

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS

Autora: Laura Silveira Botelho

PORTO ALEGRE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS

LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Clínica Médica de Felinos Domésticos.
Orientadora: Dr^a Fernanda V. Amorim da Costa
Co-orientadora: Msc. Elissandra da Silveira

PORTO ALEGRE

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Botelho, Laura Silveira
Linfoma alimentar em gatos / Laura Silveira
Botelho. -- 2019.
39 f.
Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da Costa.

Coorientadora: Elissandra da Silveira.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, curso de especialização em Clínica
Médica de Felinos Domésticos, Porto Alegre, BR-RS,
2019.

1. Linfoma alimentar. 2. Linfoma. 3. Neoplasia. 4.
Quimioterapia. 5. Felinos. I. Costa, Fernanda Vieira
Amorim da, orient. II. Silveira, Elissandra da,
coorient. III. Título.

Laura Silveira Botelho

Linfoma alimentar em gatos

Aprovado em: 03 de Agosto de 2019

APROVADO POR:



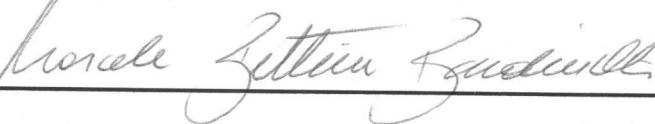
Prof. Dr.ª Fernanda Vieira Amorim da Costa

Orientador e Presidente da Comissão



Prof. Dr. Cristiano Gomes

Membro da Comissão



Dr.ª Marcele Bettim Bandinelli

Membro da Comissão

RESUMO

O linfoma alimentar é a neoplasia intestinal que mais acomete os felinos domésticos. Afeta, na sua maioria, gatos idosos e negativos para infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) quando realizado teste de detecção de antígeno viral. Não há predileção sexual ou racial. Alguns fatores de risco estão associados com maior ocorrência da doença, como a doença inflamatória intestinal, exposição ambiental à fumaça de tabaco e infecção por bactérias do gênero *Helicobacter* spp. Gatos acometidos pela doença apresentam sinais clínicos gastrointestinais crônicos, como vômitos esporádicos, emagrecimento progressivo, diarreia e anorexia, comuns a outras enfermidades e cabe ao médico veterinário solicitar exames complementares a fim de excluir outros diagnósticos diferenciais. O linfoma alimentar é classificado histologicamente em baixo, intermediário ou alto grau e linfoma de grandes células granulares de acordo com *National Cancer Institute Working Formulation*. Além disso, atualmente os linfomas são classificados pelo sistema REAL/WHO, que se baseia em critérios morfológicos, imunofenotípicos e clínicos. Existe uma variação grande entre as classificações de linfoma em relação à apresentação, tratamento e prognóstico da neoplasia, sendo importante o diagnóstico correto da doença através de laparotomia exploratória. A quimioterapia é o tratamento de escolha para o linfoma alimentar, com protocolos diferentes de acordo com o grau do tumor. Conclui-se que o linfoma alimentar é uma importante afecção na medicina felina e deve ser um diagnóstico diferencial em gatos idosos com sinais gastrointestinais. O padrão ouro para diagnóstico da afecção é a biópsia por laparotomia exploratória de intestino em três segmentos, fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos. Com relação à terapêutica, para linfoma de baixo grau, a associação de clorambucil e prednisolona se mostra eficaz e com um prognóstico favorável; enquanto, para as demais classificações de linfoma, o protocolo CHOP é a primeira escolha, com um prognóstico reservado. O suporte ao paciente em quimioterapia é importante para melhor qualidade de vida. Devido ao aumento no número de casos relatados e a importância atual do linfoma alimentar na rotina de atendimentos na medicina felina, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura abrangendo a etiologia e epidemiologia, fatores de risco para o desenvolvimento da afecção, forma de classificação, métodos diagnósticos e tratamento, trazendo uma atualização sobre os principais aspectos da doença.

Palavras-chave: neoplasia intestinal, felinos, quimioterapia.

Abstract

Alimentary lymphoma is the intestinal neoplasm that most affects domestic cats. It affects mostly elderly and negative for feline leukemia virus (FeLV) infection cats when the viral antigen test is performed. There is no sexual or racial predilection. Some risk factors are associated with higher disease occurrence, such as inflammatory bowel disease, environmental exposure to tobacco smoke and infections with bacteria of the genus *Helicobacter* spp. Cats affected with the disease show chronic gastrointestinal clinical signs, like sporadic vomiting, progressive weight loss, diarrhea, and anorexia, common to other diseases and it is up to the veterinarian to request exams in order to exclude differential diagnoses. Alimentary lymphoma is histologically classified in low, intermediate or high grade and large granular cell lymphoma according to the *National Cancer Institute Working Formulation*. Besides, currently lymphomas are classified by the REAL/WHO, based on morphological, immunophenotype and clinical criteria. There is great variation among the lymphoma classifications regarding presentation, treatment and prognosis, with the correct disease diagnosis through exploratory laparotomy. Chemotherapy is the treatment of choice for alimentary lymphoma, with different protocols according to tumor grade. Due to the current importance of feline lymphoma in the routine care of feline medicine, the goal of this paper was to perform a literature review including etiology and epidemiology, risk factor for disease development, classification forms, diagnostic methods and treatment, bringing an update on the main aspects of the disease. It is possible to conclude that the gold standard to diagnose the disease is the exploratory laparotomy biopsy of three intestinal segments, liver, pancreas and mesenteric lymphonodes. Regarding the therapeutics to low grade lymphoma, the chlorambucil and prednisolone association proves effective and with a favorable prognosis; while to the other lymphoma classifications, the CHOP protocol is the first choice, with a reserved prognosis. Supporting the patient that is in chemotherapy is important to provide a better life quality.

Key-words: neoplasia, intestinal, feline, chemotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Imagem ultrassonográfica de segmento intestinal em gato. A – Imagem longitudinal do duodeno com espessamento de parede (0,37 cm). B – Linfonodo mesentérico aumentado (1,4 x 0,6 cm). Fonte: Agüero et al. (2018). 18
- Figura 2** - A - Amostra para biópsia coletada por enterotomia através de incisão no aspecto antimesentérico do intestino; B – Lesão tumoral perfurada em intestino delgado em gato com linfoma intestinal. Fonte: Agüero et al (2018). 22
- Figura 3** - Algoritmo diagnóstico para diferenciação entre linfoma alimentar e DII de amostras colhidas cirurgicamente. Fonte: Adaptado de Kiupel et al (2010). 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento do linfoma alimentar em gatos	25
Tabela 2 - Quimioterapia com um protocolo CHOP para gatos com linfoma de grau intermediário/alto.	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD	Clusters of Differentiation
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
Fpli	Lipase pancreática específica felina
IV	Intravenosa
Kg	Quilograma
LABG	Linfoma Alimentar de Baixo Grau
LAGI	Linfoma Alimentar de Grau Intermediário
LAAG	Linfoma Alimentar de Alto Grau
LGCG	Linfoma de Grandes Células Granulares
Mg	Miligrama
mg/kg	Miligramas por quilograma
mg/m ²	Miligramas por metro quadrado
µl	Micro litro
NCIWF	<i>National Cancer Institute Working Formulation</i>
NK	<i>Natural Killers</i>
PCR	Reação em cadeia de polimerase
REAL/WHO	<i>Revised European-American Lymphoma/ World Health Organization</i>
SC	Subcutâneo
TGI	Trato Gastrointestinal
UI	Unidades Internacionais
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	9
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1	Etiologia e epidemiologia do linfoma alimentar em gatos	10
2.2	Classificação do linfoma alimentar em gatos.....	12
2.2.1	Classificação anatômica.....	13
2.2.3	Classificação imunofenotípica.....	14
2.3	Manifestações clínicas	14
2.4	Avaliação laboratorial na rotina clínica	15
2.5	Diagnóstico de linfoma alimentar em gatos	16
2.5.1	Radiografia.....	17
2.5.2	Ultrassonografia abdominal.....	17
2.5.3	Citologia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom.....	19
2.5.4	Endoscopia.....	20
2.5.5	Laparotomia e laparoscopia	21
2.5.6	Histopatologia.....	22
2.5.7	Imuno-histoquímica	23
2.5.8	Reação em cadeia da polimerase (PCR) e citometria de fluxo	24
2.6	Estadiamento	25
2.7	Tratamento.....	25
2.7.1	Quimioterapia	26
2.7.1.1	Linfoma alimentar de baixo grau	26
2.7.1.2	Linfoma alimentar de grau intermediário/alto	27
2.7.1.3	Linfoma de grandes células granulares.....	29
2.7.2	Radioterapia	29
2.7.3	Cirurgia	29
2.7.4	Suporte	30
2.8	Prognóstico.....	31
3.	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

O linfoma alimentar é a neoplasia intestinal mais frequente em gatos (LOUWERENS et al., 2005; RISSETTO et al., 2010; BARRS & BEATTY, 2012a; RUSSEL et al., 2012). Afeta geralmente gatos idosos, e, alguns fatores de risco parecem estar associados a maior ocorrência da doença, como a inflamação crônica, exposição ambiental à fumaça de tabaco e a infecção por *Helicobacter* spp. (BERTONE et al., 2002; RICHTER, 2003; LOUWERENS et al., 2005; BRIDGEFORD et al., 2008; BRISCOE et al., 2011).

