁRIO “GOVERNADOR LAUDO NATEL” ENTRE 2008-
2020: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 80 CASOS**

Larissa Godoi Máximo

Médica Veterinária

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA FACULDADE DE
CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIA CÂMPUS
JABOTICABAL**

**APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES
PROGNÓSTICOS PRESENTES NOS CÃES COM
LINFOMA CUTÂNEO ATENDIDOS NO HOSPITAL
VETERINÁRIO “GOVERNADOR LAUDO NATEL” ENTRE 2008-
2020: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 80 CASOS**

Discente: Larissa Godoi Máximo

Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi

Coorientador: Prof. Dr. André de Mattos Faro

**Dissertação apresentada à Faculdade
de Ciências Agrárias e Veterinárias –
Unesp, Campus Jaboticabal, como
parte das exigências para obtenção do
título de Mestre em Ciências**

Veterinária.

M464a

Máximo, Larissa Godoi

Apresentação clínica e fatores prognósticos presentes nos cães com linfoma cutâneo atendidos no hospital veterinário "governador laudo natel" entre 2008-2020: estudo retrospectivo de 80 casos / Larissa Godoi Máximo. -- Jaboticabal, 2022

37 p. : tabs.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Andriago Barbosa De Nardi

Coorientador: André de Mattos Faro

1. Oncologia. 2. Neoplasias. 3. Linfócitos. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES PROGNÓSTICOS PRESENTES NOS CÃES COM LINFOMA CUTÂNEO ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO "GOVERNADOR LAUDO NATEL" ENTRE 2008-2020: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 80 CASOS

AUTORA: LARISSA GODOI MÁXIMO

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

COORIENTADOR: ANDRÉ DE MATTOS FARO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Andrigo Barboza de Nardi

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Andrigo Barboza de Nardi

Prof. Dra. MIRELA TINUCCI COSTA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV - UNESP - Jaboticabal

Andrigo Barboza de Nardi

Prof. Dra. MARÍLIA GABRIELE PRADO ALBUQUERQUE FERREIRA (Participação Virtual)
Universidade Federal do Vale do São Francisco / Petrolina/PE

Jaboticabal, 09 de novembro de 2021

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Larissa Godoi Máximo, nascida em São Paulo, estado de São Paulo no dia 01 de janeiro de 1992. Bacharel em Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba. Aprimoramento em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais pelo programa de Aprimoramento da Unesp, Campus de Jaboticabal, nos anos de 2017 e 2018. Ingressante no Programa de PósGraduação pela Unesp, Câmpus Jaboticabal no ano de 2017, sendo mestrando pelo Programa de Ciências Veterinárias sobre orientação do Professor Doutor Andriago Barboza De Nardi e coorientação do Doutor André de Mattos Faro.

Epígrafe

“Porque os homens são anjos nascidos sem asas, é o que há de mais bonito, nascer sem asas e fazê-las crescer” José Saramago

Dedicatória

Aos meus pais que sempre me deram o suporte para que eu lutasse pelos meus sonhos

Sumário

	Página
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
1. CAPÍTULO 1 – Considerações gerais	1
Introdução e Revisão de Literatura	1
Referências	11
2. CAPÍTULO 2 - Apresentação clínica e fatores prognósticos presentes nos cães com linfoma cutâneo atendidos no hospital veterinário “governador laudo natel” entre 2008-2020: estudo retrospectivo de 80 casos	16
Resumo.	16
Introdução	18
Material e Métodos	19
Resultados e Discussão	22
Conclusão	34
Referências	34

Apresentação clínica e fatores prognósticos presentes nos cães com linfoma cutâneo atendidos no hospital veterinário “governador laudo natel” entre 2008-2020: estudo retrospectivo de 80 casos

RESUMO – O linfoma cutâneo é uma enfermidade que compreende cerca de 3 a 8% de todos os linfomas em cães e 1% dos neoplasmas cutâneos. É uma doença que pode apresentar lesões cutâneas em *patch*, placas ou nodulares, que por vezes se apresentam de forma localizada ou disseminada pelo corpo. As lesões podem se apresentar ulceradas e com prurido, devido a um tropismo de linfócitos neoplásicos pela epiderme, derme e anexos cutâneos. O curso da doença costuma ser muito agressivo, de difícil controle e prognóstico desfavorável. Objetivou-se definir o perfil do paciente que é acometido por essa doença e, dessa forma, tentar encontrar fatores prognósticos que possam ajudar a definir a melhor a conduta clínica para esses pacientes. Foram analisadas as fichas clínicas de 80 cães com diagnóstico de linfoma cutâneo e coletado dados como raça, sexo, idade, peso corporal, apresentação clínica das lesões, alterações sistêmicas e laboratoriais, tratamento de eleição, resposta terapêutica e tempo de sobrevida. Foi possível observar que essa enfermidade acomete mais cães de médio a grande porte, sem predileção sexual, com apresentação clínica mais nodular e disseminada, com baixa resposta aos tratamentos instituídos. Todos os fatores em que foi comparada a taxa de sobrevida obtiveram um $p > 0,05$, o que significa que estatisticamente não interferiram no prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: câncer, linfócitos, sobrevida

Clinical presentation and prognostic factors present in dogs with cutaneous lymphoma served at the veterinary hospital “governador laudo natal” between 2008-2020: retrospective study of 80 cases

ABSTRACT - Cutaneous lymphoma is a disease that comprises about 3 to 8% of all lymphomas in dogs and 1% of cutaneous neoplasms. It is a disease that can cause skin lesions in patches, plaques or nodules, which sometimes present in a localized or disseminated form throughout the body, and may contain ulcerated and itchy lesions, this is due to a tropism of neoplastic lymphocytes in the epidermis, dermis and cutaneous attachments. The course of the disease is usually very aggressive, difficult to control and has an unfavorable prognosis, because of this it aimed to define the profile of the patient who acquired this disease and, thus, try to find prognostic factors that can help to improve the clinical conduct of these animals. The medical records of 80 dogs diagnosed with cutaneous lymphoma were analyzed and data such as race, sex, age, body weight, clinical presentation of lesions, systemic and laboratory changes, treatment of choice, therapeutic response and survival time were collected. It was possible to observe that this disease affects more dogs of medium to large size, without sexual predilection, with a more nodular and widespread clinical presentation, with low response to the instituted treatments, all the factors in which the survival rate was compared obtained a $p > 0.05$, which means that they did not statistically interfere with the prognosis of these patients. **Keywords:** câncer, lymphocytes, survival

1. CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

Introdução e Revisão da Literatura

O linfoma canino é um câncer hematopoiético que se assemelha ao linfoma não-Hodgkin em humanos (Zandvliet, 2016). O linfoma cutâneo (LC) é uma apresentação clínica do linfoma e é considerado uma doença rara, que representa 3% a 8% de todos os linfomas caninos, sendo também 1% de todos os tumores cutâneos em cães (Lee et al., 2018). Possuem prognóstico reservado e de difícil controle comparado aos linfomas multicêntricos, que compreendem a apresentação clínica mais comum em cães (Lee et al., 2018).

Na veterinária já é sabido que o LCCT é caracterizado pela infiltração de linfócitos T neoplásicos na epiderme, derme e anexos cutâneos e, eventualmente, em mucosas. No entanto, com a evolução do tumor, pode haver a disseminação de linfócitos neoplásicos para outros órgãos, linfonodos e sangue (Mineshige et al., 2016).

Os linfomas cutâneos também são divididos em epiteliotrópico e não epiteliotrópico, referente ao tropismo que esses linfócitos tem em relação à epiderme, a maioria dos LC é epiteliotrópico e os LC não epiteliotrópicos possuem prognóstico ainda mais reservado, com comportamento mais agressivo. Dessa forma, é mais comum linfomas cutâneos não epiteliotrópicos serem originados de linfócitos T, sendo mais raro o aparecimento de linfomas cutâneos não epiteliotrópicos de linfócitos B (Ridyard et al., 2000; Bosschere e Declercq, 2008; Silva et al., 2020). Em contrapartida, um estudo de Mello Souza et al.(2010), avaliou 30 casos de LC em que 25 desses eram não epiteliotrópicos e apenas cinco eram epiteliotrópicos, contradizendo o que normalmente é descrito na literatura.

Essa enfermidade tem sido cada vez mais motivo de preocupação, pois a sua incidência tem crescido com o passar do tempo e as terapias instituídas não demonstram resultados positivos. As recidivas têm caráter ainda mais

agressivo, e o paciente acaba por ter sobrevida curta, fato que ocorre tanto em humanos quanto em cães, porém em cães, o curso da doença demonstra ser ainda mais agressivo (Olsen, 2015).

Na medicina humana é descrito que o linfoma cutâneo de células T engloba todas as doenças de células T que causam alterações cutâneas, sejam elas primárias ou metastáticas (Willemze, 2003). A diferenciação dessas doenças é importante por apresentar um prognóstico e tratamento diferente (Willemze, 2003). Baseado nisso na veterinária se distingue os linfomas cutâneos de células T em Micose Fungóide (MF), Síndrome de Sézary (SS) e Reticulose Pagetóide (RP) de acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) (Zandvliet, 2016; Rook, 2018). Mesmo assim não é possível a classificação dessas enfermidades apenas pelos sinais clínicos cutâneos, é necessária associação de apresentação clínica e análise histopatológica (Fontaine et al., 2009).

Micose Fungóide (MF) é descrito como o tipo mais comum de linfoma cutâneo de células T (Rook, 2018). A apresentação clínica se baseia em diversas lesões cutâneas caracterizadas por eritema, prurido e descamação. (Rook, 2018). As lesões podem seguir uma ordem cronológica, começando com um padrão denominado “*patch-stage*” e, assim, evoluir para lesões em placas, progredir para uma lesão nodular e difusa, que podem ser lisas ou ulceradas, mas não existe uma obrigatoriedade nessa cronologia (Willemze, 2003; Olsen, 2015; Kempf et al., 2019).

