

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM CANINOS E FELINOS: uma revisão de literatura

Hematological changes in paraneoplastic syndrome in canines and felines: a literature review

Pamela Custodio Parra^{1*}, Julia Cecilia Pirola¹, Fernanda L. S. B. Varzim²

***Autor Correspondente:** Pamela Custodio Parra, Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob). Rua Tocantins, 230, Jardim Santa Luzia, Vargem Grande do Sul, SP, Brasil. CEP: 13880-000.
E-mail: pamelacp_@hotmail.com

Como citar: PARRA, P. C.; PIROLA, J. C.; VARZIM, F. L. S. B. Alterações hematológicas na síndrome paraneoplásica em caninos e felinos: uma revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 22, e38507, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v22.38507>.

Cite as: PARRA, P. C.; PIROLA, J. C.; VARZIM, F. L. S. B. Hematological changes in paraneoplastic syndrome in canines and felines: a literature review. **Journal of Continuing Education in Veterinary Medicine and Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v. 22, e38507, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v22.38507>.

Resumo

As síndromes paraneoplásicas (SPN) são um conjunto de alterações decorrentes da produção de substâncias pelos tumores que causam impacto em áreas distantes da massa tumoral ou de suas metástases. Essas alterações ocorrem devido às ações não invasivas do tumor como, por exemplo, a liberação de hormônios, peptídeos, citocinas ou uma reação cruzada entre os tecidos normais. As alterações envolvidas na SPN envolvem uma série de efeitos combinados e promovidos em outros órgãos, distantes da origem tumoral, primária ou metastática. O grau de malignidade é variável de maior ou menor intensidade, cuja incidência e diagnóstico são pouco estudados. As principais síndromes paraneoplásicas descritas em pequenos animais incluem caquexia, febre, alterações neurológicas, endócrinas, tegumentares e hematológicas, que serão abordadas na presente revisão. A forma como a maioria dessas síndromes ocorre ainda não está estabelecida ou não é, completamente, compreendida.

Palavras-chave: Anemia. Animais de Companhia. Hematologia. Leucocitose. Síndromes Paraneoplásicas.

Abstract

Paraneoplastic syndromes (PNS) are a set of alterations resulting from the production of substances by tumors that impact distant areas from the tumor mass or its metastases. These

- 1 Aprimoranda em Propedêutica Complementar, Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), Hospital Veterinário Vicente Borelli, São João da Boa Vista, SP, Brasil
- 2 Docente e orientador da disciplina Propedêutica Complementar, Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

changes occur due to the non-invasive actions of the tumor, such as the release of hormones, peptides, cytokines, or a cross-reaction between normal tissues. The alterations involved in PNS encompass a series of combined effects promoted in other organs, distant from the primary or metastatic tumor origin. The degree of malignancy varies in intensity, and its incidence and diagnosis are poorly studied. The main paraneoplastic syndromes described in small animals include cachexia, fever, neurological, endocrine, cutaneous, and hematological alterations, which will be addressed in the present review. The way as most of these syndromes occur is not yet established or completely understood.

Keywords: Anemia. Company Animals. Hematology. Leukocytosis. Paraneoplastic Syndromes.

Introdução

As síndromes paraneoplásicas envolvem um grupo de diversas manifestações clínicas associadas às neoplasias benignas ou malignas, que podem ser tão prejudiciais quanto à causa inicial (BERGMAN, 2013). Essas alterações não possuem relação com o tamanho, localização, metástase ou atividade fisiológica do tecido de origem (MORRISON, 2002).

Embora as causas das SPNs sejam altamente variáveis, elas comumente envolvem a produção e liberação na corrente sanguínea de pequenas moléculas que atuam em sítios distantes (BERGMAN, 2013; BRASILEIRO FILHO; GUIMARÃES; BOGLIOLO, 2009). Algumas SPNs são secundárias a mutações celulares, no entanto, muitas manifestações ainda apresentam etiologia desconhecida (BERGMAN, 2013).

As SPNs hematológicas envolvem: anemia, eritrocitose, coagulopatias, leucocitose por neutrofilia, trombocitopenia, trombocitose, hiperglobulinemia, eosinofilia, linfocitose e a maioria dos casos é observada em pacientes com neoplasias malignas linfoides, como linfoma, leucemia linfoblástica e leucemia linfocítica crônica. A linfopenia também pode ser observada em pacientes com linfoma, devido a lise geral dos linfócitos, destruição dos linfócitos neoplásicos ou supressão da maturação dos linfócitos. A agregação plaquetária aumentada é considerada comum, visto que as três últimas são, dificilmente, presenciadas na oncologia veterinária (BERGMAN, 2007; CARDOSO *et al.*, 2004; CHILDRESS, 2012; MORRISON, 2005).