O linfoma alimentar apresenta menor associação com infecção pelos retrovírus felinos, em comparação a outras classificações anatômicas (VAIL et al., 1998). Porém, a presença de material genético do vírus da leucemia felina (FeLV) é frequentemente detectada por reação em cadeia da polimerase (*Polymerase chain reaction* – PCR) em amostras de linfoma alimentar de gatos nos quais o antígeno não foi identificado, indicando que a integração do pró-vírus ao genoma do gato pode ser suficiente para indução do linfoma (WEISS et al., 2010).

Na rotina clínica, gatos idosos acometidos pela neoplasia demonstram sinais clínicos crônicos, como vômitos esporádicos, emagrecimento progressivo, diarreia e anorexia (NORSWORTHY et al., 2015). Como esses sinais clínicos são comuns a várias doenças em felinos, o linfoma alimentar deve ser um diagnóstico diferencial quando esses sinais forem relatados (RICHTER, 2003). Estudos tem mostrado um aumento na ocorrência dessa doença em gatos (LOUWERENS et al., 2005; RISSETTO et al., 2010), sendo assim, é importante que o clínico fique atento a este diagnóstico diferencial quando atender um felino apresentando os sinais clínicos citados.

Dada a importância atual do linfoma alimentar na rotina de atendimentos de felinos, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura abrangendo a etiologia e epidemiologia, fatores de risco para o desenvolvimento da afecção, forma de classificação, métodos diagnósticos e tratamento, trazendo uma atualização sobre os principais aspectos da doença.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Etiologia e epidemiologia do linfoma alimentar em gatos

Linfoma é a neoplasia mais comum em felinos, originária do tecido linfoide e pode acometer qualquer órgão, responsável por 1/3 das neoplasias que acometem esta espécie (SCHMIDT, 2018). O linfoma felino é classificado anatomicamente em quatro formas: multicêntrica, mediastínico, alimentar e extranodal (COUTO, 2015).

O linfoma alimentar é a neoplasia intestinal de maior ocorrência em gatos e, também, a forma mais comum de apresentação de linfomas em gatos nos países desenvolvidos, com exceção de animais positivos para infecção por FeLV, nos quais o linfoma mediastínico é a forma mais comum (VAIL et al., 1998; LOUWERENS et al., 2005; RISSETTO et al., 2010; BARRS & BEATTY, 2012a; RUSSEL et al., 2012).

Porém, no Brasil, o linfoma mediastínico associado ao FeLV ainda é muito frequente, e apresentou uma alta prevalência no sul do país em gatos avaliados no período entre 2013 e 2016 (COSTA et al., 2018). De 53 gatos com linfoma avaliados em outro estudo realizado no Brasil, 56,6% foram positivos para o FeLV, demonstrando que a doença é uma afecção ainda comum devido ao seu baixo controle, e com uma associação a linfomas maior do que em outros países, que representam 9% a 14,5% dos casos (de ALMEIDA et al., 2012; CHINO et al., 2013; COLLETTE et al., 2016; CRISTO et al., 2019).

O aumento da ocorrência de linfoma alimentar como origem de neoplasia intestinal em gatos foi relatado. Em um trabalho envolvendo 1.129 neoplasias intestinais felinas avaliadas histologicamente, a maior parte dos diagnósticos (55%) correspondeu a linfoma, enquanto 32% a adenocarcinomas e 4% a mastocitomas (RISSETTO et al., 2010).

Algumas hipóteses podem justificar essa maior incidência, principalmente em países desenvolvidos, como o decréscimo no número de gatos que morrem ainda jovens em virtude de linfomas induzidos por FeLV e através da implementação de programas de controle do vírus, que incluíram o teste e vacinação de felinos. Isso pode ter propiciado que gatos não portadores do vírus tivessem uma expectativa de vida maior, desenvolvendo afecções compatíveis com pacientes de idade mais avançada, como o linfoma alimentar. Outro ponto que chama a atenção, juntamente com o aumento de casos da doença, é que técnicas diagnósticas mais precisas estão acessíveis atualmente, resultando em maior reconhecimento da neoplasia (LOUWERENS et al., 2005; RISSETTO et al., 2010).

Fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma alimentar incluem principalmente

a idade, afetando na maioria gatos mais velhos, acima dos sete anos de idade. Foi demonstrado alta ocorrência de linfomas mediastinais em gatos jovens da raça Siamês e outras raças orientais, sugerindo uma influência genética no desencadeamento da neoplasia. No entanto, não parece haver predisposição racial para o desenvolvimento do linfoma alimentar (LOUWERENS et al., 2005; MILNER et al., 2005; KISELOW et al., 2008; LINGARD et al., 2009; RISSETTO et al., 2010; BARRIGA, 2013).

O FeLV é um retrovírus oncogênico, aumentando em 60 vezes o risco do gato infectado em desenvolver linfomas (SHELTON et al., 1990). No entanto, este vírus apresenta uma associação significativamente maior com linfoma mediastínico, em comparação ao linfoma alimentar (MAHONY et al., 1995; VAIL et al., 1998; STÜTZER et al., 2011).

Wang et al (2001) realizou uma pesquisa com o pró-vírus do FeLV, através de PCR e imuno-histoquímica, em catorze amostras de tecido de linfoma felino, e observou um resultado negativo em todas as avaliações, sugerindo que este retrovírus não participava na indução das neoplasias naquela população. Stützer et al (2011) não encontrou o pró-vírus do FeLV por PCR em nenhuma das amostras de sangue, tecido neoplásico ou medula óssea de 55 gatos negativos para o antígeno e que apresentavam linfoma.

Algumas hipóteses poderiam justificar esse fato. O FeLV ainda seria responsável pela neoplasia, porém sequências do genoma sofreram mutações ou não estão presentes, logo, não foram detectadas por PCR. Outra explicação para a não detecção do pró-vírus do FeLV nas amostras de tecido tumoral seria de que o vírus induz o desenvolvimento do tumor através de uma célula clone, mas sem que seu genoma esteja persistentemente integrado no da célula neoplásica, sendo, dessa maneira, eliminado do tumor. Por último, a terceira hipótese é de que linfomas em gatos negativos para a detecção do antígeno do FeLV sejam causados por outros mecanismos, sem relação com o vírus (STÜTZER et al., 2011).

Em contrapartida, Jackson et al (1993) demonstrou que até 63% de gatos com linfoma alimentar avaliados apresentaram sequências de ácido nucleico do vírus da leucemia felina, quando analisadas com PCR, um método mais sensível para detecção viral, enquanto, apenas 38% dos gatos são positivos na avaliação imuno-histoquímica. O estudo de Gabor et al (2006) também demonstrou a presença de sequências genéticas do FeLV detectadas por PCR em amostras de tecido de linfoma alimentar em 10 dos 47 gatos avaliados. A integração do pró-vírus pode ocorrer em infecções regressivas, demonstrando o potencial do FeLV em contribuir na ocorrência de linfomas em gatos negativos na detecção do antígeno (GABOR et al., 2006; BEATTY, 2014).

A infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) também demonstrou ter, em

menor grau, relação com o desenvolvimento de neoplasias linfoides, com pesquisas demonstrando um risco cinco vezes maior em gatos portadores (SHELTON et al., 1990).

Em um estudo retrospectivo realizado no Brasil, no qual 40 felinos com linfoma alimentar foram avaliados, cinco animais foram positivos para FIV (14,28%), possivelmente pelo papel indireto desse vírus no desenvolvimento de linfomas (BARRIGA, 2013).

Infecções por bactérias do gênero *Helicobacter* spp. podem ter um papel no desenvolvimento de linfomas gástricos em gatos, sendo descrita a presença dessas bactérias nas amostras analisadas (BRIDGEFORD et al., 2008). Em humanos, o papel dessas bactérias como causa no desenvolvimento dessas neoplasias foi demonstrado, porém na espécie felina, mais estudos ainda são necessários para investigar essa associação (HSU et al., 2007).

