



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS ANIMAIS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Artêmia Kelly Holanda Pereira

**Ocorrência simultânea de carcinoma intranasal e linfoma cutâneo em plano nasal de cão
– relato de caso**

MOSSORÓ

2024

Artêmia Kelly Holanda Pereira

**Ocorrência simultânea de carcinoma intranasal e linfoma cutâneo em plano nasal de cão
– relato de caso**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

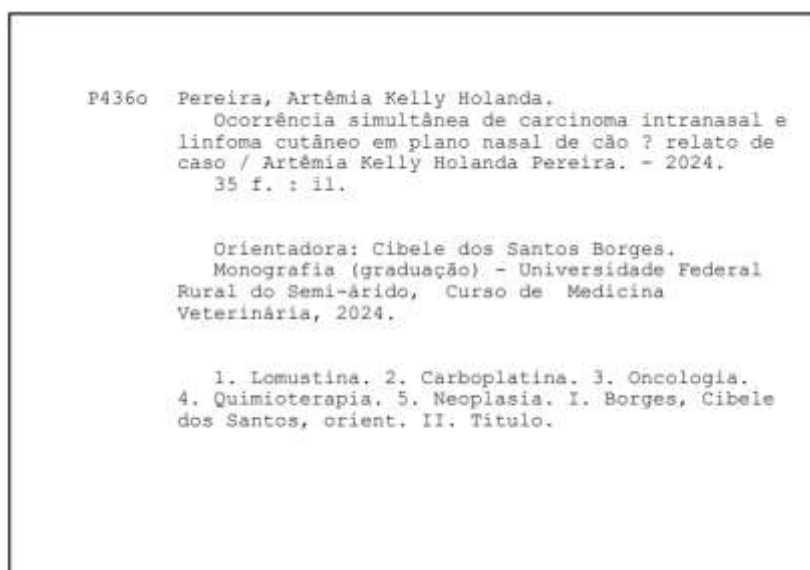
Orientador: Profa. Dra. Cíbele dos Santos Borges

MOSSORÓ

2024

©Todos os direitos estão reservados à Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996, e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tornar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata, exceto as pesquisas que estejam vinculadas ao processo de patenteamento. Esta investigação será base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) seja devidamente citado e mencionado os seus créditos bibliográficos.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a). Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência



Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva

CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

Artêmia Kelly Holanda Pereira

**Ocorrência simultânea de carcinoma intranasal e linfoma cutâneo em plano nasal de cão
– relato de caso**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Defendida em: 09 / 04 / 2024.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
CIBELE DOS SANTOS BORGES
Data: 25/04/2024 11:46:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Cibele dos Santos Borges (UFERSA)

Presidente



Documento assinado digitalmente
NATALIA CRISTINA DE MEDEIROS
Data: 25/04/2024 12:49:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Natália Cristina de Medeiros (UFPB)

Membro Examinador



Documento assinado digitalmente
RAYLANNE LETICIA PESSOA SOUSA
Data: 25/04/2024 20:03:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

M.V. Esp. Raylanne Letícia Pessoa Sousa (UFERSA)

Membro Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho à minha família, em especial à minha avó Lúcia, e também aos meus para sempre companheiros de quatro patas: Nina, Simba e Nala.

AGRADECIMENTOS

Na presente data, pouco mais de 5 anos se passaram desde a primeira vez que coloquei meus pés na universidade, um ambiente totalmente desconhecido, carregando sonhos de longa data que se concretizam hoje. A Medicina Veterinária sempre foi um objetivo claro, que precisava ser alcançado. Nunca existiu plano B, como sempre costumo enfatizar. Os mais próximos devem ter escutado isso algumas dezenas de vezes.

Aos meus pais, meus avós e minhas tias, obrigada por todo o apoio durante, não só os últimos anos, mas toda a minha vida. Isso tornou possível a construção da minha trajetória até aqui. Ainda em se tratando de família, agradeço aos meus familiares caninos, ainda que não possam ler. À Simba e Nala, espero que continuem comigo testando a minha paciência por muito tempo. À Nina, que esteve comigo por quase 17 anos e é protagonista do meu amor pelos animais e pela Medicina Veterinária, lembro de você todos os dias e sempre será a minha maior motivação para buscar ser melhor do que fui no dia anterior.

Ao longo do tempo, descobrimos que o caminho no curso é longo e árduo, muito diferente do que imaginamos ao começar. Portanto, formar vínculos nesse ambiente, que por muitas vezes pode ser hostil, tem muita importância quando lembramos que nem sempre conseguimos carregar o peso sozinhos. Agradeço a Renata e Caio, por estarem comigo nessa caminhada e por acreditarem em mim mais do que eu mesma na grande maioria das vezes. Também agradeço a Thylara, que nos últimos meses dividiu muitos momentos comigo dentro da universidade.

Aos que estão comigo apenas fora do âmbito acadêmico, imagino que não tenha sido fácil aguentar minhas lamentações sobre coisas que vocês não entendem. Portanto, agradeço a Lucas Gabriel, que há anos me ouve reclamar sobre tópicos que não faz ideia do que se trata, me ajuda com conhecimentos da área farmacêutica e me incentiva a ser uma boa profissional. Por fim, e muito importante, agradeço a Ananayra, presente desde o ensino médio, por sempre torcer pelo meu sucesso da mesma forma que torço pelo seu.

Alguns professores impactam de maneira positiva na graduação, possibilitando a construção da nossa própria jornada ao nos dar ferramentas para isso. Felizmente, tive o prazer de cursar com vários docentes exemplares durante o curso e deixo aqui um agradecimento a alguns deles.

À Cadu, que foi minha primeira referência e inspiração como profissional dentro da universidade, obrigada por todos os conselhos antes, durante e após as aulas de anatomia.

Chegou finalmente o momento em que o futuro se torna presente na frase “vocês serão médicos veterinários”, que o senhor tanto gosta de enfatizar. Guardarei comigo todas as palavras ditas nos primeiros semestres da graduação.

À Natália, professora excepcional que tenho a honra de ter como amiga, obrigada por toda a atenção, dedicação e cuidado enquanto docente, e por me encorajar e tranquilizar enquanto amiga. Você é um exemplo e referência para mim.

À Cibele, minha orientadora desde o início da graduação, obrigada por me acolher, me ajudar a crescer e entender os meus limites. Sob a sua orientação, adquiri conhecimento na pesquisa, onde você me deu a oportunidade de trabalhar com histologia, algo que escolhi fazer por muito tempo. Encerra-se, agora, o vínculo oficial entre orientadora e orientada, que durou quase 5 anos e pelo qual sempre serei grata e guardarei boas lembranças.