O reconhecimento das SPNs é de grande importância devido à possibilidade delas estarem correlacionadas com alguns tipos de tumores, o que contribui para a adoção de terapias que possam aumentar a qualidade de vida do paciente (OLIVEIRA, 2010). Essas síndromes podem impedir que o paciente receba terapias como radioterapia, quimioterapia ou cirurgia, pois as alterações por elas determinadas aumentam a morbidade da neoplasia (FINORA, 2003).

Os exames complementares, como hemograma, análises bioquímicas e urinálise, são fundamentais para o estadiamento clínico das neoplasias (RIBEIRO, 2015). O hemograma é considerado um pré-requisito de extrema importância para todos os pacientes oncológicos antes de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos, quimioterapia ou radioterapia (AKINBAMI *et al.*, 2013). As informações fornecidas por ele auxiliam na condução do paciente oncológico, visto que condições como anemia, desidratação, processos infecciosos ou inflamatórios e até mesmo síndromes paraneoplásicas podem ser sugeridos a partir de alterações incluídas no hemograma (GROTTO, 2009).

O reconhecimento das SPNs é de extrema importância, pois, muitas vezes, elas são o primeiro sinal de malignidade, cuja correlação com alguns tipos de tumores, permitirá que melhores formas de terapia venham a ser adotadas, aumentando a qualidade de vida do paciente (OLIVEIRA, 2010).

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica que destaca as principais alterações hematológicas relacionadas à síndrome paraneoplásica.

Revisão bibliográfica

Síndromes paraneoplásicas hematológicas

As SPNs são alterações na estrutura ou em funções corporais associadas a neoplasias que ocorrem em locais distantes dos tumores (BERGMAN, 2007). Essas alterações determinam o aparecimento de sinais sistêmicos, que ocorrem distantes do local tumoral primário e que não estão associados à ação invasiva do tumor (OLIVEIRA, 2010). A aparição desses sinais pode indicar malignidade ou um certo tipo de tumor, o que contribui para a descoberta precoce do câncer como também para a instalação de uma terapia adequada. Quando a neoplasia primária é tratada, a SPN desaparece, o que ressalta a importância do conhecimento de ambas as patologias para o estabelecimento de uma abordagem ampla e segura (BERGMAN, 2007).

A fisiopatologia das SPNs tem sido explicada por algumas teorias. Uma delas é a produção de uma substância com atividade biológica que pode ocorrer devido ao aumento da expressão de algum gene (CULLEN *et al.*, 2002). Entre essas substâncias, são mencionadas as que estimulam a produção de anticorpos e metabolização de esteroides, bem como hormônios, citocinas e as enzimas ou proteínas fetais. Outras concepções incluem a chance de produção ectópica de um receptor pelo tumor, por exemplo, no caso do timoma em que há a produção de acetilcolina, ou uma ativação do sistema imune por substâncias normais do corpo com formação de imunocomplexos (MATHEW *et al.*, 2010).

Os pacientes com câncer, comumente, apresentam alterações hematológicas, que podem surgir como resultado direto do crescimento tumoral ou como parte de uma síndrome paraneoplásica (CHILDRESS, 2012).

As disfunções hematológicas observadas em animais com neoplasias são definidas por diminuições ou aumentos no número absoluto de células circulantes responsáveis pelos elementos do sangue, alterações de hemostasia e alterações das proteínas plasmáticas. (CHILDRESS, 2012). Já as alterações hematológicas paraneoplásicas, geralmente, envolvem a presença de anemia, policitemia, leucopenia, leucocitose, eosinofilia, neutrofilia, trombocitopenia, coagulopatias e hiperglobulinemia (CHUN, 2010).

Anemia

Na anemia, a diminuição da concentração de hemácias, que resulta em uma oxigenação tecidual menor (THRALL, 2007), é uma síndrome comum em pacientes oncológicos na Veterinária. As anemias, que podem ter variação em seu tipo e grau nos pacientes, podem ser divididas em quatro formas: anemia da doença crônica (ADC), anemia hemolítica imunomediada (AHIM), anemia por perda de sangue e anemia hemolítica microangiopática. A ADC é comum em cães com tumores metastáticos ou disseminados (BERGMAN, 2007).