Sua evolução em humanos é lenta e dificilmente se torna extra cutânea, o que difere a doença nos cães, que tem sua evolução mais rápida e agressiva (Lee et al., 2018). Geralmente apresentam tropismo pela epiderme, mas com a evolução do tumor pode haver perda do epiteliotropismo e as células tumorais aumentam e se espalham pelo organismo do paciente, evoluindo para uma Síndrome de Sézary (SS) (Willemze, 2003).

A Síndrome de Sézary é caracterizada pela apresentação de eritrodermia, linfadenopatia generalizada e presença de células T neoplásicas na pele, nódulos linfáticos e sangue periférico (Willemze, 2003). É considerada uma evolução da micose fungóide, raramente encontrada em cães, mas está

presente em 5% dos linfomas cutâneos de células T em humanos (Rook, 2018). Essa enfermidade precisa ser diferenciada da leucemia linfocítica com acometimento cutâneo, pois as duas enfermidades irão causar linfocitose significativa, porém, no caso das leucemias linfocíticas não há epiteliotropismo por parte dos linfócitos T (Fontaine et al., 2009)

A Reticulose Pagetoide possui apresentação clínica muito semelhante à micose fungóide, a sua diferenciação ocorre pelo exame histopatológico apenas, na qual a reticulose pagetoide se limita a apresentar infiltrado neoplásico na epiderme, enquanto que na micose fungoide já existe infiltração de células neoplásicas na derme (Lee et al., 2018; Rook, 2018). A reticulose pagetoide ainda pode ter duas apresentações: a localizada, que também pode ser denominada de Woringer - Forma Kolopp, e a forma generalizada, conhecida como Ketrón-Goodman (Rook, 2018). Essa enfermidade raramente foi relatada em cães (Fontaine et al., 2009).

Ainda não há consenso para a etiologia do linfoma cutâneo, mas a resposta imunológica do paciente tem se mostrado bastante influente no quanto o linfoma cutâneo pode evoluir, uma resposta antitumoral ineficaz favorece a evolução dos linfócitos T, que são os maiores precursores desse neoplasma. (Willemze, 2003). Também já foi levantada a possibilidade do LCCT ter origem viral, porém ainda não existem dados relevantes que sustentem essa hipótese (Fontaine et al., 2009).

Processos inflamatórios crônicos também têm sido descritos como fatores de risco para o desenvolvimento de LCCT, que estimulam a proliferação de células T e podem desencadear uma expansão clonal de linfócitos T desregulada, mas ainda há controvérsias nessas afirmações (Fontaine et al., 2009). No estudo retrospectivo realizado por Mehrany et al. (2003), foi analisado os dados de 259 pacientes humanos com LCCT, sendo eles SS ou MF, e não fora encontrada nenhuma correlação entre doenças atópicas e LCCT. Já na pesquisa de Santoro et al. (2007) que também tratase de estudo retrospectivo, só que realizado em cães, existe forte indicação de que há correlação entre as duas enfermidades, alegando que algumas respostas imunológicas de dermatites alérgicas podem modificar a

funcionalidade das células T, o que sugere que cães atópicos possuem 12 vezes mais chances de desenvolverem LCCT.

A migração de linfócitos é controlada pela interação de quimiocinas, e a pele tem grande expressão de receptores para essas quimiocinas específicas, o que pode levar ao epiteliotropismo dos linfócitos neoplásicos (Chimura et al., 2013). Na medicina humana se tem conhecimento de que os queratinócitos mostram expressão de ICAM-1 que pode estar também envolvido no processo de tropismo dos linfócitos T, porém em cães não existe essa associação comprovada (Fontaine et al., 2009).

Como a apresentação clínica dessa doença começa com lesões cutâneas pequenas, eritematosas, mas que não apresentam repercussão sistêmica, muitas vezes há demora na identificação e diagnóstico e, quando isso ocorre, normalmente já se trata de estágio mais avançado (Fontaine et al., 2010). Os pacientes podem apresentar lesão cutânea única ou difusa, sendo eritematosas, com escamação, hipopigmentadas, pruriginosas, ulceradas, com formação nodular ou em placas, podendo haver acometimento mucocutâneo (Fontaine et al., 2010; Lee et al., 2018).

As lesões nodulares costumam ser menos pruriginosas que as em placas, também correndo menos riscos de sofrerem infecções secundárias devido às lesões causadas pelo prurido, mas costumam causar dor ao paciente (Fontaine et al., 2009). Lesões mucocutâneas são bastante relatadas em cães, tendo como principal alvo lábios, pálpebras e nariz, sendo que a lesão pode se restringir a mucosa oral apenas (Fontaine et al., 2009).

Cortina et al.(2020), relataram um caso de linfoma subcutâneo de células B, no qual o paciente apresentou nódulos subcutâneos em região de membro torácico e pescoço, que foi diagnosticado com histopatológico e imunohistoquímica positivo para CD79a, o que demonstra novas apresentações clínicas de LC em cães, ou que eram antes subdiagnosticadas.

É descrito que os linfomas cutâneos de linfócitos B em humanos possuem nodulações isoladas, que dificilmente evoluem para um quadro de nodulações generalizadas pelo corpo, e demonstram ter evolução mais lenta

e menos agressiva (Wilcox, 2018). Já os LCCT, principalmente quando evoluem para Síndrome de Sézary, já possuem apresentação clínica difusa, e o paciente pode apresentar alterações sistêmicas como hiporexia, letargia, dor, diarreia e vômito (Willemze, 2003; Mineshige et al., 2016).

Wilcox (2018) relata que mesmo que os LC de linfócitos B em humanos tenham característica mais benigna, quando a localização da lesão está nos membros inferiores e em mulheres, esse neoplasma assume uma característica agressiva e de prognóstico reservado.

Pacientes com linfoma cutâneo também podem apresentar hipercalcemia, pois as células neoplásicas começam a produzir um peptídeo relacionado ao paratormônio (PTH-rP), que começam a sequestrar cálcio dos ossos e aumentar sua concentração na corrente sanguínea (Fictum et al., 2009)

Ridyard et al.(2000), relataram um caso de miastenia gravis em um cão secundário a um linfoma cutâneo de linfócitos T não epiteliotrópico. A miastenia gravis é uma enfermidade imunomediada em que o paciente apresenta perda de tônus muscular, perdendo assim seus movimentos voluntários. É bastante descrita como uma doença paraneoplásica em cães e humanos com timoma, mas também já foi descrita como uma consequência de linfoma não- Hodgkin em humanos.

O diagnóstico começa com a resenha do paciente, no qual as informações como raça, idade, peso já auxiliam o clínico, depois prossegue para uma anamnese bem minuciosa, frequentemente os primeiros sinais clínicos se assemelham com as dermatites alérgicas, por causa da característica pruriginosa dessas lesões (Rook, 2018). Para clínicos e oncologistas mais experientes as lesões cutâneas, mesmo que iniciais, já trazem grande suspeita do diagnóstico de LC (Fontaine et al., 2009).

A etapa inicial recomendada é a realização de punção aspirativa por agulha fina das lesões, no qual pode ser evidenciado um tumor de células redondas, que irão sugerir tumor hemolinfopoiético (Fontaine et al., 2009; Rook, 2018). Quando a doença clínica está na fase de *patch* e placas, são

evidenciados linfócitos de tamanho médio, com um núcleo hipercromático e contorno irregular, com nucléolos difíceis de serem visualizados (Fontaine et al., 2009). Na forma nodular, os linfócitos geralmente são grandes, com um citoplasma eosinofílico, podendo ser confundido com histiócitos, seus núcleos são grandes e podem ser dobrados ou clivados com margem de cromatina (Rook, 2018). Já na Síndrome de Sézary os linfócitos se apresentam pequenos com um núcleo hipercromático (Rook, 2018).

A citologia é um exame de triagem, que isoladamente não é capaz concluir o diagnóstico de linfoma cutâneo devido a suas limitações, como por exemplo a não identificação de expansão clonal, além da dificuldade de avaliação caso os linfócitos não estejam atípicos, deve ser realizada biopsia incisional para exame histopatológico e confirmação do diagnóstico (Fontaine et al., 2009; Rook, 2018). A coleta de material deve priorizar lesões inteiras que não tenham sinais de infecção bacteriana associada (Fontaine et al., 2009). O histopatológico também pode apresentar resultado falso negativo, no qual a doença em fase inicial se assemelha a um processo inflamatório e, por isso, esse paciente precisa de acompanhamento e, dependendo da evolução da doença, pode ser necessário repetir o procedimento (Rook, 2018).

Na análise histopatológica os linfócitos infiltrados na derme e epiderme podem se apresentar de diversos tamanhos, sendo em sua maioria de células grandes, mas linfócitos médios e pequenos também são observados (Fontaine et al., 2010). A apoptose de queratinócitos é raramente vista, o índice mitótico também é extremamente variável, pode possuir citoplasma escasso e basofílico e núcleos ovais (Choi et al., 2004; Fontaine et al., 2010).

Diversas descrições do linfoma cutâneo canino são baseadas na classificação de LC em humanos, mas há variações entre essa doença nas duas espécies, os linfócitos T em humanos em 90% possuem marcador positivo para CD4, já no LCCT de cães 80-90% dos pacientes possuem marcador positivo para CD8, e o restante geralmente é CD4 negativo e CD8 negativo, que são avaliados pelo análise de imunohistoquímica (Rook, 2018). É levantada a hipótese de que o fenótipo CD8+ pode ser a causa do linfoma

cutâneo em cães ter prognóstico bem mais reservado do que em humanos (Rutgen et al. 2016).

Os LCCT também vão ser CD3 positivos, que é um marcador de todos os linfócitos T (Fontaine et al., 2009; Ikeuchi et al., 2018). Outra proteína que na maioria das vezes está expressa nos linfócitos T é o receptor de células T (RCT), que é uma proteína associada ao CD3. Essas expressões podem auxiliar na diferenciação do LCCT e dermatites atópicas (Olsen, 2015).