Cita-se ainda como um possível fator de risco para o desenvolvimento de linfoma em gatos a exposição ambiental à fumaça de tabaco, através da inalação e ingestão oral de partículas depositadas nos pelos durante a auto lambedura realizada diariamente por eles (BERTONE et al., 2002).

A inflamação crônica do intestino associada à doença inflamatória intestinal (DII) foi apontada como possível precedente do linfoma alimentar (MAHONY et al., 1995; CARRERAS et al., 2003; LOUWERENS et al., 2005; BRISCOE et al., 2011). Briscoe et al. (2011) encontrou lesões inflamatórias crônicas em outros locais do trato gastrointestinal (TGI) em 41% dos gatos avaliados com linfoma alimentar, sugerindo uma relação entre esses achados. Na medicina humana, a doença celíaca, que promove uma reação inflamatória principalmente no intestino delgado, está ligada diretamente ao desenvolvimento de linfomas de células T (GREEN & CELLIER, 2007). Dessa mesma forma, a dieta e as alergias alimentares podem também ser precursores de inflamação e, posteriormente, do linfoma alimentar, porém, ainda faltam evidências diretas dessa associação (LOUWERENS et al., 2005).

2.2 Classificação do linfoma alimentar em gatos

O linfoma felino pode ser classificado quanto à anatomia, histologia, e, através da imunofenotipagem (BARRS & BEATTY, 2012a). Para que se possa diferenciar entre os tipos de linfoma, além de outras causas de doença crônica do intestino delgado, o diagnóstico apropriado se faz necessário, para que se estabeleça o tratamento mais indicado (NORSWORTHY et al., 2015).

2.2.1 Classificação anatômica

Anatomicamente, podemos classificar os linfomas como multicêntrico, alimentar, mediastínico e extranodal (COUTO, 2015). O linfoma alimentar afeta mais comumente o jejuno e o íleo, no entanto, pode acometer outros órgãos abdominais, como estômago, fígado, pâncreas, além de linfonodos mesentéricos (EVANS et al., 2006; LINGARD et al., 2009; BRISCOE et al., 2011).

2.2.2 Classificação histológica

A classificação histológica do linfoma alimentar é realizada de acordo com a morfologia celular, taxa de mitose e progressão natural. Dessa forma, é dividido em linfoma alimentar de baixo grau (LABG), linfocítico ou de células pequenas; linfoma alimentar de grau intermediário (LAGI), com características mistas; e, linfoma alimentar de alto grau (LAAG), linfoblástico, imunoblástico ou de células grandes. Uma forma menos comumente diagnosticada é o linfoma de grandes células granulares (LGCG), sendo um subgrupo distinto. Essa classificação histológica provém de diretrizes utilizadas em medicina humana para a classificação de linfomas de 1982, propostas pelo *National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF)* (GABOR et al., 1999; VALLI et al., 2000; BRISCOE et al., 2011; BARRS & BEATTY, 2012a).

A classificação histológica é importante pois esses linfomas têm apresentações distintas, sendo possível separá-los em três grupos conforme suas características clínicas e de comportamento biológico. O LABG em um primeiro grupo, o LAGI e LAAG em um segundo grupo, com características semelhantes entre ambos, e o LGCG em um terceiro, pela sua maior agressividade (VALLI et al., 2000). Essa caracterização é determinante no tratamento que será utilizado, assim como no prognóstico individual de cada paciente (BARRS & BEATTY, 2012a).

Estudos relatam o aumento na ocorrência de casos de LABG na clínica de felinos (RUSSEL et al., 2012; PAULIN et al., 2018). Diversos trabalhos demonstram maior incidência de LABG entre os gatos avaliados (VALLI et al., 2000; POHLMAN et al., 2009; CHINO et al., 2013; SATO et al., 2014; NORSWORTHY et al., 2015; MARSILIO et al., 2019), demonstrando a importância dessa apresentação da neoplasia.

2.2.3 Classificação imunofenotípica

Outra classificação de linfomas, também oriundo da medicina humana, é o *Revised European-American Lymphoma (1994)/ World Health Organization (2001) (REAL/WHO)*, que promove uma extensa subdivisão da doença. Esse sistema utiliza morfologia, imunofenótipo, características moleculares e apresentação clínica para realizar o diagnóstico da neoplasia. Atualmente, essa deve ser a classificação utilizada por patologistas veterinários para classificar o linfoma em todos os seus aspectos (BARRS & BEATTY, 2012^a; VALLI et al., 2017).

Na mucosa do intestino delgado, linfócitos estão presentes na lâmina própria e na camada intraepitelial, aos quais são referidos como tecido linfoide associado à mucosa. O linfoma ocorre em linfócitos dessa região, podendo ser de células T, B, ou *Natural Killers (NK)*. As neoplasias de linfócitos T são classificadas também como linfoma de células T associado à enteropatia (LCTAE) tipo I ou II. O linfoma em mucosa de células T corresponde a LCTAE do tipo II, enquanto que linfomas transmurais de linfócitos T de grandes células são análogos a LCTAE do tipo I (VALLI et al., 2017).

O linfoma entérico de células T foi descrito frequentemente como o linfoma de maior ocorrência em gatos, predominando em intestino delgado (LINGARD et al., 2009; KIUPEL et al., 2010; MOORE et al., 2012; BARRIGA, 2013; WOLFESBERGER et al., 2017, book). O linfoma alimentar de células B predominou em estômago e intestino grosso (POHLMAN et al., 2009; MOORE et al., 2012; VALLI et al., 2017).

Não foi observada diferença entre sobrevivência de gatos com linfoma de linfócitos B ou T (SATO et al., 2014; WOLFESBERGER et al., 2017), no entanto, Moore et al (2012) demonstrou linfomas de mucosa de células T de células pequenas a intermediárias possuem um período médio de sobrevivência longo. No estudo de Vail et al (1998), o imunofenótipo não apresentou relação com a resposta ao protocolo quimioterápico.

2.3 Manifestações clínicas

Sinais clínicos frequentes no linfoma alimentar, independentemente do grau, incluem vômitos crônicos, perda de peso, anorexia, letargia e diarreia (RICHTER, 2003; EVANS et al., 2006; KISELOW et al., 2008; NORSWORTHY et al., 2015). Polifagia e polidipsia eventualmente podem ser observadas (CARRERAS et al., 2003; LINGARD et al., 2009). É comum que os tutores aceitem estes sintomas como algo rotineiro, o que torna importante uma

anamnese detalhada e específica, envolvendo todo o histórico do paciente (NORSWORTHY et al., 2013).

O linfoma gastrointestinal deve ser um diagnóstico diferencial sempre que um gato idoso apresentar sinais clínicos compatíveis (RICHTER, 2003). Em um estudo que avaliou 300 gatos com sinais clínicos de doença crônica de intestino delgado, e que apresentaram espessamento de intestino delgado evidenciado por meio de ultrassonografia, foram diagnosticados 124 gatos com linfoma alimentar (NORSWORTHY et al., 2015).

Em linfomas de baixo grau, pode-se detectar, durante a palpação abdominal, espessamento difuso de alças intestinais em uma parte dos gatos afetados (CARRERAS et al., 2003; LINGARD et al., 2009; BARRS & BEATTY, 2012a), enquanto que, na maioria dos casos de linfoma alimentar de médio ou alto grau, uma massa abdominal é palpável (BARRS & BEATTY, 2012a). A massa abdominal palpável pode corresponder a linfadenomegalia mesentérica ou a massas intestinais focais ou multifocais (MAHONY et al., 1995; KRICK et al., 2008; LINGARD et al., 2009). Obstrução intestinal, perfuração intestinal ou intussuscepção são complicações graves que podem ocorrer em virtude da redução do lúmen intestinal e presença de massa obstrutiva (CARRERAS et al., 2003; BURKITT et al., 2009; AGUERO et al., 2018).

2.4 Avaliação laboratorial na rotina clínica

A análise laboratorial completa do paciente é importante, pois permite a avaliação da saúde do paciente e complementa a busca por causas primárias, ou até mesmo secundárias, em gatos com sinais crônicos de perda de peso, vômito, e/ou diarreia. Essa investigação deve incluir exames hematológicos e de urina, como hemograma completo, bioquímicos, T4 total sérico, cobalamina e folato séricos, sorologia para FIV e FeLV, lipase pancreática felina (fPLI) e urinálise (BARRS & BEATTY, 2012a).