Na maioria dos animais a causa da anemia não é muito bem definida e é firmado o diagnóstico de anemia por doença crônica, contudo, ela pode ser observada em animais com tumores metastáticos ou disseminados, causada ou estando associada à meia-vida curta eritrocitária, ao metabolismo e/ou armazenamento desordenado de ferro e à resposta deprimida da medula óssea à eritropoetina devido à presença de citocinas na doença crônica e inibição da formação de colônias eritróides (OGILVIE, 2004). A anemia é considerada a principal SPN que acomete cães e gatos e a sua ocorrência pode variar dependendo da neoplasia (FINORA, 2003). Lucas e Rodrigues (2015) afirmam que essa SPN ocorre com maior frequência em cães com neoplasias hematopoiéticas, tais como linfoma e leucemia, porém, também pode ocorrer em animais acometidos por osteossarcoma.

A classificação da anemia na SPN é normocítica normocrômica e arregenerativa, semelhante à ferropriva. Isso acontece pelo sequestro do ferro pelos macrófagos, pois, no foco inflamatório, os

neutrófilos produzem lactoferrina que é fagocitada pelos macrófagos, fazendo com que o ferro não possa ser reutilizado. Os macrófagos ativados produzem IL-1 e TNF- α , que levam a indução da produção de apoferritina, uma proteína de fase aguda que é fagocitada pelos macrófagos, causando o mesmo efeito (MANGIERI, 2009).

A concentração de eritropoetina nos pacientes com SPN está na faixa normal e também acima daquela de um cão sadio. Porém, ocorre produção insuficiente de eritropoetina em relação ao grau de demanda apresentada pelo paciente. Isso pode acontecer devido a uma deficiência na síntese de RNAm para eritropoetina induzida pelas citocinas da inflamação (TNF- α , IL-1, IL-6 e fator de crescimento transformador- β). Desta maneira, são produzidos anticorpos anti eritropoetina, que não permitem sua atividade. Mangieri (2009) refere que pode haver uma menor afinidade dos receptores da linhagem vermelha pela eritropoetina, possivelmente, causada pela exposição crônica ao TNF- α .

Eritrocitose

A eritrocitose, aumento da produção de glóbulos vermelhos (eritrócitos), é considerada uma síndrome paraneoplásica incomum em pacientes oncológicos. A sua causa pode estar relacionada a uma desordem mieloproliferativa primária (policitemia vera) ou por síndrome paraneoplásica. A eritrocitose é mais frequentemente relatada em cães e gatos com neoplasias renais (CHILDRESS, 2012).

A eritrocitose, geralmente, está associada aos hemangioblastomas cerebelares, fibrossarcomas nasais, tumores pulmonares, linfomas, tumores hepáticos como hepatoma, tumores renais, como carcinoma renal, miomas e leiomiomas uterinos e tumor venéreo transmissível (CHILDRESS, 2012).

Os mecanismos envolvidos na eritrocitose secundária ao aumento da produção de eritropoetina são: produção de eritropoetina pelo tumor, indução de hipóxia pelo efeito expansivo do tumor, elaboração de um fator induzido pelo tumor que estimula a produção de eritropoetina ou alteração induzida pelo tumor no metabolismo da eritropoietina (MANGIERI, 2009).

As causas não neoplásicas de eritrocitose incluem desidratação, distúrbios pulmonares e cardíacos, desvios venoarteriais, doença de Cushing, administração crônica de corticosteróides e policitemia vera (OGILVIE, 2004).

Trombocitopenia e trombocitose

A trombocitopenia se dá pela diminuição da contagem total de plaquetas na circulação, podendo ser ocasionada pela diminuição na produção, em casos de neoplasia mieloproliferativa. É uma alteração, frequentemente, encontrada em animais com neoplasias, sendo mais comum em pacientes com tumores hematopoiéticos ou vasculares (CHILDRESS, 2012; LUCAS, RODRIGUES, 2015). A trombocitopenia imunomediada já foi relacionada ao linfoma, já que alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento da doença, estando relacionada a cães com doenças autoimunes, afetando cães independente do sexo e idade (OLIVEIRA, 2014; SILVA; SEQUEIRA, 2016; VALERIANO *et al.*, 2016).

Outra causa da trombocitopenia é o excesso de microtrombos, que provocam maior consumo de plaquetas e fatores de coagulação, isquemia tecidual e necrose subsequente, dano endotelial com maior depósito de fibrina e plaquetas e anemia hemolítica microangiopática (MANGIERI, 2009).

A trombocitose é considerada rara, contudo, isso pode significar que a incidência de trombocitose nos animais com neoplasia esteja sendo subnotificada (CHILDRESS, 2012). A trombocitose pode ser classificada como fisiológica e reativa ou neoplásica (STOKOL, 2010). A fisiológica resulta de contração esplênica por influência da adrenalina. A reativa ocorre em resposta às citocinas inflamatórias ou fatores de crescimento hematopoiéticos e ambas podem ocorrer em pacientes com câncer (CHILDRESS, 2012).