Nos casos de linfoma cutâneo de células B existe o marcador CD20, indicador de linfócitos B, mas segundo Ewing e colaboradores (2018) alguns linfócitos T também podem expressar essa proteína, o que dificulta usar o CD20 como marcador para diferenciação de linfócitos. Os linfomas cutâneos de células B também possuem os marcadores CD79a e PAX5 que são marcadores mais fidedignos quando usados para diferenciar um linfoma cutâneo de células T de um de células B (Ewing et al., 2018).

A imunohistoquímica é um importante marcador prognóstico quando se avalia a expressão da proteína KI-67, expressa na proliferação celular. Possui um valor de corte de 21% para ser considerado um linfoma de alto grau de malignidade, normalmente um linfoma cutâneo MF tem um valor de 16% de KI-67 (Fontaine et al., 2009). Alguns linfomas cutâneos podem expressar também o C-KIT de forma significativa, que é outro marcador associado ao prognóstico (Shiomitsu et al., 2012).

É preciso ter cuidado com testes de clonalidade na fase mais branda dessa enfermidade, pois por conta de suas limitações não irão auxiliar na diferenciação de uma linfocitose cutânea benigna de um linfoma cutâneo (Affolter et al., 2009). Já Rutgen et al. (2016), relataram um caso de um boxer com síndrome de Sézary em que se chegou ao diagnóstico por meio da citometria de fluxo, no qual foi possível identificar uma população de células linfoides CD8+ e CD4-, de forma rápida e eficaz.

O prognóstico dos pacientes com LCCT é ruim, há estudos que evidenciam pacientes caninos que obtiveram uma sobrevida maior de 2 anos, mas é algo raro de se acontecer. Essa sobrevida pode estar relacionada à

apresentação clínica da doença, sendo que lesões mucocutâneas podem apresentar média de sobrevida mais alta e manifestações nodulares cutâneas possuem o prognóstico mais reservado (Rook, 2018; Ikeuchi et al., 2018).

Na medicina humana é relatado que linfomas cutâneos de células B tem uma característica indolente, com sobrevida maior que cinco anos, mas com alta taxa de recidiva. Também é descrito que, quando o linfoma de células B que cursam com lesões em membros inferiores, possuem comportamento mais agressivo (Skala et al., 2018; Goyal et al., 2019). Já na veterinária relatase LC de células B com características agressivas e prognóstico reservado, com sobrevida variando de nove a 12 meses quando realizada quimioterapia, e de apenas 60 dias sem tratamento (Bosschere e Declercq, 2008).

Nos casos de linfomas cutâneos não epiteliotrópicos o prognóstico é ainda mais reservado, sendo que a média de sobrevida dos pacientes é de 3,8 meses, que é a metade do tempo relatado em animais com linfoma cutâneo epiteliotrópico (Ridyard et al., 2000).

Os fatores prognósticos mais relevantes são a extensão da doença, o estágio em que o paciente se encontra, a ausência ou presença de sinais sistêmicos, que irão se enquadrar em subtipos de estágios, e o imunofenótipo (Chan et al., 2017). O linfoma cutâneo, por ser uma apresentação extra nodal do linfoma, pode ser considerado já um estágio V, conferindo fator prognóstico bastante desfavorável de acordo com a Organização Mundial da Saúde (Chan et al., 2017; Lee et al., 2018).

Os protocolos quimioterápicos podem ajudar a trazer qualidade de vida ao paciente, e alguns estudos indicam que pacientes que receberam tratamento quimioterápico sobreviveram por mais tempo comparado aos que não realizaram tratamento. Mesmo assim, ainda é controverso o quanto a quimioterapia pode trazer de benefícios para esses pacientes (Rook, 2018).

A lomustina, um agente alquilante, é um quimioterápico amplamente usado nessa enfermidade, que costuma ter boa resposta na redução dos sinais clínicos, tendo taxa de resposta de 84%, sendo 30% de remissão total,

mas que não impede a recidiva da doença, que se apresenta muito mais agressiva e de difícil controle. É descrito que a média de sobrevida com esse tratamento é de seis meses, e seus efeitos colaterais são principalmente mielossupressão e hepatotoxicidade (Risbon et al., 2006; Laprais e Olivry, 2017; Lee et al., 2018). Agentes alquilantes, como lomustina e dacarbazina, são escolhas frequentes de terapias de resgate em linfoma, mas também podem apresentar resistência quando há alta expressão de O6-alquilguanina DNA alquiltransferase, mas não possuem resistência cruzada, o que torna benéfico a associação desses dois fármacos (O6-AGT) (Flory et al., 2008).

Qualquer neoplasmas advindos de linfócitos T, além dos linfomas cutâneos, também possuem alta taxa de recidiva quando se opta por tratamentos quimioterápicos, principalmente aos protocolos em que há associação de múltiplos fármacos como Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona (CHOP) (Moore, 2016). Os linfócitos T possuem 40 vezes mais expressão do gene da glicoproteína-P (MDR-1) do que os linfócitos B, o que significa que fármacos associados a esse gene, como doxorubicina e vincristina, são menos eficazes (Moore, 2016). Dessa forma agentes alquilantes, como a Lomustina, não são afetados pela MDR-1 e podem ser uma melhor opção terapêutica no caso de linfócitos T neoplásicos (Moore, 2016). Mas quando se trata de um neoplasma advindo de linfócitos B, o protocolo de CHOP demonstra ter alta taxa de resposta e remissão da doença (Cortina et al., 2020).

Retinoides também são uma opção terapêutica, por inibir o crescimento de linfócitos T e induzi-los à apoptose. No mercado há a isotretinoína e o etretinato como opção de prescrição, e é a terapia que demonstra um maior tempo de sobrevida dos pacientes, podendo chegar a 11 meses. No entanto, esses medicamentos não são de fácil acesso, e podem trazer efeitos colaterais importantes, como distúrbios gastrointestinais e hematopoiéticos, respiração ofegante, tosse seca e ceratoconjuntivite seca (Laprais and Olivry, 2017; Lee et al., 2018). Lee et al. (2018), relataram dois casos de LCCT difusos em que foi realizado tratamento com isotretinoína na dose de 1,52mg/kg pela via oral, uma vez ao dia, em associação a aplicação subcutânea de IFN- α ($1,5 \times 10^6$ UI / m²) em dias alternados; um dos cães

apresentou remissão total com três meses de tratamento e não apresentou recidiva da doença nos 27 meses de acompanhamento, e o outro cão apresentou remissão parcial com dois meses de tratamento e não demonstrou nenhuma outra recidiva ou metástase em dez meses de acompanhamento. Esses dados demonstram a resposta mais positiva do que relatado com outras terapias medicamentosas.

É evidenciado que os linfomas cutâneos de células T de cães não possuem expressão para COX-2, o que questiona o uso de medicamentos inibidores de COX-2 para esses pacientes. Esse dado também mostra a diferença dessa enfermidade entre cães e humanos, já que nos linfócitos T humanos há expressão significativa de COX-2 (Bardagí et al., 2012).

A radioterapia é de grande valia quando se trata de lesão única e isolada, no entanto, quando se trata de lesão difusa seus benefícios são questionáveis (Fontaine et al., 2009). Deveau et al. (2019), relataram um caso de sucesso em que se utilizou terapia com radiação por feixes de elétrons na pele em um paciente com linfoma cutâneo difuso refratário ao tratamento clínico, no qual houve remissão da doença, mas o paciente acabou sendo submetido à eutanásia posteriormente devido a outras intercorrências. Santoro et al. (2017), também relatam o caso de um cão com linfoma cutâneo difuso refratário ao tratamento com lomustina, no qual optou-se pela realização de radioterapia e houve remissão completa da doença que perdurou por 19 meses, o que resultou no aumento significativo na expectativa de vida do paciente. Isso se deve à alta sensibilidade que os linfócitos têm à radiação (Santoro et al., 2017).

Quando se trata de linfoma cutâneo de células B a radioterapia tem mostrado bons resultados na medicina humana, é relatada alta taxa de sucesso se comparada a quimioterapia isolada. Dessa forma, a associação de quimioterapia e radioterapia é tida como o tratamento de eleição (Goyal et al., 2019). Nesses pacientes, a radioterapia consegue também ser opção como tratamento único, é relatado o controle da doença em 94% dos casos, mas 1/3 dos casos irão apresentar recidiva (Wilcox, 2018). Mesmo esse tumor tendo características indolentes, com uma boa resposta aos tratamentos, caso não

seja tratado pode adquirir características mais agressivas e evoluir para um câncer de prognóstico bastante reservado (Skala et al., 2018).

A cirurgia pode ser benéfica quando se trata de um nódulo único, Choi et al.(2004), relatam um caso em que foi realizada a ressecção cirúrgica de um nódulo único de LC e o paciente não apresentou nenhuma recidiva com 18 meses de acompanhamento, porém a literatura cita que as chances de recidivas são altas (Santoro et al., 2017).

Nos casos em que o tutor não quer submeter o paciente a nenhum tratamento invasivo ou realização de quimioterapia, pode-se optar pelo tratamento com prednisona apenas que vai ajudar a reduzir os sinais clínicos e trazer melhora na qualidade de vida desse paciente, com sobrevida menor, que pode chegar a 4 meses (Laprais e Olivry, 2017).

O LC possui prognóstico reservado, com difícil controle da doença e sobrevida média de seis meses. Por isso, ainda não existe protocolo terapêutico que seja eleito o melhor para essa enfermidade (Zandvliet, 2016). O presente estudo tem o intuito de averiguar possíveis fatores prognósticos dos pacientes com Linfoma Cutâneo atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel de 2008-2020, na intenção de trazer informações que possam auxiliar o veterinário a conduzir melhor esses casos.