A avaliação laboratorial completa do paciente felino é importante tanto para o diagnóstico, como para escolha do tratamento para o gato com linfoma alimentar, pois é extremamente útil em fornecer informações relevantes sobre a saúde do animal, segurança durante anestesia, medicações que podem ser utilizadas, necessidade de tratamento de suporte e protocolos de monitoração, já que os animais que são mais afetados pela doença são idosos e podem possuir outras comorbidades (NORSWORTHY et al., 2013).

Os gatos com linfoma alimentar podem apresentar anemia arregenerativa leve a

moderada, em virtude da doença crônica, infecção pelo FeLV ou perda de sangue pelo trato gastrointestinal. A anemia pode ainda ser proveniente da infiltração neoplásica pelo linfoma na medula óssea, contudo, é menos comum. Neutrofilia foi também um achado relatado em alguns animais com linfoma alimentar (CARRERAS et al., 2003; LINGARD et al., 2009). No trabalho de Norsworthy et al (2015) não houveram padrões de exames hematológicos identificáveis em 300 gatos com doença crônica de intestino delgado que pudessem auxiliar no diagnóstico.

A hipoalbuminemia também pode estar presente, provavelmente pela perda gastrointestinal (MAHONY et al., 1995; CARRERAS et al., 2003; RICHTER, 2003). A hipoalbuminemia foi um achado comum em gatos com LGCG (KRICK et al., 2008), e em 75% de gatos com linfoma alimentar avaliados (GABOR et al., 2000) Contudo, em um estudo que avaliou 17 gatos com LABG, o valor sérico de albumina de todos os pacientes estava dentro dos valores de referência para a espécie. A hipótese para esse achado é de que a integridade da parede intestinal seja mantida no LABG por um período mais prolongado, sendo afetada somente em estágios mais terminais (LINGARD et al., 2009).

A concentração de cobalamina e folato séricos deve ser avaliada, visto que reflete uma má absorção entérica, sendo comum em doenças graves do intestino delgado (STEINER, 2014). Alguns estudos (SIMPSON et al., 2001; KISELOW et al., 2008) demonstraram que essas concentrações baixas são comuns em gatos com linfoma alimentar, no entanto, outra pesquisa demonstrou uma ocorrência pouco frequente (NORSWORTHY et al., 2013). No geral, gatos com essas deficiências podem demonstrar sinais clínicos compatíveis com doença gastrointestinal (STEINER, 2014). Dessa maneira, é importante que se faça a suplementação em pacientes que necessitem, visando normalizar os índices séricos e a melhora dos sinais associados às baixas concentrações. Em conjunto, o tratamento adequado à doença primária, responsável pela má absorção entérica, deve ser realizado (RUAUX et al., 2005).

2.5 Diagnóstico de linfoma alimentar em gatos

Uma abordagem diagnóstica completa em um gato idoso que apresente sinais clínicos de doença crônica do TGI, incluindo perda de peso, vômito e/ou diarreia deve incluir testes diversos para que se possam descartar doenças primárias ou secundárias (BARRS & BEATTY, 2012a). Além da análise hematológica, exames de fezes visando descartar verminoses, além de infecções por *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Trichostrongylus axei*, *Isospora* spp., *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Clostridium* spp., são úteis em casos de diarreia.

Hipersensibilidade alimentar pode ser um diagnóstico diferencial relacionado a alguns sinais clínicos de doença do TGI, sendo indicada como triagem diagnóstica a troca da alimentação para dietas com proteína hidrolisada. Uma triagem terapêutica pode ser realizada, utilizando-se fembendazol (50 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, por 5 dias), anti-helmíntico de amplo espectro (BARRS & BEATTY, 2012a).

Em conjunto com essas abordagens iniciais, mais exames diagnósticos estão disponíveis. A ultrassonografia é uma ferramenta de triagem diagnóstica útil inicialmente para os pacientes idosos. Para diagnósticos definitivos, realizam-se exames como a citologia aspirativa, a colheita de material para biópsia via endoscopia, laparoscopia ou laparotomia, e, posterior análise histopatológica, imuno-histoquímica ou por PCR (KIUPEL et al., 2010; RUSSEL et al., 2012; NORSWORTHY et al., 2015).

2.5.1 Radiografia

Radiografias abdominais não são utilizadas rotineiramente em gatos com sinais clínicos de doença gastrointestinal, devido a pouca informação que podem fornecer (RICHTER, 2003). Radiografias torácicas devem ser realizadas para estadiamento do paciente felino oncológico, em três projeções, sendo elas ventrodorsal, lateral direita e esquerda (BILLER et al., 2016).

2.5.2 Ultrassonografia abdominal

A ultrassonografia abdominal é uma ferramenta útil na avaliação de pacientes com suspeita de linfoma alimentar. Através dela é possível avaliar a espessura da parede intestinal e suas camadas, além da motilidade de cada segmento do trato gastrointestinal. Os parâmetros para espessura de parede do TGI de felinos utilizados são 0,2 a 0,4 centímetros para o estômago, 0,22 cm duodeno, 0,22 cm jejuno, 0,28 cm íleo, e 0,15 cm ceco/cólon, e linfonodos mesentéricos variando de 0,4 a 0,6 cm (PENNINCK & D'ANJOU, 2015).

Os achados ultrassonográficos mais comuns em gatos com linfoma alimentar incluem espessamento transmural (Figura 1), ecogenicidade de parede intestinal reduzida associada com a perda difusa da evidenciação das camadas intestinais, motilidade local reduzida e linfadenomegalia regional, contudo, outros achados relevantes incluem a presença de massas intestinais e ascite (GROOTERS et al., 1994; PENNINCK et al., 1994). Gatos com linfoma alimentar de baixo grau podem apresentar preservação das camadas intestinais ao exame

ultrassonográfico, dificultando a distinção entre processos neoplásicos e inflamatórios (ZWINGENBERGER et al., 2010).

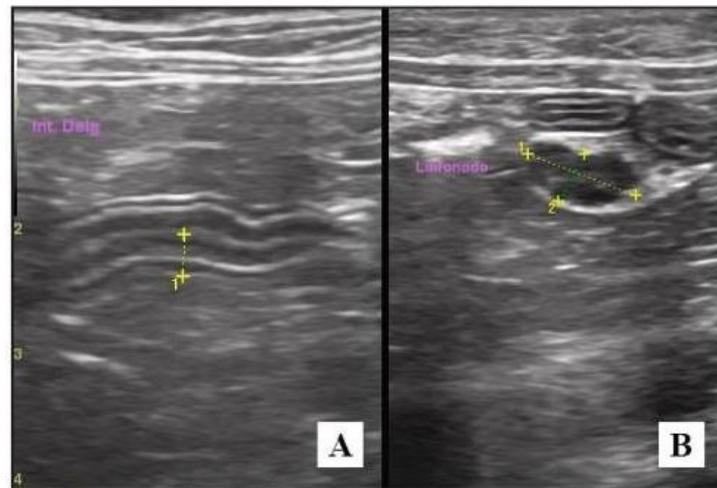


Figura 1 - Imagem ultrassonográfica de segmento intestinal em gato. A – Imagem longitudinal do duodeno com espessamento de parede (0,37 cm). B – Linfonodo mesentérico aumentado (1,4 x 0,6 cm). Fonte: Agüero et al. (2018).

Diversas pesquisas demonstram que pacientes com alterações ultrassonográficas evidentes na parede intestinal possuem alterações histológicas depois de realizada a biópsia (GROOTERS et al., 1994; PENNINCK et al., 1994; MAHONY et al., 1995; NORSWORTHY et al., 2015).

Em um estudo de Norsworthy et al (2015), a ultrassonografia abdominal não auxiliou na distinção de casos de linfoma alimentar e outras causas de enterite crônica, especialmente a DII. Evans et al (2006) também demonstrou que a ultrassonografia não auxiliou na diferenciação entre DII e linfoma alimentar, nem em estabelecer envolvimento de outros órgãos abdominais. No entanto, em gatos que apresentaram neoplasias formadoras de massa abdominal, a ultrassonografia se provou útil.

Em contrapartida, Agüero et al (2018) demonstrou que houve diferença estatística significativa ao se comparar espessamento intestinal em jejuno e duodeno de pacientes com linfoma alimentar e DII. Neste estudo, foram considerados como valores normais de espessura de parede de estômago $\leq 0,22$ cm, $\leq 0,28$ cm em duodeno e jejuno, $\leq 0,32$ cm em íleo, e $\leq 0,17$ cm em cólon. Os gatos que foram diagnosticados histologicamente com linfoma alimentar apresentaram uma parede média de duodeno/jejuno de 0,564 cm, enquanto pacientes com DII apresentaram uma média de 0,462 cm.