No último ano da graduação, me dei a chance de explorar a clínica médica de pequenos animais, que sempre tive medo por acreditar que seria incapaz de atuar na área. Inesperadamente, desenvolvi interesse e respeito por esse lado da Medicina Veterinária, impulsionada pela admiração aos profissionais que acompanhei no hospital. Agradeço pelos ensinamentos, em especial a Raylanne, minha supervisora, Amanda e Taynara, diretamente responsáveis pela maior parcela do meu crescimento na clínica médica.

A todas as pessoas que de alguma forma me apoiaram durante esse período, muito obrigada. A partir de agora, inicia-se um novo capítulo no livro da minha vida, que tem todos aqui citados como colaboradores.

RESUMO

As neoplasias da cavidade nasal correspondem a 75% dos tumores do trato respiratório, que, juntamente aos tumores de sinus paranasais, representam 1% das neoplasias em cães. As neoplasias mais comuns na região sinonasal incluem carcinomas (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma indiferenciado) e sarcomas (fibrosarcoma, condrossarcoma, osteosarcoma e sarcoma indiferenciado), sendo o carcinoma a neoplasia mais diagnosticada na região nasal. O linfoma, por outro lado, é uma neoplasia incomum nessa região. O presente trabalho relata o caso de um animal da espécie canina, fêmea, raça Poodle, de 10 anos de idade com histórico de esternutação sanguinolenta havia 4 meses. Ao exame físico, foram visualizadas uma lesão despigmentada no plano nasal, posteriormente diagnosticada como linfoma cutâneo (*mycosis fungoides*) através de histopatologia, e uma massa friável intranasal, sugestiva de carcinoma indiferenciado após histopatologia seguida de estudo imuno-histoquímico. O animal foi submetido ao tratamento quimioterápico com lomustina (60mg/m²) para o linfoma e carboplatina (250mg/kg) para o carcinoma, entretanto foi a óbito antes da conclusão do protocolo adotado.

Palavras-chave: lomustina; carboplatina; oncologia; quimioterapia; neoplasia.

ABSTRACT

Nasal cavity neoplasms account for 75% of respiratory tract tumors, along with paranasal sinus tumors, both represent 1% of neoplasms in dogs. The most common neoplasms in the sinonasal region include carcinomas (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma) and sarcomas (fibrosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma and undifferentiated sarcoma), with carcinoma being the most commonly diagnosed neoplasm in the nasal region. Lymphoma, on the other hand, is an uncommon neoplasm in this region. This paper reports the case of a 10-year-old female Poodle with a history of bloody sternutation for four months. Physical examination revealed a depigmented lesion in the nasal plane, later diagnosed as cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) through histopathology, and a friable intranasal mass, suggestive of undifferentiated carcinoma after histopathology followed by immunohistochemical study. The animal underwent chemotherapy with lomustine (60mg/m²) for the lymphoma and carboplatin (250mg/kg) for the carcinoma, but died before the protocol was completed.

Keywords: lomustin; carboplatin; oncology; chemotherapy; neoplasm.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Corte paramediano da cabeça de cão	16
Figura 2	– Apresentação clínica do paciente	24
Figura 3	– Fotomicrografia dos marcadores utilizados no estudo imuno- histoquímico de nódulo intranasal	26
Figura 4	– Evolução clínica do processo neoplásico nasal em cadela desde o atendimento inicial à última sessão quimioterápica.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Protocolo UW-Madison-Short.	22
Tabela 2	–	Protocolo para linfoma com prednisolona, lomustina e L-asparaginase.....	23
Tabela 3	–	Painel imuno-histoquímico	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SID	<i>semel in die</i> (uma vez por dia)
BID	<i>bis in die</i> (duas vezes por dia)
VO	Via oral
IV	Intravenosa
SC	Subcutânea
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
Mg	Miligrama
Kg	Quilograma

LISTA DE SÍMBOLOS

©	Copyright
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Tumores da região sinonasal.....	16
2.1.1 Revisão anatômica do nariz.....	16
2.1.2 Etiologia e epidemiologia.....	16
2.1.3 Sinais clínicos e diagnóstico	17
2.1.4 Tratamento e prognóstico.....	17
2.2 Linfoma cutâneo.....	18
2.2.1 Etiologia e epidemiologia.....	18
2.2.2 Sinais clínicos e diagnóstico	19
2.2.3 Tratamento e prognóstico.....	20
2.3 Conclusão e justificativa.....	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivos gerais	22
3.2 Objetivos específicos	22
4 RELATO DE CASO.....	23
5 DISCUSSÃO.....	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
7 REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias da cavidade nasal são responsáveis por 75% dos tumores do trato respiratório de cães (Silva; De Nardi; Rodaski, 2008). Os tumores de cavidade nasal e sinus paranasais, entretanto, representam 1% das neoplasias em cães, sendo 80% deles malignos. Dentre as neoplasias mais comuns nessa região, estão carcinomas (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma indiferenciado), que representam dois terços dos tumores intranasais nessa espécie, e os sarcomas (fibrosarcoma, condrossarcoma, osteosarcoma e sarcoma indiferenciado). Ambas as neoplasias têm invasão progressiva local e a taxa metastática é baixa ao diagnóstico, entretanto alta (40 a 50%) na morte, que geralmente ocorre devido à lesão principal (Turek, 2020; Lana, 2007). Outras neoplasias, como linfoma, mastocitoma, e tumor venéreo transmissível, por outro lado, são raras (Lana; Turek, 2016). Assim, o presente estudo veio relatar pela primeira vez o caso de um animal da espécie canina diagnosticado simultaneamente com linfoma cutâneo (*mycosis fungoides*) e uma massa friável intranasal sugestiva de carcinoma indiferenciado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tumores da região sinonasal

2.1.1 Revisão anatômica do nariz

O nariz compreende o nariz externo, cavidades nasais e seios paranasais (figura 1). O nariz externo é composto por duas cavidades (vestíbulos nasais), que se iniciam nas narinas e continuam até a cavidade nasal. Além disso, a presença de cartilagens garante forma ao nariz externo. As cavidades nasais se estendem até a extremidade rostral da cavidade craniana e são divididas por uma estrutura majoritariamente cartilaginosa: o septo nasal. Dentro das cavidades nasais são vistas estruturas laminares espiraladas chamadas de conchas nasais, separadas por espaços chamados de meatos. Por fim, os seios paranasais são divertículos da cavidade nasal que possuem aberturas estreitas, o que facilita a obstrução em casos de inflamação (Dyce, 2021).