Referências

Affolter, V. K., Gross, T. L., & Moore, P. F. (2009). Indolent cutaneous T-cell lymphoma presenting as cutaneous lymphocytosis in dogs. **Veterinary dermatology**, 20(5-6), 577–585.
<https://doi.org/10.1111/j.13653164.2009.00833.x>

Bardagí, M., Fondevila, D., & Ferrer, L. (2012). Cyclooxygenase-2 is not expressed by canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. **Veterinary dermatology**, 23(5), 460–461.
<https://doi.org/10.1111/j.13653164.2012.01066.x>

Chan, C. M., Frimberger, A. E., & Moore, A. S. (2018). Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003-2015). **Veterinary dermatology**, 29(2), 154–e59. <https://doi.org/10.1111/vde.1250>

Chimura, N., Iio, A., Ozaki, E., Mori, T., Ito, Y., Murayama, N., Nagata, M., Ide, K., Nishifuji, K., Kamishina, H., & Maeda, S. (2013). Transcription profile of chemokine receptors, cytokines and cytotoxic markers in peripheral blood of dogs with epitheliotropic cutaneous lymphoma. **Veterinary dermatology**, 24(6), 628–e155. <https://doi.org/10.1111/vde.12076>

Choi, U. S., Jeong, S. M., Kang, M. S., Jung, I. S., Kim, D. Y., & Lee, C. W. (2004). Cutaneous lymphoma in a juvenile dog. **Veterinary clinical pathology**, 33(1), 47–49. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2004.tb00350.x>

Cortina, B., Guenther, E., & Sypniewski, L. (2020). Subcutaneous B Cell Lymphoma in a Dog from the West Indies. **Case reports in veterinary medicine**, 2020, 3695130. <https://doi.org/10.1155/2020/3695130>

De Bosschere, H., & Declercq, J. (2008). Cutaneous nonepitheliotropic B-cell lymphoma in a Golden retriever. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, 77(315), 315-318.

Deveau, M. A., Sutton, M., Baetge, C., & Diesel, A. B. (2019). A case report of total skin photon radiation therapy for cutaneous epitheliotropic lymphoma in a dog. **BMC veterinary research**, 15(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12917019-2105-4>

Ewing, T. S., Pieper, J. B., & Stern, A. W. (2019). Prevalence of CD20⁺ cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs: a retrospective analysis of 24 cases (2011-2018) in the USA. **Veterinary dermatology**, 30(1), 51–e14. <https://doi.org/10.1111/vde.12703>

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. **Veterinarni Medicina**, 54: 387-392.

Flory, A. B., Rassnick, K. M., Al-Sarraf, R., Bailey, D. B., Balkman, C. E., Kiselow, M. A., & Autio, K. (2008). Combination of CCNU and DTIC

chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, 22(1), 164–171.
<https://doi.org/10.1111/j.19391676.2007.0005.x>

Fontaine, J., Bovens, C., Bettenay, S., & Mueller, R. S. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and comparative oncology**, 7(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1111/j.14765829.2008.00176.x>

Fontaine, J., Heimann, M., & Day, M. J. (2010). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. **Veterinary dermatology**, 21(3), 267–275.
<https://doi.org/10.1111/j.13653164.2009.00793.x>

Goyal, A., LeBlanc, R. E., & Carter, J. B. (2019). Cutaneous B-Cell Lymphoma. **Hematology/oncology clinics of North America**, 33(1), 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.08.006>

Ikeuchi, M., Asahina, R., Nishida, H., Kamishina, H., Kitoh, K., Sakai, H., & Maeda, S. (2018). Phenotypic analysis of mice xenografted with canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma cells. **Veterinary dermatology**, 29(6), 517–e172. <https://doi.org/10.1111/vde.12650>

Kempf, W., Zimmermann, A. K., & Mitteldorf, C. (2019). Cutaneous lymphomas-An update 2019. **Hematological oncology**, 37 Suppl 1, 43–47.
<https://doi.org/10.1002/hon.2584>

Laprais, A., & Olivry, T. (2017). Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. **BMC veterinary research**, 13(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0978-7>

Lee, G. W., Song, S. B., Kang, M. H., & Park, H. M. (2018). Clinical response to isotretinoin and interferon- α of two dogs with cutaneous epitheliotropic Tcell lymphoma: a case report. **BMC veterinary research**, 14(1), 382.
<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1710-y>

Lee, H. S., Suh, K. S., Lee, D. Y., Cho, K. H., Oh, S. H., Kim, S. C., Lee, S. J.,

Shin, D. H., Yoon, T. Y., Won, Y. H., & Kim, Y. C. (2016). Cutaneous Lymphoma in Korea: A Nationwide Retrospective Study. **Acta dermatovenereologica**, 96(4), 535–539. <https://doi.org/10.2340/00015555-2283>

Mehrany, K., El-Azhary, R. A., Bouwhuis, S. A., & Pittelkow, M. R. (2003). Cutaneous T-cell lymphoma and atopy: is there an association?. *The British journal of dermatology*, 149(5), 1013–1017. <https://doi.org/10.1111/j.13652133.2003.05551.x>

de Mello Souza, C. H., Valli, V. E., Selting, K. A., Kiupel, M., & Kitchell, B. E. (2010). Immunohistochemical detection of retinoid receptors in tumors from 30 dogs diagnosed with cutaneous lymphoma. **Journal of veterinary internal medicine**, 24(5), 1112–1117. <https://doi.org/10.1111/j.19391676.2010.0571.x>

Mineshige, T., Kawarai, S., Yauchi, T., Segawa, K., Neo, S., Sugahara, G., Kamiie, J., Hisasue, M., & Shirota, K. (2016). Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with systemic dissemination in a dog. **Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc**, 28(3), 327–331. <https://doi.org/10.1177/1040638716637642>

Moore A. S. (2016). Treatment of T cell lymphoma in dogs. **The Veterinary record**, 179(11), 277. <https://doi.org/10.1136/vr.103456>

Olsen E. A. (2015). Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. **Dermatologic clinics**, 33(4), 643–654. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.06.001>

Risbon, R. E., de Lorimier, L. P., Skorupski, K., Burgess, K. E., Bergman, P. J., Carreras, J., Hahn, K., Leblanc, A., Turek, M., Impellizeri, J., Fred, R., 3rd, Wojcieszyn, J. W., Drobatz, K., & Clifford, C. A. (2006). Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). **Journal of veterinary internal medicine**, 20(6), 1389–1397. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1389:roccel\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1389:roccel]2.0.co;2)

Ridyard, A. E., Rhind, S. M., French, A. T., Munro, E. A., & Hill, P. B. (2000). Myasthenia gravis associated with cutaneous lymphoma in a dog. **The**

Journal of small animal practice, 41(8), 348–351.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03216.x>.

Rook K. A. (2019). Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. **The Veterinary clinics of North America**.
Small animal practice, 49(1), 67–81.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.007>

Rütgen, B. C., Flickinger, I., Wolfesberger, B., Litschauer, B., FuchsBaumgartinger, A., Hammer, S. E., Saalmüller, A., & Schwendenwein, I. (2016). Cutaneous T-cell lymphoma - Sézary syndrome in a Boxer. **Veterinary clinical pathology**, 45(1), 172–178. <https://doi.org/10.1111/vcp.12311>

Santoro, D., Marsella, R., & Hernandez, J. (2007). Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. **Veterinary dermatology**, 18(2), 101–106.
<https://doi.org/10.1111/j.13653164.2007.00582.x>

Silva, H. D. C., Horta, R. D. S., de Sena, B. V., & Pinto, A. C. D. J. (2020). Cutaneous non-epitheliotropic large T-cell lymphoma in an English Bulldog. **Braz J Vet Pathol**, 13(3), 622-627. DOI:
 10.24070/bjvp.19830246.v13i3p622-627

Santoro, D., Kubicek, L., Lu, B., Craft, W., & Conway, J. (2017). Total skin electron therapy as treatment for epitheliotropic lymphoma in a dog. **Veterinary dermatology**, 28(2), 246–e65. <https://doi.org/10.1111/vde.12415>

Shiomitsu, K., Bauer, R. W., Grasperge, B. J., Suter, S. E., & Waite, K. J. (2012). Cutaneous epitheliotropic lymphoma with dual CD3 and c-kit expression in a dog. **Veterinary clinical pathology**, 41(4), 594–598.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2012.00477.x>

Skala, S. L., Hristov, B., & Hristov, A. C. (2018). Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma. **Archives of pathology & laboratory medicine**, 142(11), 1313–1321. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0215-RA>

Wilcox R. A. (2018). Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American journal of hematology**, 93(11), 1427–1430. <https://doi.org/10.1002/ajh.25224>

Willemze R. (2003). Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. **Leukemia & lymphoma**, 44 Suppl 3, S49–S54. <https://doi.org/10.1080/10428190310001623766>

Zandvliet M. (2016). Canine lymphoma: a review. **The veterinary quarterly**, 36(2), 76–104. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633>

2. CAPÍTULO 2 - Apresentação clínica e fatores prognósticos presentes nos cães com linfoma cutâneo atendidos no hospital veterinário “governador laudo natel” entre 2008-2020: estudo retrospectivo de 80 casos

RESUMO – O linfoma cutâneo é uma enfermidade que compreende cerca de 3 a 8% de todos os linfomas em cães e 1% dos neoplasmas cutâneos. É uma doença que pode apresentar lesões cutâneas em *patch*, placas ou nodulares, que por vezes se apresentam de forma localizada ou disseminada pelo corpo. As lesões podem se apresentar ulceradas e com prurido, devido a um tropismo de linfócitos neoplásicos pela epiderme, derme e anexos cutâneos. O curso da doença costuma ser muito agressivo, de difícil controle e prognóstico desfavorável. Objetivou-se definir o perfil do paciente que adquire essa doença e, dessa forma, tentar encontrar fatores prognósticos que possam ajudar a melhorar a conduta clínica para esses pacientes. Foram analisadas as fichas clínicas de 80 cães com diagnóstico de linfoma cutâneo e coletado dados como raça, sexo, idade, peso corporal, apresentação clínica das lesões, alterações sistêmicas e laboratoriais, tratamento de eleição, resposta terapêutica e tempo de sobrevivência. Foi possível observar que essa enfermidade acomete mais cães de médio a grande porte, sem predileção sexual, com apresentação clínica mais nodular e disseminada, com baixa resposta aos tratamentos instituídos. Todos os fatores em que foi comparada a taxa de sobrevivência obtiveram um $p > 0,05$, o que significa que estatisticamente não interferiram no prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: câncer, linfócitos, sobrevivência.