Gatos com LABG podem não apresentar espessamento de parede intestinal ao exame ultrassonográfico. Nestes casos, não é possível descartar esse diagnóstico em gatos com sinais clínicos compatíveis, sendo indicados métodos diagnósticos complementares, como a biópsia intestinal (BARRS & BEATTY, 2012a).

Outras neoplasias gastrointestinais consideradas diagnósticos diferenciais no paciente felino com sinais clínicos de doença intestinal crônica são mastocitomas e adenocarcinomas (RISSETTO et al., 2010). No entanto, essas neoplasias são descritas com características ultrassonográficas distintas do linfoma alimentar. Mastocitomas frequentemente se apresentam como massas focais assimétricas hipoecogênicas (PENNINCK & D'ANJOU, 2015), enquanto adenocarcinomas se apresentam como massas assimétricas circunferenciais com perda das camadas intestinais e ecogenicidade heterogênea, com invasão transmural (RIVERS et al., 1997).

O exame ultrassonográfico auxilia também na avaliação da progressão ou regressão do linfoma alimentar, conforme o paciente está sendo tratado, pois é um exame prático, não invasivo, rápido e de fácil repetição durante o acompanhamento clínico. Alguns pontos negativos desse exame incluem a limitação de visualização pela presença de gás no lúmen dos órgãos gastrointestinais. Adicionalmente, existe a dificuldade em avaliar todo o intestino delgado (GROOTERS et al., 1994).

2.5.3 Citologia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom

É possível realizar a citologia de linfonodos mesentéricos aumentados, porém, essa avaliação, como mostrou Lingard et al (2009), não foi efetiva em estabelecer o diagnóstico de LABG, pois foi sugestiva de hiperplasia linfoide benigna nos gatos submetidos a ela, que tiveram diagnóstico histológico confirmado de linfoma alimentar de baixo grau posteriormente. Pode-se concluir que a citologia não é um bom recurso diagnóstico na suspeita de LABG, pela dificuldade em diferenciar características morfológicas de linfócitos neoplásicos bem diferenciados de processos benignos (LINGARD et al., 2009; BARRS & BEATTY, 2012b). Em alguns casos de LAGIE LAAG, a citologia de massas ou linfonodos regionais pode auxiliar no diagnóstico (RUSSEL et al., 2012). Através da citologia, nesses casos, é possível distinguir morfológicamente infiltrados neoplásicos e linfócitos não neoplásicos (BARRS & BEATTY, 2012b).

A citologia é essencial na diferenciação de LCGC das outras formas de linfoma alimentar. Nos casos de LCGC, a citologia caracteristicamente mostra linfócitos com grânulos

intracitoplasmáticos (KRICK et al., 2008). O diagnóstico histopatológico dificulta a observação dos grânulos, devido a coloração com hematoxilina e eosina usados. Para a identificação do grânulo característico é necessário a utilização de colorações do tipo Romanowsky, como feito na citologia (ROCCABIANCA et al., 2006; BARRS & BEATTY, 2012b).

2.5.4 Endoscopia

A endoscopia é uma técnica diagnóstica bem estabelecida que possui vários benefícios. Permite a avaliação não invasiva da mucosa do TGI, possibilitando a colheita de amostras de tecido para exames complementares, facilitando o diagnóstico de diversas doenças gastrointestinais (JERGENS et al., 2016).

Uma desvantagem da endoscopia, que se aplica ao diagnóstico do linfoma alimentar em gatos, é que somente é possível realizar rotineiramente a biópsia da mucosa e submucosa gástrica, duodenal ou do cólon (EVANS et al., 2006; JERGENS et al., 2016). No estudo de Moore et al (2012) foram avaliadas amostras de 120 gatos coletadas através de biópsia cirúrgica (47), biópsia endoscópica (35) e necropsia (38). Com amostras colhidas por endoscopia do duodeno, foi possível diagnosticar com sucesso casos de linfoma alimentar utilizando imunohistoquímica e PCR. Porém, este trabalho mostrou que a maior incidência do linfoma alimentar foi no jejuno, diagnosticado através dos outros métodos, logo, a endoscopia não seria capaz de fornecer esse diagnóstico.

Evans et al. (2006) demonstrou que biópsias gástricas por endoscopia foram úteis no diagnóstico de linfoma gástrico, porém não foram adequadas quando colhidas de outros locais do intestino delgado na diferenciação de DII e linfoma, em concordância com Kiupel et al. (2010), que evidenciou que amostras resgatadas por laparotomia foram superiores a biópsias endoscópicas também nesse aspecto.

O estudo de Evans et al (2006) comparou amostras gástricas e intestinais colhidas por endoscopia e por laparotomia ou laparoscopia em 22 gatos e avaliadas por histopatologia. Desses gatos, 10 foram diagnosticados com linfoma alimentar através de biópsia cirúrgica abrangendo todas as camadas intestinais, porém, através da biópsia endoscópica, somente três desses pacientes tiveram diagnóstico confirmado de linfoma, outros três diagnósticos sugestivos, mas inconclusivos de linfoma, e quatro foram diagnosticados incorretamente com DII.

Norsworthy et al (2015) cita a limitação de alcance anatômico da endoscopia como fator preponderante na escolha do método diagnóstico nos casos suspeitos de doença crônica

do intestino delgado, elegendo a biópsia por laparotomia como primeira opção.

2.5.5 Laparotomia e laparoscopia

Um grande número de gatos com sinais clínicos de doença crônica do intestino delgado e alterações ultrassonográficas de espessamento de parede intestinal apresentou alterações histológicas, quando submetidos a biópsias por laparotomia. A realização de biópsias, abrangendo todas as camadas intestinais e posterior avaliação histológica, permitiu a diferenciação entre linfoma intestinal e enterite crônica. Essa diferenciação não foi possível apenas com método ultrassonográfico aliado a alterações clínicas e em exames laboratoriais segundo Norsworthy et al (2015) e também demonstrado por Evans et al (2006).

Deve-se obter amostras que incluam todas as camadas intestinais para biópsia e avaliação histopatológica para que se possa definir um diagnóstico definitivo. A laparotomia permite a visualização dos órgãos abdominais e colheita de amostra de diversos pontos. A laparoscopia pode ser uma alternativa menos invasiva à laparotomia (EVANS et al., 2006).

A técnica de obtenção de amostras por laparotomia (Figura 2), descrita por Norsworthy et al (2015), inclui a inspeção de todo o intestino delgado, colheita de três ou mais pontos, em porções aparentemente espessadas, no aspecto antimesentérico do intestino, utilizando um *punch* de 6,0 mm ou realizando uma incisão em forma de cunha. Durante o procedimento, amostras do fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos também são colhidas, mesmo que não apresentem lesões macroscópicas. Quando não há áreas espessadas evidentes na laparotomia, deve-se coletar amostras que sejam em locais de fácil acesso cirúrgico, incluindo os locais de maior ocorrência do linfoma alimentar como jejuno, íleo, fígado, pâncreas, e linfonodos mesentéricos (EVANS et al., 2006; LINGARD et al., 2009; BRISCOE et al., 2011; NORSWORTHY et al., 2013).



Figura 2 - A - Amostra para biópsia coletada por enterotomia através de incisão no aspecto antimesentérico do intestino; B – Lesão tumoral perfurada em intestino delgado em gato com linfoma intestinal. Fonte: Aguero et al (2018).

Pouca ou nenhuma complicação pós-operatória na laparotomia foram relatadas, mostrando que com os devidos cuidados pré e trans-operatórios, é possível submeter pacientes, cuja maioria já é idoso, a métodos diagnósticos mais invasivos (NORSWORTHY et al., 2015; AGUERO et al., 2018).

2.5.6 Histopatologia

A avaliação histológica das amostras de biópsia intestinal é essencial para que se possa diagnosticar corretamente a maior parte dos linfomas alimentares, especialmente o de baixo grau, com a exceção das massas intestinais, na qual a citologia aspirativa pode ser conclusiva (BARRS & BEATTY, 2012b).

Linfomas de grau intermediário a alto propiciam mais facilmente o diagnóstico histológico, do que linfomas de baixo grau. Isso ocorre pela dificuldade em se distinguir morfológicamente os infiltrados de pequenos linfócitos neoplásicos dos linfócitos infiltrados encontrados em gatos com DII, além da existência de falta de um consenso entre os patologistas. Dessa maneira, em casos de suspeita de LABG, mais técnicas são necessárias, em conjunto com a histopatologia, para um diagnóstico definitivo (KIUPEL et al., 2010; BARRS & BEATTY, 2012b).