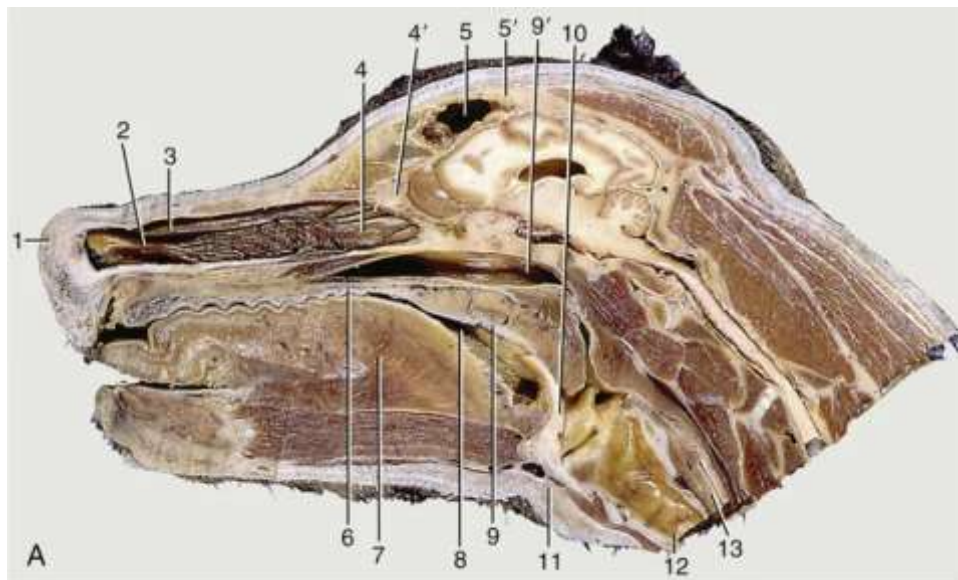


Figura 1. Corte paramediano da cabeça de cão. Narina (1), concha nasal ventral (2), concha nasal dorsal (3), concha etmoidal (4), placa cribiforme (4'), seio frontal (5), osso frontal (5'), palato duro (6), língua (7), vômero (7'), orofaringe (8), palato mole (9), nasofaringe (9'), epiglote (10), basioide (11), traqueia (12), esôfago (13) (Dyce, 2021).

2.1.2 Etiologia e epidemiologia

Dentre as doenças nasais diagnosticadas na espécie canina, as neoplasias representam o tipo mais recorrente (Cohn, 2020), na qual o carcinoma tem a maior ocorrência (70%), sendo localmente invasivo e com baixa taxa metastática (Kim *et al.*, 2019). A etiologia dessa neoplasia, entretanto, ainda não é totalmente compreendida. Sabe-se que alguns fatores como

fumaça de cigarro e inseticidas tópicos são associados a um maior risco de desenvolver essa neoplasia (Gorza *et al.*, 2021; Reif *et al.*, 1998).

Com relação à faixa etária, observa-se um maior acometimento dos tumores nasais em animais idosos, em torno de 10 anos de idade. Além disso, é relatada uma predisposição para raças de médio a grande porte, com maior acometimento das raças Basset Hound, Old English Sheepdog, Scottish Terrier, Collie, Pastor Alemão, Setter Irlandês e Pointer Alemão (Gramer *et al.*, 2016; Nishiya; De Nardi, 2016).

2.1.3 Sinais clínicos e diagnóstico

Os sinais clínicos de neoplasias em cavidade e seios nasais são inespecíficos, entretanto fortes indicativos de tumor na região sinonasal são epistaxe e descarga nasal mucosa, mucopurulenta ou sanguinolenta unilaterais no início do quadro. Outros sinais incluem deformidade facial, dificuldade de abrir a boca, esternutação, espirro reverso, dispneia, estertores respiratórios, exoftalmia, descarga ocular, convulsões e outros sinais neurológicos (Lana, Turek, 2016; Mortier, Blackwood, 2020). Entretanto, a ausência de sinais clínicos nos estágios iniciais é comum em carcinomas, sendo observadas alterações majoritariamente em casos avançados (Malinowski, 2016; Lana; Turek, 2020).

O diagnóstico das neoplasias nasais pode ser feito de diferentes formas, variando de acordo com os diagnósticos diferenciais, disponibilidade de equipamentos e interesse do tutor, que geralmente varia de acordo com os custos do serviço. Recursos como exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e rinoscopia), exame dentário, sorologia, punção aspirativa por agulha fina de linfonodos submandibulares, cultura fúngica, bacteriana e citologia nasal, biopsia para avaliação histopatológica, lavagem nasal e trepanação podem ser utilizados para direcionar ao diagnóstico definitivo (Meler; Dunn; Lecuyer, 2008; Cohn, 2020). Neoplasias nessa região não costumam alterar os padrões hematológicos, embora possa ocorrer discreto a severo aumento da concentração de fosfatase alcalina e leucocitose (Gorza *et al.*, 2021; Gedon *et al.*, 2023).

2.1.4 Tratamento e prognóstico

O tratamento das neoplasias nasais tem o foco em controlar a invasão, tendo em vista a proximidade anatômica ao cérebro e olhos (Malinowski, 2016; Lana; Turek, 2020). A radioterapia é o tratamento de escolha para tumores nasais de forma geral, sendo também uma alternativa à remoção cirúrgica, uma vez que esta pode ser inviável a depender da localização

da neoplasia, além do fato de ocorrer a invasão óssea já nos estágios iniciais (Ogilvie; Larue, 1992; Lana; Turek, 2020).

A ressecção cirúrgica do plano nasal pode ser feita quando a neoplasia se encontra localizada nessa região. A quimioterapia como terapia única é raramente usada para tumores sinonasais em cães, entretanto o uso de cisplatina isoladamente possui benefícios em alguns cães (Ogilvie; Larue, 1992; Nishiya; De Nardi, 2016; Cunha et al., 2018). A carboplatina também é amplamente utilizada, havendo aumento da sobrevida variado ao associar com epirrubicina (134 dias), piroxicam ou torceranib (ambos 344 dias). Entretanto, o uso isolado da carboplatina parece ser mais efetivo, aumentando a sobrevida para 3 anos e 195 dias (Nishiya; De Nardi, 2016).

A radioterapia associada à cirurgia pode prolongar a sobrevida de 7 a 47 meses, a depender das características e da evolução do tumor. Os animais acometidos por carcinomas sinonasais possuem tempo médio de vida de 95 dias após o diagnóstico caso o tratamento não seja instituído, podendo se estender até 6 meses com tratamento cirúrgico. Portanto, o prognóstico é ruim nestes casos (Gramer *et al.*, 2016; Rassnick *et al.*, 2006; Nishiya; De Nardi, 2016).

2.2 Linfoma cutâneo

2.2.1 Etiologia e epidemiologia

São tidas como linfoma uma vasta gama de neoplasias originadas de linfócitos e corresponde de 7 a 24% de todas as neoplasias em cães (Vail; Pinkerton; Young, 2020), entretanto é raro na região sinonasal. A etiologia do linfoma é multifatorial e ainda não foi totalmente elucidada, entretanto, sabe-se da influência de fatores genéticos, moleculares, infecciosos e ambientais (Lana; Turek, 2016).