Clinical presentation and prognostic factors present in dogs with cutaneous lymphoma served at the veterinary hospital “governador laudo natal” between 2008-2020: retrospective study of 80 cases

ABSTRACT - Cutaneous lymphoma is a disease that comprises about 3 to 8% of all lymphomas in dogs and 1% of cutaneous neoplasms. It is a disease that can cause skin lesions in patches, plaques or nodules, which sometimes present in a localized or disseminated form throughout the body, and may contain ulcerated and itchy lesions, this is due to a tropism of neoplastic lymphocytes in the epidermis, dermis and cutaneous attachments. The course of the disease is usually very aggressive, difficult to control and has an unfavorable prognosis, because of this it aimed to define the profile of the patient who acquired this disease and, thus, try to find prognostic factors that can help to improve the clinical conduct of these animals. The medical records of 80 dogs diagnosed with cutaneous lymphoma were analyzed and data such as race, sex, age, body weight, clinical presentation of lesions, systemic and laboratory changes, treatment of choice, therapeutic response and survival time were collected. It was possible to observe that this disease affects more dogs of medium to large size, without sexual predilection, with a more nodular and widespread clinical presentation, with low response to the instituted treatments, all the factors in which the survival rate was compared obtained a $p > 0.05$, which means that they did not statistically interfere with the prognosis of these patients.

Keywords: cancer, lymphocytes, survival.

Introdução

O linfoma cutâneo (LC), que engloba o epiteliotrópico e o não epiteliotrópico, representam 1% dos neoplasmas cutâneos em cães, sendo assim relatado como uma doença rara, representa também cerca de 3 a 8% de todos os linfomas caninos descritos na literatura (Fontaine et al., 2009; Chan et al. 2018). Alguns autores relatam predisposição racial maior em cocker spaniel, boxer e golden retrievers, mas esses dados não são definitivos, já que não há informações sobre a distribuição geográfica dessas raças, podendo ser raças mais prevalentes nas regiões onde ocorreram as pesquisas (Fontaine et al., 2009; Rook, 2018).

Não é descrita predisposição sexual, diferente da medicina humana, que é evidenciado que os homens são mais predispostos a desenvolverem linfoma cutâneo (Fontaine et al., 2009; Goyal et al., 2019). A doença tende a acontecer em cães mais velhos, com uma idade média de 10 anos (Chan et al. 2018).

Na medicina humana já é relatado que a prevalência dos tipos de tumores cutâneos está relacionada a distribuições geográficas, o que torna importante a pesquisa e avaliação regional para averiguar as apresentações mais comuns (Lee et al., 2016). Mesmo assim, o que se sabe é que a prevalência global, tanto na medicina humana quanto na veterinária, ainda é maior de linfomas cutâneos de células T, com taxas de 75%, e 25% de LC de células B (Wilcox, 2018).

Possui apresentação clínica bastante polimórfica, podendo ser confundida com inúmeras dermatites; pode envolver pele, anexos cutâneos,

junções mucocutâneas ou apenas a mucosa oral. No estágio final da doença é observado o acometimento de outros órgãos como fígado, baço, pulmão, esôfago, sistema nervoso central e rim (Fictum et al., 2009; Fontaine et al., 2009). As lesões podem ser eritematosas, em placa, ulceradas, nodulares, crostosas, acometerem mucosa, terem descamação, despigmentação, serem pruriginosas, alopecicas com uma apresentação difusa ou lesão única (Fontaine et al., 2009; Lee et al., 2018).

O linfoma epiteliotrópico irá apresentar tropismo para o epitélio, mucosa ou anexos cutâneos, mas os linfócitos também podem se apresentar agrupados em microabscessos na camada superior da epiderme, chamados de microabscessos de Pautrier, que são linfócitos neoplásicos envoltos nas células dendríticas cutânea (Risbon et al., 2006; Rook, 2018).

Essa doença tem um curso agressivo e de difícil controle, com uma evolução rápida, mostrando que são necessárias mais pesquisas sobre o linfoma cutâneo para melhorar a forma como os tratamentos são conduzidos, e assim, tentar buscar uma melhor sobrevida para esses pacientes. Portanto, objetivou-se realizar estudo retrospectivo para traçar o perfil dos pacientes acometidos pelo linfoma cutâneo atendidos na região de Jaboticabal e identificar possíveis fatores prognósticos nesses pacientes que possam auxiliar na conduta terapêutica futura desses casos.

Material e Métodos

Foi utilizado o banco de dados de pacientes atendidos no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Câmpus de Jaboticabal, no período de 2008 a 2020. Os pacientes atendidos de 2008 a 2015 tiveram suas informações registradas em prontuários médicos físicos e os pacientes atendidos de 2016 a 2020 tiveram suas informações registradas no sistema computacional do hospital.

Foram incluídos 80 casos de cães com linfoma cutâneo, cujas técnicas utilizadas para o diagnóstico incluíram citologia e histopatologia, no entanto, 12 (15%) casos foram diagnosticados apenas com citologia, em virtude de questões inerentes a condição clínica do paciente. Foram excluídos deste estudo pacientes nos quais não foi firmado um diagnóstico definitivo ou aqueles onde não obteve-se informações quanto a apresentação clínica da doença e/ou a conduta terapêutica instituída.

Em todos os casos foi avaliada a apresentação clínica da doença no momento do diagnóstico, em que dividiu-se em lesão única, lesões regionais e lesões disseminadas, no qual a lesão regional representa um grupo de lesões em apenas uma região específica do corpo, sendo divididas regionalmente em lesões abdominais, lesões em dorso, lesões em membros e lesões em pescoço e cabeça, a lesão disseminada foi definida quando mais de uma região estava acometida. Em relação à morfologia das lesões houve a divisão em *paches*/placas e nodulares, e se havia lesões ulceradas ou pruriginosas. Foi avaliado se havia acometimento dos linfonodos na primeira avaliação clínica e se o paciente apresentava alguma sintomatologia sistêmica como hiporexia/anorexia, apatia, êmese, diarreia e dispneia.

As alterações hematológicas presentes no momento do diagnóstico foram consideradas, além do tempo de evolução da doença até o início do tratamento. Também foi analisado a terapia instituída, a dose dos quimioterápicos e a resposta ao tratamento, sendo dividido em resposta parcial, remissão completa (desaparecimento de 100% das lesões cutâneas), ausência de resposta e doença progressiva. A avaliação da resposta foi realizada pelo veterinário responsável pelo caso e documentada nos prontuários.

A variável resposta avaliada nesse estudo se refere ao tempo de sobrevivência, mensurada como a quantidade de dias do diagnóstico até a morte do paciente. Animais presentes no banco que ainda estivessem vivos ou que foi perdido o seu acompanhamento foram censurados nessas análises.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por um cientista de dados no software R com o ambiente de desenvolvimento integrado RStudio

(Version 4.1.0 (2020-06-22), RStudio, Inc.). As funções e os pacotes foram apresentados no formato 'função{pacote}' e considerou-se significância de 5% em todos os testes estatísticos.

Para investigar a relação da probabilidade dos dias de sobrevivência de cães diagnosticados com linfoma cutâneo com a presença de fatores (variável dicotômica) atinentes ao sexo, peso (tendo a divisão <15kg e > 15 Kg), idade (tendo a divisão <10 anos e > 10 anos), distribuição das lesões, morfologia das lesões, achados clínicos (linfonodo reativo), laboratoriais (anemia, trombocitopenia, hipercalcemia, trombocitose, leucocitose, hipoalbuminemia), terapia (lomustina), foi conduzida uma análise de sobrevivência, não foram incluídos 15 cães em que não se tinha uma informação precisa sobre a data do óbito no prontuário, pois se perdeu a comunicação com os tutores. A priori, foi aplicado o método de Kaplan-Meier (KM; 'survfit{survival}') para estimar a mediana do tempo de sobrevivência para a presença ou ausência de cada fator e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como, estimar a probabilidade a partir dos tempos de sobrevivência observados. O método de Kaplan-Meier é uma estatística não paramétrica usada para estimar a probabilidade de sobrevivência a partir dos tempos de sobrevivência observados (Kaplan e Meier, 1958).

Por fim, para identificar padrões de características dentre os pacientes com diferentes níveis de sobrevivência foi conduzida uma análise de correspondência múltipla (ACM; 'MCA{FactoMineR}'). Primeiramente, as variáveis quantitativas idade, peso e dias de sobrevivência foram classificadas em 4 classes de acordo com o valor mínimo, primeiro, segundo e terceiro quartil e valor máximo. Vinte e cinco pacientes tinham dados incompletos para alguma variável e não foram incluídos nesta análise. A matriz formada pelas variáveis categorizadas e os outros fatores foi convertida em uma tabela de Burt (que representa a multiplicação de uma matriz transposta por sua apresentação original; $X'X$; 'burt{GDAtools}') e submetida ao teste de qui-quadrado ('chisq.test{stats}') para investigar a existência de associação não aleatória entre as linhas e colunas da matriz, bem como, para extração dos resíduos (valor observado subtraído do valor esperado) que foram padronizados pela escala z-normal (valor observado subtraído do valor

esperado dividido pela raiz quadrada do resíduo). A tabela de Burt representa a união de várias tabelas de contingências (obrigatoriamente 2x2) em uma única tabela possibilitando sua análise múltipla. Quando a ocorrência de classes de variáveis diferentes é elevada concomitantemente entende-se como sendo uma interdependência entre as variáveis qualitativas. Portanto, os resíduos padronizados pela escala z-normal (R_z) > 1,96 determinaram as interdependências significativas entre as características dos pacientes e quanto mais distante do ponto de corte estabelecido maior a magnitude de interdependência. As interdependências foram usadas para identificar possíveis padrões de características dentre os pacientes com diferentes níveis de sobrevivência. Por fim, a ACM foi conduzida com a tabela de Burt para ilustrar em um mapa perceptual bidimensional ('fviz_mca_biplot{factoextra}') as interdependências de interesse apontadas pelos R_z .