Parâmetros morfológicos significativos que se destacam para o diagnóstico de linfoma alimentar de baixo grau incluem infiltração no epitélio dos vilos e/ou criptas formando placas além da lamina própria, uma população de células linfóides pequenas e monomórficas, infiltração intravascular linfocítica, extensão do infiltrado linfocitário em camadas profundas da mucosa e, em lesões avançadas, envolvimento de linfonodos mesentéricos associados (VALLI et al., 2000; KIUPEL et al., 2010; MOORE et al., 2012). Linfomas transmuralis de células T ou de células B, que invadem significativamente as camadas submucosas e musculares geralmente são diagnosticados somente com avaliação histopatológica e imuno-histoquímica para definição do tipo de célula envolvida, sem a necessidade de análise molecular de clonalidade (MOORE et al., 2012).

Sugere-se que para uma correta diferenciação entre DII e linfoma alimentar, as técnicas diagnósticas devem ser associadas, utilizando parâmetros morfológicos, somados a imuno-histoquímica e técnicas de clonalidade (KIUPEL et al., 2010). Dessa maneira, haveria

um menor número de diagnósticos incorretos dessas doenças (MOORE et al., 2012). Um algoritmo (Figura 3) foi proposto para diagnóstico de biópsias de intestino delgado de gatos com sinais clínicos gastrointestinais crônicos utilizando um passo-a-passo com as técnicas disponíveis (KIUPEL et al., 2010).

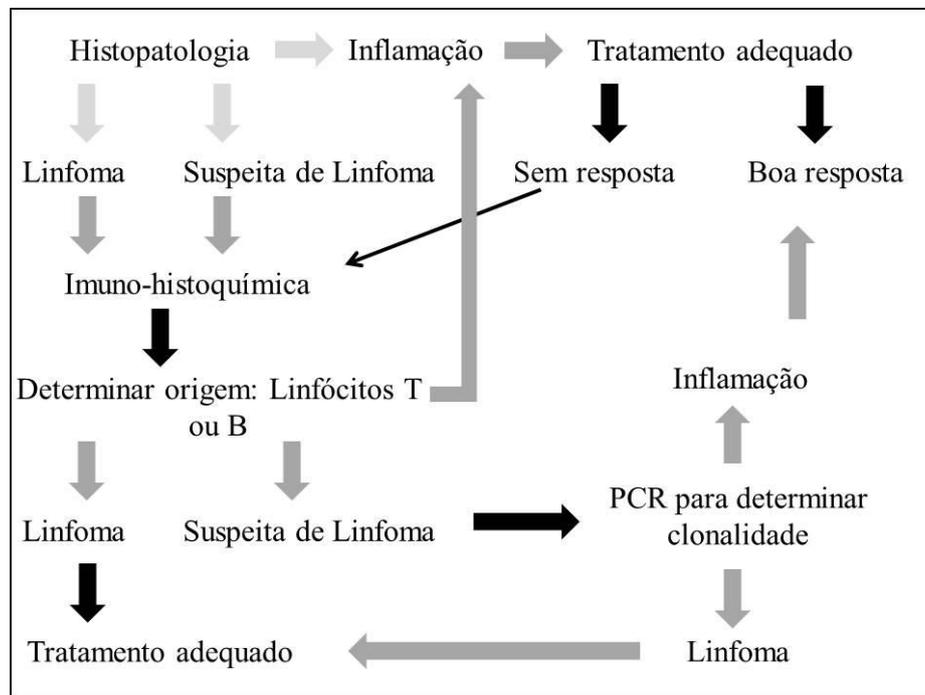


Figura 3 - Algoritmo diagnóstico para diferenciação entre linfoma alimentar e DII de amostras colhidas cirurgicamente. Fonte: Adaptado de Kiupel et al (2010).

2.5.7 Imuno-histoquímica

A técnica de imuno-histoquímica é utilizada rotineiramente no diagnóstico de neoplasias, em conjunto com a histopatologia, auxiliando na diferenciação de lesões inflamatórias. A imuno-histoquímica determina qual população de linfócitos está presente na amostra de tecido avaliada. Uma população mista de linfócitos T e B é indicativa de lesão inflamatória, enquanto que uma população que consiste basicamente em um tipo de linfócito é compatível com linfoma alimentar (MARSILIO et al., 2019).

Na imuno-histoquímica, os antígenos são reconhecidos por anticorpos específicos. A ligação antígeno-anticorpo produz uma reação colorida, que pode ser visualizada. Anticorpos específicos se ligam aos antígenos de superfícies expressos pelos linfócitos, chamados de *Clusters of Differentiation* (CD). O anticorpo anti CD3 reconhece linfócitos T, pois estes expressam CD3 na sua superfície, e o anticorpo anti CD79a é utilizado para imunofenotipagem

de linfócitos B, sendo esses considerados os marcadores de primeira escolha para imunofenotipagem de linfomas (VALLI et al., 2017). No estudo de Gabor et al (1999), todos os linfomas de células T foram identificados com anticorpos anti CD3, contudo, para a identificação de linfoma de células B, em alguns casos foi necessário, além do anticorpo anti CD79a, o CD79b.

Pesquisa realizada por Gabor et al (1999) detectou 5% de casos nos quais não se identificou nem linfócitos T ou B. Através da morfologia, a hipótese do estudo é de que essas células seriam NK e haveria necessidade de mais anticorpos para que se determinasse um imunofenótipo nesses casos. No entanto, mais de 95% dos linfomas em animais são de células B ou T (VALLI et al., 2017).

2.5.8 Reação em cadeia da polimerase (PCR) e citometria de fluxo

Na inflamação, ocorre a expansão clonal fisiológica de vários linfócitos, gerando uma população policlonal com uma diversidade de rearranjos antígeno-receptor. Já no linfoma, a população é monoclonal ou oligoclonal, pois deriva de um ou poucos linfócitos, que mostram o mesmo rearranjo de antígeno-receptor (KELLER et al., 2016).

A avaliação da população de linfócitos T ou B clonais ou policlonais, ocorre através da PCR, analisando a diversidade de rearranjos antígeno-receptor dos linfócitos. Dessa maneira, essa técnica consegue auxiliar na diferenciação de lesões inflamatórias e neoplásicas. A PCR não é a primeira escolha no diagnóstico de neoplasias, pois a clonalidade nem sempre é específica de malignidade e não substitui a imuno-histoquímica na definição da linhagem de célula envolvida, pois reações cruzadas podem ocorrer (BARRS & BEATTY, 2012b; KELLER et al., 2016).

A citometria de fluxo é uma técnica que também avalia a população de células, identificando a ocorrência de células clonais ou uma proliferação heterogênea, distinguindo linfócitos T ou B utilizando anticorpos. Essa técnica não pode ser realizada em amostras armazenadas em formol, sendo utilizada em amostras colhidas por aspiração com agulha fina, o que limita seu uso a algumas situações (COMAZZI & GELAIN, 2011).

Histopatologia e imuno-histoquímica permanecem como métodos diagnósticos primários já que, em muitos casos, serão suficientes em proporcionar a classificação do linfoma e seu imunofenótipo. Quando ainda restam dúvidas em relação ao diagnóstico após essas análises, a técnica de PCR pode ser usada auxiliando na detecção de clonalidade de linfócitos B ou T. Através dessa abordagem sistemática, o diagnóstico e a classificação do linfoma tendem

a ser mais precisos (KIUPEL et al., 2010).

2.6 Estadiamento

Após a realização do diagnóstico de linfoma alimentar, o estadiamento do paciente deve ser feito, determinando-se a extensão da doença no seu local primário, e a presença ou ausência de metástases regionais ou distantes. Essa etapa é importante, pois através dela é possível definir qual modalidade terapêutica instituir, quais as expectativas em relação à terapia utilizada e o comportamento individual de cada classe de linfoma alimentar. Devem fazer parte do estadiamento uma análise laboratorial completa, radiografias torácicas em três projeções e avaliação abdominal ultrassonográfica (BILLER et al., 2016). Um sistema de estadiamento para felinos com linfoma, adaptado ao linfoma alimentar pode ser usado (Tabela 1).

Tabela 1 - Estadiamento do linfoma alimentar em gatos

Estágio	Extensão da doença
1	Localizado em uma área anatômica somente
2	Tumor gastrointestinal primário passível de ressecção cirúrgica, com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos associados
3	Tumor gastrointestinal primário difuso não passível de ressecção cirúrgica
4	Estágios 1, 2 ou 3, com envolvimento de baço e/ou fígado
5	Estágios 1, 2, 3, ou 4, com envolvimento inicial do sistema nervoso central e/ou medula óssea

Fonte: Vail, 2007.