O linfoma pode ser classificado de diversas maneiras com base em critérios anatômicos, histológicos e características imunofenotípicas. Segundo a localização anatômica, pode ser multicêntrico, mediastinal, alimentar, cutâneo e extranodal. Animais adultos e idosos são mais acometidos, embora haja relatos em animais com menos de 1 ano de idade. As raças que aparentam ser mais predispostas são: Boxer, Rottweiler, Poodle, Chow-chow, Beagle, Basset Hound, Pastor Alemão, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Bulldog. Raças como Bull Mastiff e Golden Retriever podem apresentar alterações genéticas que culminem em predisposição familiar (Vail, Pinkerton, Young, 2020; Calazans, Daleck, De Nardi, 2016).

O linfoma cutâneo representa de 3 a 8% de todos os tipos de linfoma que acometem a espécie canina (Moore; Olivry, 1994). Na maioria das vezes é originado de linfócitos T, sendo

denominado de linfoma canino cutâneo de células T (LCCT), representando menos de 1% das neoplasias de pele e pode ser dividido em neoplasias epiteliotrópicas e não-epiteliotrópicas. (Fontaine *et al.*, 2009; Ewing, Pieper e Stern, 2019).

O linfoma epiteliotrópico pode ser subdividido em micose fungoide, reticulose pagetoide e síndrome de Sézary, enquanto o linfoma não-epiteliotrópico engloba linfoma anaplásico de grandes células T, linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite e linfoma periférico de células T sem outras especificações (Azuma *et al.*, 2021; Moore; Olivry, 1994).

O linfoma epiteliotrópico do tipo micose fungoide acomete animais com idade aproximada de 11 anos, e não possui predileção por raça. As lesões causadas por esse tipo de neoplasia evoluem do aspecto de placa para tumoral e são vistas metástases distantes do local de origem. A progressão da doença é marcada pelo tropismo do infiltrado linfoide por folículos pilosos e glândulas sudoríparas apócrinas no tecido adjacente (Moore; Olivry; Naydan, 1994).

2.2.2 Sinais clínicos e diagnóstico

Os sinais clínicos envolvidos no LCCT são inespecíficos e convergem com sinais de dermatites. Os animais costumam ter histórico de dermatite crônica e a maioria apresenta eritema, placas, descamação e nódulos, enquanto boa parcela é acometida por ulcerações, crostas, lesões de mucosa e prurido e uma pequena quantidade de animais apresentam pápulas (Bhang *et al.*, 2006; Fontaine *et al.*, 2009).

Geralmente, as neoplasias desse grupo apresentam três estágios clínicos, em que, no estágio inicial, é comum haver descamação da pele, alopecia e prurido. Em um segundo momento, surgem lesões eritematosas, espessas, ulceradas e exsudativas. Já no estágio final, são vistos placas e nódulos com progressiva ulceração (Vail, Pinkerton, Young, 2020).

Após exame físico completo e suspeita de LCCT, os exames complementares são importantes e podem auxiliar no diagnóstico. A mieloptise é comum no linfoma, portanto, a alteração mais frequente no hemograma de animais com linfoma é a anemia, geralmente não regenerativa, embora anemia hemorrágica e hemolítica possa ocorrer, cursando com um padrão regenerativo. Trombocitopenia e leucopenia também podem estar presentes devido à deficiência medular, e neutrofilia e linfocitose são vistas em 25-40% e 20% dos animais, respectivamente. Linfócitos atípicos circulantes podem ser um indicativo de envolvimento da medula óssea e leucemia (Vail, Pinkerton, Young, 2020).

O diagnóstico sugestivo do LCCT pode ser obtido através de imprint direto de lesões ulceradas ou punção por agulha fina de nódulos, onde poderão ser vistas células redondas (sugestivas de neoplasia de origem hemolinfopoietica). Apesar disso, os linfócitos podem não

apresentar critérios de atipia, o que torna inviável diferenciar de uma expansão clonal, e, mesmo quando presentes, a microscopia de luz pode não ser suficiente para diferenciar linfócitos atípicos de histiócitos (Fontaine *et al.*, 2009).

O diagnóstico definitivo, entretanto, é obtido mediante estudo histopatológico do tecido através de biópsia. A coleta do tecido deve ser feita preferencialmente em áreas de eritrodermia, descamação, pápulas (não-ulceradas e não-infectadas), regiões despigmentadas, placas ou nódulos intactos (Fontaine *et al.*, 2009). A micose fungoide, especificamente, é histopatologicamente caracterizada por infiltração linear da epiderme por linfócitos de pequeno a médio tamanho que normalmente possuem depressões afiadas na superfície do núcleo. Em casos avançados, as lesões podem apresentar fendas preenchidas por linfócitos neoplásicos na epiderme, conhecido como microabcesso de Pautrier (Valli; Bienzle; Meuten, 2017).

Devido à apresentação inespecífica, muito semelhante a diversas afecções de pele, o diagnóstico diferencial do LCCT pode ser dermatite infecciosa ou imunomediada, piodermite avançada, pênfigo ou outras neoplasias cutâneas, podendo haver outras possibilidades a depender do histórico (Vail; Pinkerton; Young, 2020).

2.2.3 Tratamento e prognóstico

Uma vez que o diagnóstico do LCCT geralmente é tardio, o uso de terapia sistêmicas é o mais recomendado (De Lorimier, 2006). Dentre as condutas quimioterápicas para o tratamento de linfomas em cães, o protocolo CHOP é o mais indicado. Esse protocolo inclui ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, entretanto existem variações que podem incluir outras substâncias como L-asparaginase e metotrexato e também variar o tempo de tratamento (Vail; Pinkerton; Young, 2020). O protocolo UW-Madison-Short (tabela 1) é a variação mais utilizada atualmente, que dura 19 semanas (Calazans; Daleck; De Nardi, 2016).

Para micose fungoide, entretanto, a lomustina é o antineoplásico de primeira escolha (tabela 2), sendo capaz de induzir remissão na maioria dos casos. A dacarbazina também pode promover remissão significativa na dose de 1g/m² IV a cada 3 semanas, em associação com a doxorrubicina. Os linfomas de células T são as formas mais agressivas dessa neoplasia e, portanto, o prognóstico é ruim (Calazans; Daleck; De Nardi, 2016).

Tabela 1. Protocolo UW-Madison-Short. *A prednisona deve ser administrada na dose de 2mg/kg na primeira semana, 1,5mg/kg na segunda, 1mg/kg na terceira e 0,5mg/kg na quarta semana de tratamento (adaptado de Calazans; Daleck; De Nardi, 2016).

Semana	Prednisona* (2mg/kg), VO	Vincristina (0,7mg/m ²), IV	Ciclofosfamida (250mg/m ²)	Doxorrubicina (30mg/m ²), IV
1	x	x		
2	x		x	
3	x	x		
4	x			x
5				
6		x		
7			x	
8				
9		x		x
10				
11				
12		x	x	
13				
14				x
15		x		
16				
17			x	
18		x		
19				x

2.4 - Conclusão e justificativa

Assim, o carcinoma é uma das neoplasias mais recorrentes na região sinonasal em cães, enquanto o linfoma cutâneo, por outro lado, acomete apenas uma pequena parcela desses animais. Relatos de ocorrência simultânea de carcinoma intranasal e linfoma cutâneo em plano nasal são desconhecidos até o momento da publicação desse trabalho, tornando fundamental relatar a ocorrência destas afecções.