Resultados e Discussão

Foram avaliados os prontuários de cães diagnosticados com linfoma cutâneo entre 2008 e 2020, totalizando 80 casos, a idade média desses pacientes foi de 7,8 anos, variando de três a 15 anos, a doença acomete animais entre 9 a 12 anos, o que demonstra que no presente estudo os pacientes acometidos eram mais novos; dos quais 38 eram fêmeas e 42 machos, não havendo assim uma predisposição sexual, condizendo com a literatura (Fictum et al., 2009; Silva et al., 2020).

Os pacientes mais acometidos eram sem raça definida, totalizando 37 cães (46%), as raças mais prevalentes foram oito Boxer (10%), cinco Golden Retriever (6%), cinco Poodle (6%), quatro American Pitbull (5%), três Cocker Americano (5%), três Yorkshire (3%), três Fox Paulistinha (3%) dois Dachshund (2%), dois Labrador (2%), dois Rottweiler (2%), um Lhasa Apso (1%), um Bull Terrier (1%), um Fila Brasileiro (1%), um Basset Hound (1%) e um Schnauzer (1%). Não existe um padrão racial pré definido para o desenvolvimento do linfoma cutâneo, mas há bastante descrição na literatura da incidência do LC em Boxer, Golden e Cocker, corroborando ao descrito no

presente estudo (Chan et al., 2018; Silva et al., 2020). O peso corporal médio dos pacientes foi de 20kg, mas com uma variação de três a 59kg, Chan et al. (2018) fizeram um estudo retrospectivo com 148 cães com linfoma cutâneo e encontraram uma média de peso de 21,9kg em seu estudo, com o observado nesse trabalho.

O linfoma cutâneo é considerado uma doença no estágio V, mas ainda assim existem os subtipos a, em que o paciente não apresenta sinais clínicos sistêmicos e subtipo b, no qual o paciente já apresenta sinais clínicos sistêmicos. Dos casos avaliados 38 (48%) deles eram do subtipo a no momento do diagnóstico e 41 (51%) do subtipo b, um paciente não apresentava essa informação na ficha. Das alterações analisadas 22 (53%) apresentavam apatia, 16 (39%) apresentaram anorexia/hiporexia, sete (17%) com sinais de dispnéia e tosse, seis (14%) com diarreia, cinco (12%) com edema de membros e três (7%) com quadros de êmese. O edema de membros é causado pela obstrução de drenagem linfática, devido à linfadenomegalia, comumente descrita na literatura como um sinal clínico do linfoma, e costuma causar bastante dor ao paciente (Rosseto et. al., 2021). Chan et al. (2018) relataram que de 80 cães com LC 63 (78,8%) eram do subtipo a, e apenas 17 (21,2%) eram do subtipo b, o que difere do que é encontrado nesse estudo, que evidencia que os pacientes com linfoma canino no presente estudo, em sua maioria, já chegavam com um quadro mais avançado da doença.

Nessa pesquisa alguns dos pacientes foram diagnosticados com doenças concomitantes, no qual 11 (13%) foram diagnosticados com erliquiose e dois (2,5%) foram diagnosticados com doença renal crônica, que podem ser responsáveis por alguns sinais sistêmicos que esses pacientes apresentavam.

Pacientes com linfoma cutâneo podem apresentar linfadenomegalia generalizada, ou não, 38 (47,5%) cães não apresentaram nenhum linfonodo aumentado no momento do primeiro exame físico, 16 (20%) identificou-se um linfonodo aumentado, dos quais seis (37,5%) deles eram o linfonodo poplíteo, dez (12,5%) pacientes apresentaram um aumento regional de linfonodos, já a

linfadenomegalia generalizada foi detectada em 15 (18%) pacientes, em um paciente não constava a informação no prontuário. Esses pacientes não foram submetidos a exames complementares nos linfonodos, como citologia ou biopsia, para saber a causa do seu aumento. Chan et al. (2018), descrevem que avaliaram 69 cães com LC 43 (62,3%) não apresentaram nenhum linfonodo aumentado no momento do diagnóstico, o que corrobora com os resultados encontrados nesta pesquisa, além de relatarem que este não foi um fator que interferiu na sobrevida dos pacientes, semelhante ao constatado (Tabela 1).

Já é descrito que quando há o envolvimento de linfonodo mediastinal em pacientes com linfoma de células T esse paciente possui um prognóstico ainda mais reservado, no presente estudo foi identificado três pacientes com envolvimento do linfonodo mediastinal identificados por meio de radiografia torácica, dos quais dois deles tinham apenas esse linfonodo aumentado e um deles apresentou linfadenomegalia generalizada. Dos dois pacientes que apresentavam apenas o linfonodo mediastinal aumentado, um não retornou mais e não quis realizar o tratamento, e o outro realizou quimioterapia com Lomustina na dose de 70mg/m², mas veio a óbito 17 dias depois do diagnóstico. No caso do paciente com linfadenomegalia generalizada foi instituído Lomustina na dose de 50mg/m² e o paciente veio a óbito cerca de 30 dias após o diagnóstico.

Também foram avaliadas as alterações laboratoriais que os pacientes apresentavam no momento do diagnóstico, no qual 37 (46%) dos pacientes apresentaram anemia, 31 (38%) trombocitopenia, dez (12%) leucopenia por neutropenia, dez (12%) hipoalbuminemia, oito (10%) hiperglobulinemia, nove (11%) leucocitose por neutrofilia, dois (2%) hipercalemia e 18 (22%) pacientes não apresentaram nenhuma alteração no hemograma. Os dois pacientes que apresentaram hipercalemia apresentaram prognóstico desfavorável, tendo uma sobrevida média de 25 dias, Esse achado laboratorial corresponde a hipercalemia tumoral maligna, amplamente descrita em pacientes com, mas não é uma alteração característica de linfomas cutâneos (Bhang et al., 2006); não é relatado que esses pacientes apresentaram o linfonodo mediastinal aumentado, que poderia estar associado a causa da

hipercalcemia. É descrito que a anemia é a alteração laboratorial mais comum dos linfomas, corroborando com o que foi analisado nesse estudo, tendo como causa o próprio tumor, devido a sangramentos ativos, ou síndrome paraneoplásica (Rosseto, et al., 2021).

Quanto a morfologia das lesões, 52 (65%) cães apresentaram lesões nodulares e 12 (15%) apresentaram lesões em placa, 41 (51%) lesões eram ulceradas e 32 (40%) apresentavam prurido. Majoritariamente as lesões eram nodulares, e nem toda lesão ulcerada apresentava prurido. Não é descrito na literatura se há uma prevalência na morfologia das lesões em cães, mas no presente estudo foi identificado uma incidência muito alta de lesões nodulares, em comparação a lesões em placas.

O diagnóstico foi realizado por meio da análise dos sinais clínicos em associação com exames complementares de citologia e histopatológico. Em todos os pacientes foi realizado exame citológico, mas em 12 (15%) casos a citologia e os sinais clínicos do paciente foram os únicos meios diagnósticos utilizados, visto que, devido ao estágio mais avançado da doença, optou-se, por iniciar o tratamento imediatamente. No restante dos casos analisados foi realizada biópsia incisional ou excisional para diagnóstico histopatológico, e em apenas dois casos foi solicitado análise imunohistoquímica complementar, em ambos os exames houve diagnóstico de linfoma cutâneo de células T, em que o CD3 foi confirmado como positivo e o CD79a foi negativo. A análise imunohistoquímica é de grande importância para avaliar o prognóstico da doença e instituir a melhor conduta terapêutica, a falta de realização desse exame pode estar relacionada a baixa resposta ao tratamento que os pacientes apresentaram nesse estudo, a falta de adesão ao exame está associada a um custo oneroso e a uma grande espera para sair o resultado, o que limitam bastante seu uso na rotina clínica quando os pacientes não tem condições financeiras ou então a evolução da doença já está muito avançada.

A terapia foi instituída conforme a experiência do Veterinário responsável pelo caso, sendo a Lomustina o tratamento de eleição mais utilizado, totalizando 20 (25%) casos, desses apenas quatro (20%) pacientes apresentaram resposta positiva, mas destes três (75%) tiveram remissão total

das lesões. Em outros 20 (25%) pacientes foi instituída a associação de Lomustina com Prednisona, desses sete (35%) tiveram alguma resposta ao tratamento, mas apenas um (5%) paciente entrou em remissão completa. Nesses pacientes tratados com Lomustina a dose variou de 43mg/m² a 90mg/m², sendo mais recorrente doses entre 60 a 80mg/m² e o intervalo de aplicação foi de aproximadamente 21 dias, salvo os pacientes que tiveram algum efeito colateral, como mielossupressão e hepatotoxicidade, em que optou-se por esperar mais dias para a realização da administração do medicamento. Observou-se uma média de sobrevida de 55 dias nos pacientes em que lomustina foi preferida. Chan et al. (2018), relatam que a lomustina como agente único ou associado a prednisona é amplamente utilizada como tratamento de escolha para LC; Silva et al., (2020) descreve que a média de sobrevida de pacientes em que é instituído essa terapia é de 176 dias, uma média bem acima do que foi evidenciado nesse estudo. Essa diferença na sobrevida dos pacientes pode estar associada a uma evolução mais agressiva da doença nos pacientes deste estudo, a região em que os cães estudados vivem é uma região conhecida pelo plantio de cana de açúcar, e o uso indiscriminado de agrotóxicos deve ter forte correlação com a agressividade que essa doença tem se apresentado na região.