2.7 Tratamento

O tratamento de escolha para o linfoma alimentar felino é a quimioterapia, com variações de combinação farmacológica, taxas de resposta e duração do tempo de remissão de acordo com o grau do linfoma (WILSON, 2008; WILLIAMS et al., 2010). A combinação de quimioterapia com radioterapia se mostrou benéfica em alguns casos relatados, já que o tecido linfopoiético é sensível à radiação (PARSHLEY et al., 2010; WILLIAMS et al., 2010). A ressecção intestinal é indicada quando ocorrem processos obstrutivos ou perfuração (RICHTER, 2003; BURKITT et al., 2009).

2.7.1 Quimioterapia

Em geral, gatos toleram bem o tratamento quimioterápico, mantendo uma boa qualidade de vida durante a terapia (MALIK et al., 2001). O protocolo quimioterápico a ser escolhido varia de acordo com o grau de linfoma diagnosticado, já que apresentam características clínicas distintas (WILSON, 2008).

2.7.1.1 Linfoma alimentar de baixo grau

Quando o diagnóstico de linfoma alimentar de baixo grau é feito no paciente felino, a terapia de escolha é a quimioterapia, utilizando como primeira opção a associação de clorambucil e prednisolona, que se mostrou como uma opção eficaz na maior parte dos casos (KISELOW et al., 2008; WILSON, 2008; LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010).

A dose de clorambucil varia de acordo com alguns estudos, podendo ser utilizado 20 mg/m², por via oral, administrado a cada duas semanas; ou 15 mg/m², por via oral, a cada 24 horas por 4 dias consecutivos e repetido a cada 3 semanas. Ambas as doses se demonstraram eficazes no tratamento da doença, produzindo poucos efeitos colaterais (WILSON, 2008; LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010). O glicocorticoide de escolha, em geral, é a prednisolona, apesar de haver variação em alguns estudos no tipo, dose e frequência da medicação. A dose de prednisolona pode variar entre 1 a 2 mg/kg, via oral, uma vez ao dia, no início da tratamento, sendo gradativamente reduzida, até alcançar a menor dose de 1 mg/kg, por via oral, a cada 48 horas, até que o gato atinja remissão ou progressão da doença (STEIN et al., 2010; BARRS & BEATTY, 2012b).

O paciente que recebe essa quimioterapia deve ser monitorado através de exames de sangue, incluindo hemograma completo e bioquímica sérica. Os exames devem ser realizados antes de iniciar a terapia, e semanalmente durante as primeiras doses de clorambucil, monitorando possíveis efeitos adversos. Caso não haja nenhuma intercorrência nas análises laboratoriais, elas podem ser realizadas somente antes de cada administração (WILSON, 2008).

Os efeitos adversos são incomuns (LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010; POPE et al., 2015), porém, o uso de agentes alquilantes, como o clorambucil, pode causar danos permanentes às células da medula óssea (WILSON, 2008). Efeitos adversos raros demonstrados foram neutropenia e trombocitopenia, por mielossupressão, sinais clínicos gastrointestinais leves e hepatotoxicidade (LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010; POPE et al., 2015). No estudo de Pope et al. (2015), os pacientes que demonstraram hepatotoxicidade, tiveram o quadro

clínico normalizado com a descontinuação do clorambucil.

Uma flutuação de valores de neutrófilos e plaquetas pode ocorrer durante o tratamento. Quando há queda nesses valores, e não ocorre normalização, o protocolo deve ser alterado. Pode ocorrer ainda, a queda temporária nos valores de plaquetas e neutrófilos, com uma recuperação logo após, sendo necessário somente adiar o protocolo. A quimioterapia deve ser suspensa quando a neutropenia e a trombocitopenia forem persistentes no paciente (WILSON, 2008).

O linfoma alimentar de baixo grau possui um bom prognóstico em gatos tratados com a associação de clorambucil e glicocorticoides, com diversos estudos mostrando longos períodos variados de remissão, inclusive de até três anos (WILSON, 2008; LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010; POPE et al., 2015).

Pacientes que não respondem a esse protocolo ou apresentam recidiva, podem se beneficiar com protocolos de resgate utilizando alguns fármacos. Ciclofosfamida, doxorrubicina, protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e lomustina podem ser opções nesses casos (OBERTHALER et al., 2009; STEIN et al., 2010; DUTELLE et al., 2012; POPE et al., 2015). A lomustina apresentou resposta aceitável como protocolo de resgate em pacientes com LABG, avaliada pelo período desde o início do protocolo até a progressão da doença, com uma média de 169 dias. No entanto, ainda são necessários mais estudos a respeito do uso desse agente em gatos (DUTELLE, et al., 2012).

2.7.1.2 Linfoma alimentar de grau intermediário/alto

A quimioterapia para os linfomas de grau intermediário ou alto deve ser mais agressiva, devido à natureza dessas neoplasias. O protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona) (Tabela 2) deve ser a primeira opção (WILSON, 2008).

Protocolos que incluem a doxorrubicina aumentam a média de sobrevida (VAIL et al., 1998). Na pesquisa de Mahony et al (1995), gatos com LAAG tratados com protocolo COP, sem adição da doxorrubicina, tiveram um tempo de vida médio de 50 dias. O LAAG apresenta, em geral, uma resposta inferior à quimioterapia, quando comparado ao LABG, e, conseqüentemente, um menor tempo médio de sobrevida após o diagnóstico (MAHONY et al., 1998; RICHTER, 2003; VAIL et al., 1998).

Outro protocolo existente que também combina quimioterápicos é o da Universidade de Wisconsin-Madison. Consiste no uso de vincristina, L-asparaginase, prednisona,

ciclofosfamida, doxorubicina, clorambucil e metotrexato para o tratamento de linfomas em gatos (MILNER et al., 2005). Gatos com linfoma alimentar de grau intermediário e alto tratados com esse protocolo tiveram também, em geral, um prognóstico ruim. Além disso, gatos com linfoma alimentar tiveram uma menor taxa de remissão completa quando comparados com outras formas de linfoma (COLLETTE et al., 2015). Há necessidade de mais estudos avaliando esse protocolo em gatos com linfoma alimentar (MILNER et al., 2005).

Tabela 2 - Quimioterapia com um protocolo CHOP para gatos com linfoma de grau intermediário/alto.

Semana	Fármaco, dosagem e via de administração
1	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² , IV; L-asparaginase 400 UI, SC; Prednisolona 2 mg/kg, VO;
2	Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV; Prednisolona 2 mg/kg, VO;
3	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV; Prednisolona 1 mg/kg, VO;
4	Doxorubicina 25 mg/m ² , IV; Prednisolona 1 mg/kg, VO †;
6	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV;
7	Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV;
8	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV;
9	Doxorubicina 25 mg/m ² , IV;
11	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV;
13	Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV;
15	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV;
17	Doxorubicina 25 mg/m ² , IV;
19	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV;
21	Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV;
23	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² IV;
25¶	Doxorubicina 25 mg/m ² , IV;

*Um hemograma completo deve ser realizado antes de cada quimioterapia. Se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 1500 células/μl, deve-se aguardar 5 a 7 dias, repetir a análise, e realizar a terapia caso a contagem esteja maior que 1500 células/μl. †Prednisolona deve seguir com uma dosagem de 1 mg/kg, por via oral, a cada 48 horas, a partir desse ciclo. ¶Se o paciente estiver em remissão completa, deve-se suspender a terapia, e reavaliá-lo mensalmente. Fonte: Vail, 2007.

2.7.1.3 Linfoma de grandes células granulares

O LGCG, neoplasia agressiva, é pouco responsivo a protocolos quimioterápicos estabelecidos, com um tempo de remissão completa de 17 dias e parcial de 42 dias (ROCCABIANCA et al., 2006; KRICK et al., 2008). No estudo de Krick et al (2008), vinte e quatro gatos foram submetidos a protocolos COP e CHOP, obtendo uma resposta de 30% (uma remissão completa, e seis remissões parciais), com média de tempo de sobrevivência de 45 dias.

2.7.2 Radioterapia

A radioterapia é uma opção terapêutica para o tratamento de neoplasias superficiais e seu uso tem sido avaliado em casos de linfoma alimentar (PARSHLEY et al., 2010; WILLIAMS et al., 2010). Williams et al (2010) demonstrou que a radioterapia da cavidade abdominal foi bem tolerada pelos pacientes e apresentou um bom resultado. Neste estudo, oito gatos com LAGI e LAAG foram submetidos inicialmente a um protocolo CHOP, e quando demonstraram remissão do linfoma, receberam a terapia com radiação em todo o abdômen. Do total de oito gatos, cinco apresentaram remissão completa e estavam vivos ao fim do tratamento, com duração da resposta e tempo de sobrevivência variando de 266 a 1332 dias.