Tabela 2. Protocolo para linfoma com prednisolona, lomustina e L-asparaginase. *As semanas 7 a 9 devem ser repetidas até que haja remissão completa e mais duas vezes após isso. **A prednisolona deve ser administrada na dose de 2mg/kg na primeira semana, 1,5mg/kg na segunda, 1mg/kg na terceira e 1mg/kg em dias alternados a partir da quarta semana até o fim do tratamento (adaptado de Calazans; Daleck; De Nardi, 2016).

Semana	Prednisolona** (2mg/kg), VO	Lomustina (70mg/m ²), VO	L-asparaginase (400UI/kg), SC
1	x	x	x
2	x		
3	x		
4	x	x	x
5	x		
6	x		
7*	x	x	
8*	x		
9*	x		

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Relatar a ocorrência simultânea de um carcinoma intranasal e um linfoma cutâneo em plano nasal de cão.

3.2 Objetivos específicos

Para o alcance do objetivo geral será necessária a realização dos seguintes estudos, com objetivos específicos:

- Diagnosticar os tipos de neoplasia presentes;
- Descrever o tratamento preconizado e;
- Descrever o desfecho do caso.

4 RELATO DE CASO

Foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (HOVET/UFERSA), em Mossoró/RN, uma fêmea da espécie canina, raça Poodle, com 10 anos de idade. A queixa principal do tutor na ocasião foi esternutação sanguinolenta constante havia 4 meses. Durante a anamnese, foi constatado que se tratava de uma fêmea nulípara, sem acesso à rua e que recebia administração periódica de contraceptivos injetáveis para inibir o ciclo reprodutivo. O animal havia passado por atendimento clínico geral anteriormente e foi encaminhado para atendimento especializado, com suspeita de tumor venéreo transmissível intranasal.

O exame físico geral revelou doença periodontal com grande quantidade de cálculos dentários em todos os pré-molares e molares, catarata imatura bilateral e parâmetros vitais dentro da normalidade. Ao exame físico específico do sistema respiratório, foi possível observar a presença de secreção serossanguinolenta no antítmero esquerdo da cavidade nasal, despigmentação e deformidade do plano nasal, além de uma massa intranasal friável de superfície irregular (figura 2). Nenhuma alteração foi vista no antítmero direito. Foram solicitados, então, os seguintes exames complementares: hemograma, bioquímica sérica (perfil renal, hepático e glicemia), radiografia de crânio e tórax, ultrassonografia abdominal, sorologia para leishmaniose visceral canina (ELISA e RIFI) e citologia de esfregaço nasal obtido por escova.



Figura 2. Apresentação clínica do canino, fêmea, 10 anos de idade, raça Poodle, no momento do atendimento. A: Espitaxe em cavidade nasal esquerda. B: Massa intranasal promovendo deformidade nasal e despigmentação de plano nasal em antítmero esquerdo.

Os parâmetros hematológicos estavam dentro da normalidade, com exceção de uma leucocitose ($23.300/\text{mm}^3$) por neutrofilia ($20.038/\text{mm}^3$) sem desvio à esquerda, e a avaliação bioquímica não mostrou nenhuma alteração. A radiografia de crânio não revelou alterações sugestivas de invasão ou destruição tecidual adjacente pelo tumor. Enquanto o exame radiográfico de tórax excluiu a presença de metástase pulmonar mensurável, entretanto, foi demonstrada a presença de cardiomegalia generalizada, sugerindo a presença de uma cardiopatia. Os pulmões apresentavam padrão intersticial não estruturado difuso e aumento de radiopacidade sugestivo de edema discreto. Na ultrassonografia abdominal também não foram observadas estruturas indicativas de macrometástases em órgãos abdominais, tendo sido evidenciado nos rins discreta perda de arquitetura, consistindo em um achado compatível com a idade do animal. A sorologia para a leishmaniose foi não reagente para ambas as técnicas e a análise citológica da amostra obtida do tumor intranasal sugeriu tratar-se de um carcinoma.

Prosseguiu-se, então, com biopsia por *punch* da massa intranasal e de um fragmento (5 x 4 x 3mm) da área despigmentada do plano nasal, seguida de análise histopatológica. O fragmento de pele despigmentada do plano nasal exibiu microscopicamente hiperplasia irregular e ortoqueratose compacta em epiderme, na qual chamava a atenção a infiltração multifocal por células linfoides atípicas que formavam coleções intra-epidermais (microabscessos de Pautrier). Também havia infiltração por células linfoides atípicas em toda a derme. Existiam anisocariose, anisocitose, atipia nuclear e nucléolos evidentes nas células neoplásicas, sendo a conclusão do laudo histopatológico compreendida por um linfoma cutâneo epiteliotrópico (padrão *mycosis fungoides*).

A amostra do nódulo intranasal apresentou reação inflamatória crônica ativa proliferativa, por entre a qual se observava proliferação neoplásica infiltrativa, sem limites definidos e não revestida por cápsula fibrosa. As células tumorais eram redondas, atípicas e exibiam núcleo grande e arredondado, além de citoplasma variando de escasso a pouco abundante e eosinofílico claro. Observava-se anisocariose, anisocitose, atipia nuclear e nucléolos evidentes. Evidenciavam-se, também, linfócitos maduros por entre as células neoplásicas e necrose de células isoladas. A partir destes achados a conclusão histopatológica foi a de neoplasia maligna de células redondas indiferenciadas. Deste modo, foi recomendada a realização da análise imuno-histoquímica da lesão para a determinação da origem celular da neoplasia.

O estudo imuno-histoquímico descartou a presença de linhagem linfóide no nódulo intranasal, havendo positividade para marcadores de células epiteliais na amostra analisada,

como está sumarizado na tabela 3 e figura 3. Portanto, a conclusão do laudo imuno-histoquímico para determinação da origem celular do tumor intranasal foi de que se tratava de um carcinoma.

Tabela 3. Painel imuno-histoquímico. Os resultados individuais para os marcadores utilizados estão sumarizados na tabela abaixo.

Anticorpos	Clone	Resultado
CK Pan	AE1/AE3	Positivo nas células neoplásicas
E caderina	NHC-38	Positivo nas células neoplásicas
CD3	CD3-12	Negativo nas células neoplásicas
CD20	Policlonal	Negativo nas células neoplásicas

CK Pan: filamentos intermediários de células epiteliais; E caderina: molécula de adesão celular e marcador de células de Langerhans; CD3: receptor de linfócitos T cadeia épsilon; CD20: marcador de linhagem linfóide B, persistindo em alguns plasmócitos.