Stokol (2010) relata que o uso de vincristina e glicocorticóides para o tratamento de cães com neoplasias também pode resultar em trombocitose, já que a doença possui potencial para causar trombocitose associada aos medicamentos mencionados, aumentando a probabilidade do desenvolvimento do aumento na contagem de plaquetas, devido a fatores que afetam a trombopoiese. Stokol (2010) relatou que os antineoplásicos foram a classe mais comum de agentes associados à trombocitose e a vincristina foi o agente mais comum, refletindo seu efeito na produção de plaquetas.

Coagulopatias

A coagulação intravascular disseminada (CID) é a desordem hematológica mais relatada em cães e gatos com neoplasia. A fisiopatologia dessa alteração envolve interações entre produtos gerados pelo tumor, células mononucleares, citocinas e endotélio anormal (FOX, 1995).

O animal tem uma coagulação inapropriada que é estimulada pela produção de proteínas pró-coagulantes pelas células tumorais e monócitos. Além disso, os tumores determinam o início de agregação das plaquetas, promovendo a formação de coágulo. Outro método seria a produção do fator de necrose tumoral pelos macrófagos, que altera a superfície de células endoteliais e expõe o colágeno subendotelial a danos nos vasos dos próprios tumores, promovendo uma coagulação inadequada (FOX, 1995).

Leucocitose neutrofílica

Os leucócitos presentes no sangue em cães são: neutrófilos, linfócitos, basófilos, monócitos e eosinófilos e o aumento na contagem total de leucócitos indica uma leucocitose (WELTAN, 2007).

A reação leucemóide, caracterizada pela presença de marcada leucocitose (contagem de leucócitos totais acima de 50.000/ μ L) com neutrofilia, com ou sem a presença de desvio à esquerda, é assim denominada devido à semelhança do padrão visto em leucemia mielóide crônica, mas prova-se ser benigna (HARVEY, 2012).

Os exatos mecanismos da reação leucemóide não estão bem esclarecidos, porém, acredita-se que haja a superprodução de fator estimulador de colônia granulocítico (G-CSF) ou fator de crescimento de colônia granulocítica macrófágica (GM-CSF), entre outros (PETTERINO *et al.*, 2011)

As neoplasias associadas à leucocitose neutrofílica paraneoplásica são: carcinoma renal, linfoma maligno, fibrossarcoma metastático, pólipo adenomatoso retal e carcinoma pulmonar (GASCHEN; TESKE, 2004).

Hiperglobulinemia

A maioria das imunoglobulinas é representada pela fração gamaglobulina e o aumento dessa fração denomina-se gamopatia. A gamopatia pode ser dividida em monoclonal ou policlonal, o que as diferencia é que a primeira induz o aumento da produção de Igs por meio de um único clone de linfócitos B ou plasmócitos, enquanto que na policlonal o grupo de linfócitos B ou plasmócitos, que a induzem, é heterogêneo (LASSEN, 2007).

A relevância da diferenciação entre gamopatias monoclonais e policlonais está no fato de que as monoclonais são entidades neoplásicas ou apresentam alto potencial de serem neoplásicas, podendo ocorrer no mieloma múltiplo, linfoma, plasmocitoma extramedular e leucemia linfocítica, enquanto que as policlonais podem ocorrer devido a doenças infecciosas, hepáticas, imunomediadas ou estimulação antigênica crônica (FARIA; SILVA, 2007).

Os pacientes oncológicos, geralmente, podem apresentar as gamopatias monoclonais, que determinam sinais clínicos de hiperviscosidade como, por exemplo, depressão, problemas cardíacos,

ataxia, além de hipóxia tecidual, sangramento generalizado, descolamento ou hemorragia de retina (WITHROW, 2007).