Dos 14 (17,5%) pacientes em que foi instituído o protocolo de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona) cinco (35%) apresentaram resposta ao tratamento, mas destes em três (21%) observou-se remissão completa, e a média de sobrevida desses pacientes foi de 63 dias. Moore (2016) relata que pacientes com doenças que apresentam linfoma de células T, no geral, tem uma baixa resposta ao protocolo CHOP, e quando há remissão das lesões, o tempo livre de doença é menor, comparado a pacientes que tem outros protocolos instituídos, diferentemente do que ocorre quando se trata de um linfoma de células B, em que a resposta ao CHOP e a Doxorubicina, especialmente, é muito positiva. O que reforça a necessidade de diferenciação celular através da imunohistoquímica para uma decisão mais assertiva quanto ao protocolo terapêutico.

A L-asparaginase foi preferida em quatro (5%) casos, na dose de 400UI/kg, em que dois (50%) pacientes apresentaram melhora das lesões,

mas apenas um apresentou remissão total, com uma média de sobrevida de 33 dias. Moore (2016) refere que linfomas tem uma melhor resposta ao tratamento quando a L-asparaginase é implementada ao protocolo terapêutico. Em quatro (5%) pacientes foi instituído apenas prednisona sem nenhuma resposta de regressão da doença e uma sobrevida média de apenas 20 dias, Chan et al.(2018), relatam oito pacientes caninos com LC em que foram tratados apenas com prednisona, desses, dois chegaram a apresentar remissão total das lesões, e um tempo livre de doença de 58 dias, a prednisona como agente único só é instituída quando o tutor se recusa a realizar quimioterapia, e se tem o intuito de aliviar a sintomatologia clínica do paciente. A doxorubicina como agente único foi instituído em apenas um (1,25%) paciente, que não obteve nenhuma resposta positiva e sim uma progressão rápida da doença, vindo a óbito 30 dias após o diagnóstico, Chan et al. (2018) citam o caso de 9 cães com LC tratados com doxorubicina, como agente único, que obtiveram uma sobrevida mediana de 90 dias, um resultado mais positivo do que o encontrado neste estudo. Essa baixa resposta a doxorubicina deve estar associada a expressão da glicoproteína P que esses tumores apresentam, o que irá causar uma resistência rápida a doxorubicina, que perderá seu efeito.

Silva et al., (2020) na universidade de Vila Velha – Espírito Santo realizaram poliquimioterapia em um paciente canino diagnosticado com linfoma cutâneo não epiteliotrópico de células T, que consistia em lomustina, vincristina, dacarbazina, prednisona, interferon-alfa 2b e isotretinoína, mas o paciente veio a óbito 91 dias depois do diagnóstico, demonstrando nesse caso que mesmo sendo utilizado protocolos terapêuticos consagrados na literatura, a taxa de resposta foi baixa.

Em um paciente optou-se pela ressecção cirúrgica, por se tratar de uma lesão única, depois da ressecção cirúrgica o paciente não apresentou nenhuma recidiva da doença com dois anos de acompanhamento. A cirurgia pode ser uma alternativa para linfoma cutâneos com lesões únicas, e tem demonstrado uma sobrevida longa em muitos casos descritos na literatura, Chan et al., (2018) relatam que 50% das lesões cutâneas solitárias que foram

retiradas cirurgicamente não apresentaram nenhuma recidiva em aproximadamente 691 dias de acompanhamento.

Dos 80 pacientes analisados em 14 (17,5%) não foram realizados nenhum tipo de tratamento, ou por que os tutores se negaram, ou por que não houve tempo do tratamento ser instituído pois o paciente veio a óbito antes da conclusão diagnóstica, destes sete pacientes sem tratamento (50%) não retornaram mais nas consultas e se perdeu contato; a sobrevida média dos sete pacientes (50%) que continuaram o acompanhamento foi de 40 dias. Chan et al. (2018) relatam 31 cães com LC que não receberam nenhum tratamento para a doença e obtiveram uma sobrevida média de 64 dias, um valor aproximado com o encontrado nesse estudo.

No presente estudo usou-se as variáveis apresentadas com o tempo de sobrevida desses pacientes (Tabela 1), a fim de encontrar possíveis fatores prognósticos da doença. Essas variáveis foram avaliadas pelos método de Kaplan-Meier (KM), no qual p-valor se refere a análise univariada de LogRank, em que valores maiores que 0,05 indicam que não houve diferença no tempo de sobrevivência entre os animais (Tabela 1).

Tabela 1. Associação da curva de sobrevida com variáveis clínicas como, sexo, peso, idade, sinais clínicos, alterações laboratoriais, características e distribuição das lesões, linfadenomegalia e terapia insituída em cães com linfoma cutâneo.

Variáveis	n	Mediana (IC-95%)	p-valor
Sexo			
Macho	31	45 (30-60)	0,40
Femêa	34	40 (30-60)	
Raça (17 tipos) SRD			
	37	-	
Boxer	8	-	
Poodle	5	-	
Golden	3	-	
Yorkshire	3	-	
Idade > 10 anos			
Sim	19	40 (30-90)	0,80
Não	46	35 (30-60)	
Peso > 15kg			
Sim	39	40 (30-60)	0,60
Não	25	50 (30-60)	
Linfonodo reativo			
Sim	34	30 (30-60)	0,09

Não	31	60 (30-70)	
Sinais sistêmicos			
Sim	34	30 (30-60)	
Não	30	60 (40-60)	0,30
Alteração laboratorial			
		30	
Sim	49	(30-60)	0,09
Não	16	55 (30-150)	
Anemia			
		40	
Sim	31	(30-60)	1,00
Não	34	40 (30-60)	
Lesão mucocutânea			
Sim	7	50 (30-60)	
Não	58	40 (30-60)	0,90
Lesão nodular			
Sim	52	40 (30-60)	
Não	13	50 (17-60)	0,90
Presença de prurido			
Sim	32	50 (30-60)	
Não	28	40 (30-60)	0,70
Lesão ulcerada			
Sim	41	50 (30-60)	
Não	17	50 (30-70)	0,99
Lesão única			
Sim	7	60 (40-60)	
Não	58	35 (30-60)	0,20
Lesão distribuída			
Sim	47	30 (30-60)	
Não	17	60 (50-120)	0,10
Lesão regional			
Sim	10	60 (30-50)	
Não	55	40 (30-60)	0,40
Lesão placa			
Sim	12	55 (30-40)	
Não	53	40 (30-60)	0,50
Lomustina			
Sim	35	50 (30-60)	0,70
	30	35 (30-60)	

Não n: número de observações; IC: intervalo de confiança; p-valor: foram consideradas diferenças estatísticas significativas $p < 0,05$.

Nenhum fator representado na Tabela 1 apresentou diferença significativa estatística entre o tempo de sobrevida e os parâmetros avaliados, contudo, pacientes que apresentavam lesão distribuída, sintomatologia sistêmica ou algum linfonodo reativo no momento do diagnóstico tiveram uma mediana de sobrevida 50% mais baixa que aqueles que não apresentaram nenhuma dessas alterações, Kondo et al. (2019) relatam o caso de um cão com linfoma cutâneo não epiteliotrófico de células T em que o paciente não apresentava nenhuma sintomatologia sistêmica, nenhum linfonodo aumentado e lesões regionais no momento do diagnóstico, e teve uma sobrevida de 1 ano, no qual veio a óbito devido a um acidente automobilístico, o que sugere que pacientes sem sinais

clínicos sistêmicos, sem acometimento de linfonodos e sem lesões distribuídas podem ter uma sobrevida maior.

No estudo retrospectivo de Chan et al. (2018), que visou definir fatores prognósticos para o linfoma cutâneo em cães, eles só encontraram valor estatisticamente relevante nas variáveis lesões mucocutâneas e lesões distribuídas, nesse estudo não foi encontrado essa relevância estatística, mas o fator lesões distribuídas apresentou uma diferença importante na mediana de sobrevida dos pacientes (Tabela 1). No estudo de Chan et al. (2018), eles também frisam que o paciente ser de subtipo a ou subtipo b não teve associação com o tempo de sobrevida, diferentemente do que é relatado em outros casos de linfoma.

A distribuição das categorias das variáveis qualitativas na tabela de Burt mostrou interdependências ($\chi^2 = 4550,8$; $p = 4,998 \times 10^{-4}$). Pela análise dos resíduos padronizados pela escala z-normal (Rz) foi possível observar que as raças Fila Brasileiro (Rz = 2,10) e Schnauzer (Rz = 2,10) tiveram relação com presença de lesão regional, enquanto a raça Fox Paulistinha teve interdependência com presença de lesão em placa (Rz = 2,01). Não há descrito na literatura que essas raças podem ser predispostas a um tipo específico de morfologia das lesões, e o presente estudo retrata poucos casos de cada raça para conseguir afirmar que elas são predispostas a certo tipo de lesão, por tanto é necessário pesquisas mais direcionadas para tentar encontrar alguma associação.

Cães com lesões em placas apresentaram interdependência com lesão regional (Rz = 2,45) e com animais pesando de 3 a 10 kg (Rz = 2,16). Quando o prurido estava ausente houve interdependência com lesão não ulcerada (Rz = 2,00). Na literatura é descrito que muitas vezes o linfoma cutâneo começa sua apresentação clínica em forma de placas e depois acaba evoluindo para lesões nodulares, então é plausível que as lesões regionais, que indicam o início do curso da doença, apresentem associação com lesões em placas, mas não existe relato de correlação com o peso do paciente (Olsen et al., 2015). Essa interdependência pode ter relação ao fato de que cães de porte pequeno tem um convívio e um vínculo maior com seus tutores, e dessa forma, há uma

percepção maior do início das lesões e preocupação em levar o paciente ao veterinário.