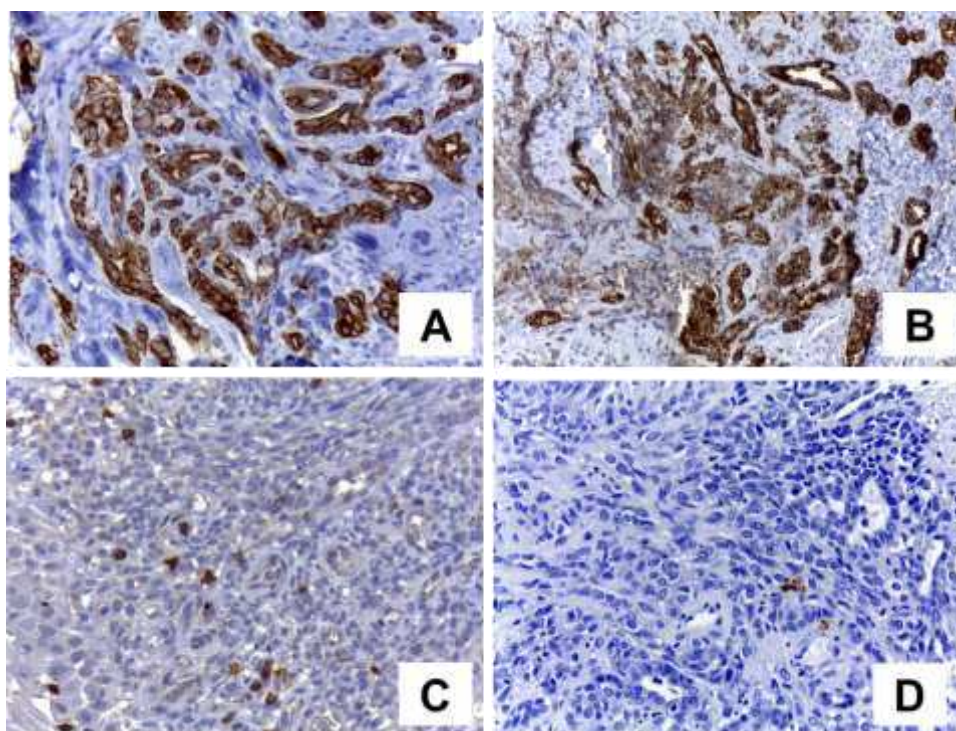


Figura 3. Fotomicrografia dos marcadores utilizados no estudo imuno-histoquímico de nódulo intranasal. A: Positividade para CK Pan nas células neoplásicas. B: Positividade para E caderina nas células neoplásicas. C: Negatividade para CD3 nas células neoplásicas. D: Negatividade para CD20 nas células neoplásicas.

Deste modo, o animal possuía concomitantemente um linfoma extranasal adjacente a um carcinoma intranasal indiferenciado diagnosticados por histopatologia e imuno-histoquímica, respectivamente. Após o diagnóstico definitivo destas neoplasias, foram realizados outros exames laboratoriais para complementação do estadiamento das neoplasias diagnosticadas, tais como citologia de aspirados de linfonodos submandibulares e de medula óssea, os quais não exibiram células neoplásicas. Por conseguinte, foi possível classificar o linfoma no estágio Ia, o qual se refere ao envolvimento de tecido linfático em único órgão e ausência de sinais sistêmicos. O carcinoma intranasal foi classificado em estágio I, pois a neoformação estava confinada apenas a uma narina, sem envolvimento ósseo.

Assim, foi prescrito um protocolo de poliquimioterapia em virtude da apresentação simultânea de neoplasias distintas e agressivas. Optou-se pela lomustina na dose de 60mg/m² via oral a cada 21 dias, em um total de 4 sessões, almejando a remissão do linfoma extranasal. A fim de minimizar possíveis efeitos colaterais deste antineoplásico, foram prescritos Leucogen[®] (3mL, BID), S-adenosil-L-metionina (SAME, 20 mg/kg, SID) e silimarina (20 mg/kg, SID) para uso durante todo o tratamento quimioterápico. Já para o tratamento do carcinoma intranasal, foi prescrito carboplatina na dose de 250 mg/m² via intravenosa, infundida durante 15-20 minutos a cada 21 dias, em um total de 3 a 6 sessões. Associado à carboplatina, foi prescrito firocoxib na dose de 5mg/kg a cada 24 horas durante 3 a 6 meses como terapia antineoplásica adjuvante.

Após a primeira sessão da poliquimioterapia preconizada houve redução da epistaxe e das esternutações, as quais passaram a ocorrer de forma esporádica; entretanto, não houve alteração morfológica macroscópica dos tumores. Além disso, foi relatado que a cadela apresentou hiporexia e esparsos episódios de êmese nos dias seguintes à administração das drogas, havendo atenuação desses sinais após prescrição de ciproheptadina (2mg/kg, BID, até novas recomendações) e citrato de maropitant (1mg/kg, SID, 4 dias). Foram solicitados novos exames sanguíneos, compreendendo hemograma, bioquímica renal e hepática, triglicérides, colesterol, glicemia, cálcio, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Foi observada discreta elevação da atividade sérica da fosfatase alcalina (290 U/L) e reduzido TTPA (7,9 segundos), enquanto as demais variáveis analisadas não exibiram desvios nos seus valores.

Houve retorno do animal precedendo a segunda e terceira sessões de carboplatina e de lomustina, respectivamente. Nessa ocasião, foi relatado retorno do quadro de hiporexia e epistaxe, além de espirros frequentes. O plano nasal permanecia despigmentado, irregular,

erodido e com presença de secreção hemorrágica unilateral em antítmero esquerdo. Havia estenose de narina esquerda (figura 4D). A figura 4 ilustra a evolução clínica do processo neoplásico em plano e cavidade nasal. Transcorridos sete dias da terceira sessão de lomustina, o animal apresentou intensificação progressiva dos sinais clínicos sistêmicos, exibindo episódios incessantes de êmese, apatia, prostração e febre, que evoluiu para óbito após 24 horas da piora clínica. Não foi possível a realização do exame necroscópico.