Conclusão

As principais alterações hematológicas de pacientes caninos oncológicos: anemia, eritrocitose, leucocitose por neutrofilia, trombocitopenia, trombocitose, coagulopatias e hiperglobulinemia são determinadas pela presença dos tumores que alteram as funções de órgãos ou células, diretamente ou indiretamente, dificultando a interpretação de algumas modificações que ocorrem no organismo. &

Referências

- AKINBAMI, A. *et al.* Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 4, n. 1, p. 574-579, 2013.
- BERGMAN, P. J. Paraneoplastic syndromes. *In*: WITHROW, S. J.; MACWEN, E. G. **Small animal Clinical Oncology**. 4th. ed. Missouri: Saunders, 2007. p. 77-94.
- BERGMAN, P. J. Paraneoplastics syndromes. *In*: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal Clinical Oncology**. 5th. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. cap. 5, p. 83-97.
- BRASILEIRO FILHO, G.; GUIMARÃES, R. C.; BOGLIOLO, L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celulares. *In*: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo patologia geral**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 8, p. 226-281.
- CARDOSO, M. J. L. *et al.* Linfoma canino: achados clínico-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, p. 25-29, 2004. DOI: <https://doi.org/10.5380/avs.v9i2.4060>.
- CHILDRESS, M. O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, n. 1, p. 123-155, Jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.09.009>.
- CHUN, R. Paraneoplastic syndromes. *In*: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer management in small animal practice**. Maryland Heights: Elsevier, 2010. cap. 11, p. 94-100.
- CULLEN, J. M. *et al.* An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. *In*: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4th. ed. Ames: Iowa State, 2002. cap. 1, p. 3-44.
- FARIA, R. M. D.; SILVA, R. O. P. Gamopatias monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, mar. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000100005>.
- FINORA, K. Common paraneoplastic syndromes. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p. 123-126, May 2003. DOI: <https://doi.org/10.1053/svms.2003.36629>.
- FOX, L. E. Hematology, Oncology, and Immunology: the paraneoplastic disorders. *In*: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. **Kirk's current Veterinary therapy XII: small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p. 435-570.
- GASCHEN, F. P.; TESKE, E. Paraneoplastic syndromes. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6th. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004. p. 789-795.
- GROTTO, H. Z. W. **Interpretação clínica do hemograma**. São Paulo: Atheneu, 2009.
- HARVEY, J. W. Evaluation of leucocytic disorders. *In*: **Veterinary Hematology: a diagnostic guide and color atlas**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012. p. 122-176.

- LASSEN, E. D. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. *In: THRALL, M. A. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: Roca, 2007. cap. 26, p. 376-387.
- LUCAS, S. R. R.; RODRIGUES, L. C. S. Síndromes paraneoplásicas. *In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. Tratado de Medicina Interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 507-515.
- MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. *In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap. 14, p. 238-249.
- MATHEW, D. G. *et al.* Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 14, n. 2, p. 41-74, July/Dec. 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-029X.72499>.
- MORRISON, W. B. **Lymphoma in dogs and cats**. Texas: Teton New Media, 2005.
- MORRISON, W. B. Paraneoplastic syndromes and the tumors that cause them. *In: Cancer in dogs and cats*. 2nd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002. cap. 52, p. 731-743.
- OGILVIE, G. K. Síndromes paraneoplásicas. *In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 1, cap. 97, p. 529-537.
- OLIVEIRA, A. I. A. **Linfoma canino e felino**: revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos. 2014. 72 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.
- OLIVEIRA, V. F. Síndromes paraneoplásicas em Oncologia Veterinária. *In: SEMINÁRIOS APLICADOS, 2010, Goiânia. Anais [...]*. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2010.
- PETTERINO, C. *et al.* Paraneoplastic leukocytosis in a dog with a renal carcinoma. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 40, n. 1, p. 89-94, Feb. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2011.00296.x>.
- RIBEIRO, R. C. S. Linfoma canino: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, Recife, v. 9, n. 1-4, p. 10-19, 2015.
- SILVA, M. C. L.; SEQUEIRA, J. L. Linfoma canino: revisão de literatura com ênfase no linfoma difuso de grandes células B. *Veterinária e Zootecnia*, v. 23, n. 4, p. 561-576, dez. 2016.
- STOKOL, S. Essencial thrombocythemia and reative thrombocytosis. *In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. Schalm's Veterinary Hematology*. 6th. ed. Philadelphia: Blacwell Publishing, 2010. p. 605-611.
- THRALL, M. A. Classificação e diagnóstico de anemia. *In: Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: Roca, 2007.
- VALERIANO, K. C. *et al.* Enucleação decorrente de linfoma ocular em cão: relato de caso. *Eventos Científicos da Fundação Educacional de Ituverava*, v. 1, n. 1, p. 148, 2016.
- WELTAN, S. M. **A retrospective study of the causes of moderate to severe leukocytosis in dogs**. 2007. Degree MMedVet (KDK), Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria, Pretoria, 2007.
- WITHROW, S. J. **Small animal Clinical Oncology**. 4th. ed. Missouri: Saunders, 2007. p. XV-XVII.

Recebido: 6 de setembro de 2023. Aprovado: 4 de dezembro de 2023.