O mapa perceptual ilustra a distribuição da densidade dos cães com sobrevivência >60 dias que estavam majoritariamente concentrados no quadrante superior esquerdo e direito, que mostraram interdependências pelos Rz com ausência de alterações laboratoriais e anemia; bem como de cães com sobrevivência <60 dias predominantemente distribuídos no quadrante inferior esquerdo e direito, que demonstraram interdependências com lesões distribuídas e em regiões baseado nos Rz (Figura 1). A distância das elipses no mapa perceptual conjuntamente com as interdependências atinentes aos dias de sobrevivência sugere dois padrões de tempo de sobrevivência dos pacientes dependendo da severidade do paciente segundo os achados laboratoriais e clínicos.

A



B



Figura 1: Mapa perceptual da análise de correspondência múltipla ilustrando as interdependências entre aspectos clínicos, laboratoriais e dias de sobrevivência de cães com linfoma cutâneo. Os círculos pequenos representam cada paciente; os círculos maiores indicam o centroide (coordenada central de menor distância entre os pontos) de cada elipse construída a partir da distribuição da densidade de cães em cada uma das faixas de dias de sobrevivência (A) ou presença de alterações laboratoriais (B).

No mapa A podemos avaliar que pacientes que não tiveram nenhuma alteração laboratorial no momento do diagnóstico estavam mais enquadrados no quadrante de >60 dias de sobrevida, o que sugere que esse fator pode ser interpretado como um fator prognóstico, na análise de Kaplan-Meier, essa variável atingiu um $p=0,09$, não foi um valor que demonstra relevância estatística, mas foi o valor que mais se aproximou de $p<0,05$. No mapa B é possível identificar que as variáveis linfonodo reativo, alterações sistêmicas e anemia estão presentes no centroide correspondentes a uma sobrevida de 61 a 730 dias, o que demonstra que não são variáveis que podem afetar no prognóstico desses pacientes, o que corrobora com o que já foi evidenciado nesse estudo com a análise de Kaplan-Meier.

Nesse estudo também foi investigado o tempo entre os primeiros sinais clínicos da doença até o começo do seu tratamento, de 80 pacientes 13 (16%) cães não tiveram seu tratamento instituído em 30 dias de progressão da doença, três (3%) não tiveram seu tratamento instituído em 60 dias de progressão da doença, cinco (6%) pacientes tiveram 90 dias de progressão da doença sem tratamento, três (3%) 120 dias, dois (2,5%) tiveram 150 dias, um (1%) teve 160 dias, quatro (5%) pacientes tiveram 180 dias de progressão da doença sem tratamento e um (1%) cão com 270 dias de evolução da doença para começar o tratamento. É relatado que alguns cães tiveram essa espera grande entre o começo da apresentação dos sinais clínicos e o tratamento por conta da demora do tutor em buscar um veterinário, mas também é descrito que alguns pacientes estavam em acompanhamento desde o começo da sintomatologia clínica, mas demorou-se para chegar ao diagnóstico. Rosseto et.al. (2021), relatam um caso de um cão com linfoma cutâneo de células T não epiteliotrópico, em que o caso chegou para ser atendido em estágio avançado da doença, limitando assim a conduta terapêutica, no qual a escolha, que considerou a perda de qualidade de vida do paciente, foi a eutanásia, o que reforça a dificuldade em conduzir os casos, por eles já chegarem em um estágio avançado do LC.

Neste estudo a média de sobrevida geral dos casos analisados foi de 65 dias, Hara et al. (2017) relata uma sobrevida de 180 dias para pacientes com linfoma cutâneo de linfócitos T (Hara et al., 2017). Esse resultado bem abaixo do que é descrito na literatura pode ter forte relação com a condição clínica mais avançada que os pacientes neste estudo apresentavam no momento do diagnóstico, aliado a uma falta de exames complementares, como a imunohistoquímica, que é importante para avaliar prognóstico e ajudar na decisão do protocolo terapêutico, mesmo assim, mais pesquisas são necessárias para tentar elucidar a baixa expectativa de vida que os pacientes com linfoma cutâneo tem tido na região.

O presente estudo tem limitações por se tratar de um estudo retrospectivo, em que não houve uma padronização referente a avaliação clínica, progressão da doença, exames solicitados, terapias instituídas, pois cada veterinário ao longo desses 12 anos tiveram referências diferentes para

se basearem na conduta dos pacientes. Quando se analisa prontuários também se encontra dificuldade na falta de informação de condutas e condições do paciente, o que acaba restringindo informações que poderiam ser relevantes a pesquisa.

É especulado que a incidência de linfoma cutâneo no Brasil é muito maior do que é relatado pela literatura internacional, também é visto que o curso da doença é mais agressivo em território nacional, visto que a média de sobrevida dos pacientes é bem mais baixa do que descrito em pesquisas internacionais conceituadas (Siepmann et al.,2020). Visto isso é de extrema importância mais pesquisas que visando entender a distribuição geográfica desses pacientes e características dos perfis de linfoma cutâneo que encontramos no nosso território, para tentar elucidar as diferenças e, assim, conseguirmos uma maior taxa de sucesso nas terapias instituídas.

Conclusão

As características mais prevalentes neste estudo foram de cães de meia idade a idosos, com sinais clínicos, lesões nodulares, e uma sobrevida de 65 dias. Essas características podem ajudar a traçar o perfil do paciente com linfoma cutâneo atendidos na região de Jaboticabal, mas mais pesquisas precisam ser feitas para elucidar essa disparidade com o que é relatado na literatura. Não se encontrou relevância estatística nas variáveis analisadas como fatores prognósticos, mas sugere-se que os fatores lesão distribuída e alterações laboratoriais podem ter influência no prognóstico desses pacientes.

Referências

Bhang H.D., Choi S.U., Kim K.M., Choi H.E., Kang S.M., Hwang Y.CH., Youn Y.H., Lee W.CH. (2006): Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. **The Journal of Veterinary Science**, 7, 97–99. <https://doi.org/10.4142/jvs.2006.7.1.97>

Chan, C. M., Frimberger, A. E., & Moore, A. S. (2018). Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003-2015). **Veterinary dermatology**, 29(2), 154–e59.
<https://doi.org/10.1111/vde.1250>

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. **Veterinarni Medicina**, 54: 387-392.

Fontaine, J., Bovens, C., Bettenay, S., & Mueller, R. S. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and comparative oncology**, 7(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1111/j.14765829.2008.00176.x>

Goyal, A., LeBlanc, R. E., & Carter, J. B. (2019). Cutaneous B-Cell Lymphoma. **Hematology/oncology clinics of North America**, 33(1), 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.08.006>

Hara, K., et al., (2017) Characterization of a novel canine T-cell line established from a dog with cutaneous T-cell lymphoma, **J Dermatol Sci**
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.06.001>

Kaplan, E.L.; Meier, P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 53: 457–481

Kondo, H., Kagawa, Y., Shiota, K., Moore, P. F., & Nagata, M. (2019). Canine non-epitheliotropic CD4-positive cutaneous T-cell lymphoma: a case report. **Veterinary medicine and science**, 5(2), 206–209.
<https://doi.org/10.1002/vms3.137>

Lee, G. W., Song, S. B., Kang, M. H., & Park, H. M. (2018). Clinical response to isotretinoin and interferon- α of two dogs with cutaneous epitheliotropic Tcell lymphoma: a case report. **BMC veterinary research**, 14(1), 382.
<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1710-y>

Lee, H. S., Suh, K. S., Lee, D. Y., Cho, K. H., Oh, S. H., Kim, S. C., Lee, S. J., Shin, D. H., Yoon, T. Y., Won, Y. H., & Kim, Y. C. (2016). Cutaneous

Lymphoma in Korea: A Nationwide Retrospective Study. **Acta dermatovenereologica**, 96(4), 535–539. <https://doi.org/10.2340/00015555-2283>

Moore A. S. (2016). Treatment of T cell lymphoma in dogs. **The Veterinary record**, 179(11), 277. <https://doi.org/10.1136/vr.103456>

Olsen E. A. (2015). Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. **Dermatologic clinics**, 33(4), 643–654. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.06.001>

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.Rproject.org/>

Risbon, R. E., de Lorimier, L. P., Skorupski, K., Burgess, K. E., Bergman, P. J., Carreras, J., Hahn, K., Leblanc, A., Turek, M., Impellizeri, J., Fred, R., 3rd, Wojcieszyn, J. W., Drobacz, K., & Clifford, C. A. (2006). Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). **Journal of veterinary internal medicine**, 20(6), 1389–1397. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1389:roccel\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1389:roccel]2.0.co;2)

Rook K. A. (2019). Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, 49(1), 67–81. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.007>

Rosseto, L.G., Pitol, B. C. A., Andreussi, P. A. T., Palumbo, P. I. P., Ventura, A. & Babo-Terra, V. J., (2021). Non-Epitheliotropic Cutaneous Lymphoma with Systemic Dissemination in a Dog. **Acta Scientiae Veterinariae**, 49(1), 1-5. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.107597>

Silva, H. D. C., Horta, R. D. S., de Sena, B. V., & Pinto, A. C. D. J. (2020). Cutaneous non-epitheliotropic large T-cell lymphoma in an English Bulldog. **Braz J Vet Pathol**, 13(3), 622-627. DOI: 10.24070/bjvp.19830246.v13i3p622-627

Siepmann, E. C., Tanabe, L. Y., Cestari, F. K., Druziani, J. T., & de Marco Viott, A. (2020). **Nonepitheliotropic lymphoma in a dog: case report**. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 14(1), 33-37. <https://doi.org/10.26605/medvetv14n1-2272>

Wilcox R. A. (2018). Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American journal of hematology**, 93(11), 1427–1430. <https://doi.org/10.1002/ajh.25224>