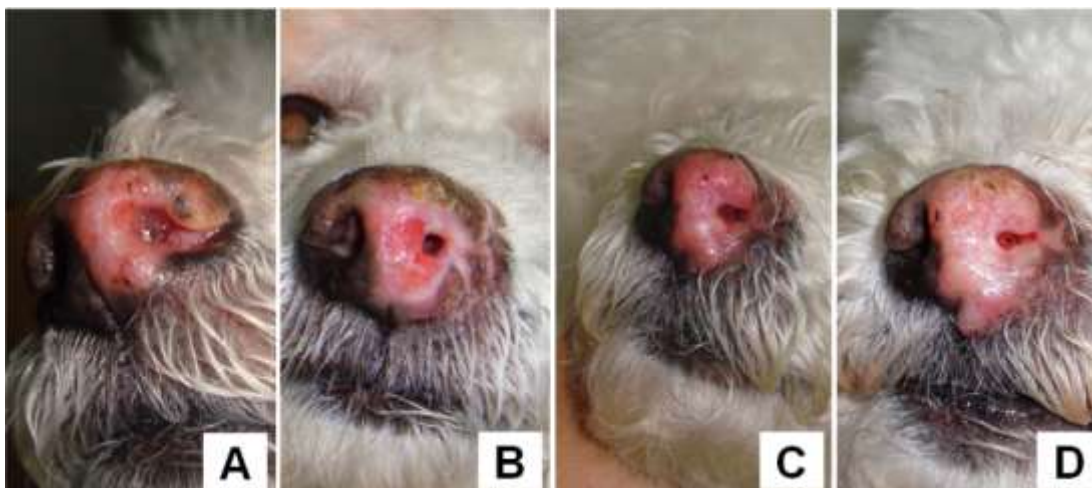


Figura 4. Evolução clínica do processo neoplásico nasal em cadela desde o atendimento inicial à última sessão quimioterápica. A: Momento do atendimento primordial. B: Aspecto do plano nasal após 54 dias, momento do diagnóstico definitivo e antecessor ao início da quimioterapia. C: Aspecto morfológico da neoplasia após 2ª sessão da poliquimioterapia. D: Estenose de narina esquerda após 3ª sessão de lomustina.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi relatada a apresentação incomum e simultânea de um carcinoma indiferenciado intranasal e de um linfoma cutâneo de localização extranasal. Apesar do carcinoma ser uma neoplasia comum na cavidade nasal de cães (Kim et al., 2019), o linfoma cutâneo nessa região é raro (Silva; De Nardi; Rodaski, 2008) e não possui relatos de acometimento concomitante dessas duas neoplasias em cão.

A idade do animal, 10 anos, coincide com a faixa etária mais acometida segundo a literatura, tanto para neoplasias nasais quanto para o linfoma (Moore; Olivry; Naydan, 1994; Gramer *et al.*, 2016). Os sinais clínicos e alterações apresentadas à anamnese (esternutação sanguinolenta, deformidade de plano nasal e lesão despigmentada) foram semelhantes ao que já foi previamente relatado na literatura (Lana, Turek, 2016; Mortier, Blackwood, 2020).

Apesar de ser um método de diagnóstico definitivo, a histopatologia nem sempre é totalmente conclusiva, sendo necessários outros métodos para fechar o diagnóstico. No caso apresentado, a análise histopatológica da massa intranasal foi direcionada para uma neoplasia de células redondas indiferenciadas, entretanto o estudo imuno-histoquímico descartou a presença de células da linhagem linfóide e identificou células de origem epitelial. Como descrito na literatura, o carcinoma indiferenciado pode ser confundido histopatologicamente com tumores de células redondas devido à falta de características bem definidas (Wilson, 2017).

O tumor venéreo transmissível (TVT) sempre deve ser levado em consideração como diagnóstico diferencial em casos de suspeita de tumor nasal (Dhillonz et al., 2021), embora a prevalência da forma nasal dessa neoplasia seja de apenas 10%, uma vez que a incidência dessa neoplasia é alta no Brasil (Pimentel et al., 2021). Os sinais clínicos mais comuns envolvidos na forma nasal do TVT são espirros, descarga nasal uni ou bilateral e deformidade da face (Ignatenko *et al.*, 2020; Conte et al., 2021), que estavam presentes no animal relatado. Outros diagnósticos diferenciais incluem todas as neoplasias que acometem a região sinonasal, tendo em vista a sobreposição dos sinais clínicos.

O linfoma cutâneo é pouco responsivo à quimioterapia, portanto lesões únicas também podem ser removidas cirurgicamente ou pode ser feito o uso da radioterapia quando a lesão é localizada (Calazans; Daleck; De Nardi, 2016). Devido à indisponibilidade dos outros métodos para o animal em questão, a quimioterapia foi preconizada.

No presente caso, devido à apresentação simultânea de dois tipos de neoplasias distintos optou-se por um protocolo poliquimioterápico que fosse capaz de tratar ambas. A carboplatina é um antineoplásico que age através da inibição competitiva da síntese de DNA e, dentre os efeitos adversos, pode-se destacar os distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade,

nefrototoxicidade e aplasia de medula. A lomustina é um quimioterápico alquilante, capaz de impedir a replicação de células neoplásicas. No entanto, dentro dos efeitos colaterais associados podemos destacar a hepatotoxicidade, vômito e diarreia. Por esse motivo, optou-se por utilizar no cão deste estudo medicações hepatoprotetoras, como o SAME e a silimarina, que diminuem o estresse oxidativo, no intuito de tratar e prevenir lesões hepáticas em consequência do tratamento (Andrade, 2017). Além disso, o firocoxib foi usado como quimioterápico adjuvante por causa da sua capacidade de inibir a COX-2, enzima muito presente em processos neoplásicos (Millanta, 2006).

Outro efeito colateral bastante comum dos quimioterápicos em geral é a mielossupressão, a partir da qual os animais podem desenvolver leucopenia importante e risco de sepse (Burton *et al.*, 2016; Ji *et al.*, 2019). Por esse motivo, utilizou-se um medicamento à base de timomodulina, que é um imunestimulante capaz de melhorar a resposta medular. Em casos de leucopenia grave especificamente causada por neutropenia, também pode ser utilizado o filgrastim, um medicamento fator estimulante de colônia de granulócitos (Andrade, 2017).

O aumento discreto de fosfatase alcalina já é esperado devido à lesão hepática gerada pelos quimioterápicos (Baker, 2015), entretanto, o TTPa reduzido pode ter ocorrido devido ao desenvolvimento de uma coagulação intravascular disseminada (CID), apesar do TTPa aumentar na maioria dos casos. A CID é uma alteração que ocorre em animais acometidos por neoplasias devido a formação de imunocomplexos e apresenta duas fases: de hipercoagulabilidade e hemorrágica. Na fase de hipercoagulabilidade, ocorre excessiva formação de fibrina e agregação plaquetária, enquanto na fase hemorrágica ocorre sangramento difuso e necrose hemorrágica, podendo evoluir para insuficiência multiorgânica (Mangieri, 2016).

Apesar da adoção de um protocolo quimioterápico que abrangia ambas as neoplasias, o animal acabou indo a óbito após algumas sessões do tratamento. As neoplasias diagnosticadas nesse paciente são muito agressivas e possuem uma sobrevida baixa, entretanto é racional dizer que os efeitos colaterais dos quimioterápicos possam ter contribuído para o desfecho do caso, uma vez que esse tratamento não era a melhor opção para o quadro.

Levando em consideração as opções de tratamento expostas nesse trabalho, uma possível conduta que poderia mudar o desfecho do caso seria a realização de uma tomografia computadorizada para obter melhor noção da abrangência do carcinoma intranasal, seguido de cirurgia para exérese dos tumores, se possível, e radioterapia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ocorrência simultânea de linfoma cutâneo no plano nasal e carcinoma intranasal é rara, sendo este o primeiro relato em cão. Ambas as neoplasias são de caráter agressivo e o diagnóstico precoce é imprescindível para a evolução do quadro. Sendo assim, o diagnóstico tardio pode ter influenciado no tempo de sobrevida do animal, mesmo após a estratégia quimioterápica adotada. São necessários mais estudos acerca da poliquimioterapia em animais acometidos por mais de uma neoplasia simultaneamente, tendo em vista os efeitos adversos agressivos dos quimioterápicos para que a qualidade de vida dos pacientes melhore, ainda que o prognóstico não seja favorável.

7 REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Silvia F. **Manual de Terapêutica Veterinária - Consulta Rápida**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788527732703. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732703/>. Acesso em: 05 abr. 2024.
- AZUMA, Kazushi et al. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 20, n. 1, p. 118-126, 2022.
- BAKER, D. C. Hematologia e bioquímica clínica veterinária (2a. ed.). In: **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Editora Roca LDTA, 2015.
- BHANG, Dong Ha et al. Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. **Journal of veterinary science**, v. 7, n. 1, p. 97, 2006.
- BURTON, J.H.; STANLEY, S.D.; KNYCH, H.K. Frequency and Severity of Neutropenia Associated with Food and Drug Administration Approved and Compounded Formulations of Lomustine in Dogs with Cancer. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 30: 242-246, 2015.
- CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. Linfomas. In: **Oncologia em cães e gatos (2a. ed.)**. São Paulo: Grupo Gen - Editora Roca Ltda., 2016. p. 930–954, 2016.
- COHN, Leah A. Canine nasal disease: an update. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 50, n. 2, p. 359-374, 2020.
- CONTE, Fernanda et al. Tumor venéreo transmissível (TVT) nasal em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 50, n. 1, p. 734, 2022.
- CUNHA, S. C. S. et al. Radiation therapy for advanced canine nasal planum squamous cell carcinoma: case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, p. 119-124, 2020.
- DE LORIMIER, Louis-Philippe. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 36, n. 1, p. 213-228, 2006.

DHILLON, Kanwarpal Singh; SHARMA, Sankalp; ARORA, Madhav. Primary intranasal transmissible venereal tumor (TVT) in a male Labrador dog and its therapeutic management. 2021.

DYCE, K. M. A Cabeça e a Parte Ventral do Pescoço do Cão e do Gato. In: **Tratado de Anatomia Veterinária**. [s.l.] Grupo Gen, 2021.

EWING, Trenton S.; PIEPER, Jason B.; STERN, Adam W. Prevalence of CD 20+ cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs: a retrospective analysis of 24 cases (2011–2018) in the USA. **Veterinary dermatology**, v. 30, n. 1, p. 51-e14, 2019.

FONTAINE, Jacques et al. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and comparative oncology**, v. 7, n. 1, p. 1-14, 2009.

GEDON, Julia; KESSLER, Martin; SCHMIDT, Jarno M. Frontal sinus carcinoma in forty-one dogs (2001–2022). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 21, n. 2, p. 231-239, 2023.

GORZA, Leonardo L. et al. Clinical, anatomopathological, and immunohistochemical findings of a transitional cell carcinoma from nasal cavity, frontal and ethmoidal sinus with meningoencephalic invasion in a dog. **Open Veterinary Journal**, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2021.

GRAMER, Irina et al. Expression of VEGFR and PDGFR- α / β in 187 canine nasal carcinomas. **Veterinary and comparative oncology**, v. 15, n. 3, p. 1041-1050, 2017.

IGNATENKO, Nataliia et al. Nasal transmissible venereal tumours in 12 dogs—a retrospective study. **Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere**, v. 48, n. 03, p. 164-170, 2020.

Jl, Na-Ni et al. A Study of Gastrointestinal and Bone Marrow Adverse Events after Administration of Various Chemotherapeutic Agents in Canine Malignant Tumor Patients. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 36, n. 1, p. 30-37, 2019.

KIM, Su-Gang et al. Successful Combination Chemotherapy for Nasal Carcinoma in a Dog. **Journal of veterinary clinics**, v. 36, n. 5, p. 274-277, 2019.

LANA, S. E.; TUREK, M. M. Tumors of the Respiratory System. In: **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2020. p. 494-505.

NISHIYA, A. T.; DE NARDI, A. B. Neoplasias do Sistema Respiratório. In: **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Grupo Gen - Editora Roca Ltda., 2016.

MALINOWSKI, Christine. Canine and feline nasal neoplasia. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 21, n. 2, p. 89-94, 2006.

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. In: **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Grupo Gen - Editora Roca Ltda., 2016.

MELER, Erika; DUNN, Marilyn; LECUYER, Manon. A retrospective study of canine persistent nasal disease: 80 cases (1998–2003). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 49, n. 1, p. 71, 2008.

MILLANTA, Francesca et al. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic fmolecular markers. **Breast cancer research and treatment**, v. 98, p. 115-120, 2006.

MOORE, Peter F.; OLIVRY, Thierry. Cutaneous lymphomas in companion animals. **Clinics in dermatology**, v. 12, n. 4, p. 499-505, 1994.

MOORE, Peter F.; OLIVRY, Thierry; NAYDAN, Diane. Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. **The American journal of pathology**, v. 144, n. 2, p. 421, 1994.

MORTIER, J. R.; BLACKWOOD, L. Treatment of nasal tumours in dogs: a review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 61, n. 7, p. 404-415, 2020.

OGILVIE, Gregory K.; LARUE, Susan M. Canine and feline nasal and paranasal sinus tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 5, p. 1133-1144, 1992.

PIMENTEL, Pedro AB; OLIVEIRA, Camila SF; HORTA, Rodrigo S. Epidemiological study of canine transmissible venereal tumor (CTVT) in Brazil, 2000–2020. **Preventive veterinary medicine**, v. 197, p. 105526, 2021.

RASSNICK, Kenneth M. et al. Evaluation of factors associated with survival in dogs with untreated nasal carcinomas: 139 cases (1993–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 3, p. 401-406, 2006.

SILVA, M. C. V.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Neoplasias do sistema respiratório. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. p.336-344.

VAIL, D. M.; PINKERTON, M.; YOUNG, K. M. Hematopoietic Tumors. In: **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2020. p. 688–772.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. Tumors of the Hemolymphatic System. In: **Tumors in domestic animals**. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, 2017.

WILSON, D. W. Tumors of the Respiratory Tract. In: **Tumors in domestic animals**. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, 2017.