Dessa maneira, a radioterapia mostra-se como uma terapia promissora, no entanto, mais estudos precisam ser realizados para o seu uso nos protocolos de linfoma alimentar em gatos.

2.7.3 Cirurgia

O papel da cirurgia em casos de linfoma ainda não foi demonstrado, pois faltam estudos comparando grupos com tratamento quimioterápico somente, com grupos submetidos à ressecção cirúrgica e quimioterapia adjuvante (GOULDIN et al., 2015). Gouldin et al (2015) sugeriu uma maior sobrevida em gatos com LAGI e LAAG submetidos a excisão cirúrgica da massa neoplásica, sem evidências de doença difusa em TGI, associada à quimioterapia.

O procedimento cirúrgico é sempre indicado em casos de obstrução devido à massa neoplásica, perfuração ou intussuscepção intestinal (RICHTER, 2003; BURKITT et al., 2009).

2.7.4 Suporte

Pode ser necessário um tratamento de suporte para os gatos que apresentam sinais clínicos de maneira aguda, direcionado à sintomatologia que o felino apresenta. O tratamento pode incluir desde fluidoterapia, transfusão sanguínea, medicações antieméticas, estimulantes de apetite e protetores gástricos, e sonda para nutrição enteral, dependendo do quadro clínico que o paciente apresente no momento do atendimento (BARRS & BEATTY, 2012b).

Krick et al (2008) demonstrou que gatos com linfoma podem perder peso durante a quimioterapia, sendo esse um fator que afeta negativamente a sobrevivência desses animais. Dessa maneira, cuidados de suporte e nutricionais são importantes na qualidade e longevidade dos pacientes com linfoma alimentar.

Devido ao papel importante da vitamina B12 na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e no metabolismo de aminoácidos, além de causar sinais gastrointestinais quando em níveis baixos, é importante que esta seja suplementada nos pacientes que apresentam níveis séricos abaixo do valor de referência. São necessários mais estudos sobre a dosagem correta a ser utilizada em gatos, mas, atualmente, a recomendação é 0,25 mg/gato, por via parenteral, a cada sete dias, por seis semanas e, após, uma aplicação a cada 30 dias (STEINER, 2014).

Ruaux et al (2005) demonstrou que essa dose foi adequada em normalizar os níveis de cobalamina em gatos diagnosticados com hipocobalinemia. A concentração de cobalamina deve ser avaliada em um mês após início da suplementação, verificando a taxa de resposta (STEINER, 2014).

Não existem estudos avaliando protocolos de analgesia em pacientes com linfoma alimentar felino. Pacientes oncológicos em medicina humana são acometidos tanto por dores agudas quanto crônicas, sendo essas as principais queixas em pacientes diagnosticados com linfoma gastrointestinal. Assim, parece razoável que os pacientes veterinários sofram da mesma maneira e necessitem de atenção do clínico nesse aspecto para que tenham qualidade de vida. Para que se obtenha um manejo da dor relacionada a neoplasias, o controle da doença através de tratamento adequado é importante (YIN, et al., 2007; LOONEY, 2010; GHIMIRE, et al., 2011).

O cuidado com o bem-estar e as necessidades do paciente oncológico também deve fazer parte do controle da dor, adaptando o ambiente conforme requerido. A associação de modalidades terapêuticas com não terapêuticas, como acupuntura, trazem melhores resultados no controle da dor (YIN, et al., 2007; LOONEY, 2010; GHIMIRE, et al., 2011). Opioides são utilizados frequentemente em medicina humana para pacientes com dor crônica, e seu uso em

medicina veterinária, especialmente em pacientes oncológicos, deve ser considerado (EPSTEIN et al., 2015). Outros fármacos que podem ser utilizados para analgesia em gatos incluem gabapentina e amantadina (ROBERTSON, 2008).

2.8 Prognóstico

Existem algumas variáveis que afetam o prognóstico do linfoma alimentar. Vários trabalhos científicos demonstram que o grau do linfoma é um fator prognóstico significativo. O linfoma alimentar de baixo grau apresenta melhor resposta ao tratamento, maior período de remissão e tempo de sobrevivência maior, em comparação aos outros graus de linfoma (KISELOW et al. 2008; LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010). No estudo de Sato et al. (2014), gatos com linfoma de alto grau tiveram um período de sobrevivência médio consideravelmente menor (86 dias) em relação à gatos com linfoma de baixo grau (315 dias).

A resposta inicial positiva à quimioterapia é um fator prognóstico que indica uma boa evolução do tratamento de linfoma alimentar em um gato (MALIK et al., 2001; LINGARD et al., 2009). Apesar do caráter óbvio dessa afirmação, é importante para o clínico saber como a resposta terapêutica afetará sua evolução e também a fim de relatar ao tutor do paciente quais expectativas podem ser adotadas pra o seu animal (RICHTER, 2003).

3. CONCLUSÃO

O linfoma alimentar é uma das neoplasias de maior ocorrência em pacientes idosos na medicina felina, mas sua real prevalência no Brasil ainda é incerta, devido à escassez de dados. Os gatos com a doença apresentam sinais clínicos inespecíficos e, por isso, é de extrema importância que exames complementares sejam realizados, sendo a biópsia cirúrgica o padrão ouro para diagnóstico do linfoma alimentar, com exceção do linfoma de grandes células granulares, no qual a citologia é o método preferível. O diagnóstico precoce, aliado a modalidades terapêuticas, corroboram para a melhoria da qualidade de vida e sobrevida desses pacientes, que pode ser longa.

REFERÊNCIAS

AGUERO, C.; CARVALHO, S. C.; SOUZA, H. J. M.; JESUS, A. C.; FERREIRA, A. M. R. Clinical, Ultrasonographic and Histopathological Findings of Gastrointestinal Disorders in Cats. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, p. 1- 6, 2018.

BARRIGA, V. M. Avaliação citológica, histológica e imuno-histoquímica do linfoma alimentar em felinos domésticos. 2013. 87 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v.14, n. 3, p. 182-190, 2012a.

BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v.14, n. 3, p. 191-201, 2012b.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**; v. 201, n. 2, p. 174-180, 2014.

BERTONE, E. R.; SNYDER, L. A.; MOORE, A. S. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. **American Journal of Epidemiology**; v. 156, n. 3, p. 268-273, 2002.

BILLER, B.; BERG, J.; GARRETT, L.; RUSLANDER, D.; WEARING, R.; ABBOTT, B.; PATEL, M.; SMITH, D.; Bryan, C. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.52, n.4, p.181-204, 2016.

BRIDGEFORD, E.C.; MARINI, R.P.; FENG, Y.; PARRY, N.M.A.; RICKMAN, B.; FOX, J.G. Gastric Helicobacters pecies as a cause of feline gastric lymphoma: a viable hypothesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**; v. 123, n. 1-2, p. 106-113, 2008.

BRISCOE, K. A.; KROCKENBERGER, M.; BEATTY, J. A.; CROWLEY, A.; DENNIS, M. M.; CANFIELD, P. J.; DHAND, N.; LINGARD, A. E.; BARRS, V. R. Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of 53 Cases of Feline Lymphoplasmacytic Enteritis and Low-Grade Alimentary Lymphoma. **Journal of Comparative Pathology**; v. 145, n. 2-3, p. 187-198, 2011.

BURKITT, J. M.; DROBATZ, K. J.; SAUNDERS, H. M.; WASHABAU, R. J. Signalment, history, and outcome of cats with gastrointestinal tract intussusception: 20 cases (1986–2000). **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 234, n. 6, p. 771-776, 2009.

CARRERAS, J. K.; GOLDSCHMIDT, M.; LAMB, M.; MCLEAR, R. C.; DROBATZ, K. J.; SORENMO, K. U. Feline Epitheliotropic Intestinal Malignant Lymphoma: 10 Cases (1997–2000). **Journal of Veterinary Internal Medicine**; v. 17, p. 326-331, 2003.

CHINO, J.; FUJINO, Y.; KOBAYASHI, T.; KARIYA, K.; GOTO-KOSHINO, Y.; OHNO, K.; NAKAYAMA, H.; TSUJIMOTO, H. Cytomorphological and Immunological Classification of

Feline Lymphomas: Clinicopathological Features of 76 Cases. **Journal of Veterinary Medical Science**; v. 75, n. 6. P. 701-707, 2013.

COLLETTE, S.A.; ALLSTADT, S.D.; CHON, E.M.; VERNAU, W.; SMITH, A.N.; GARRETT, L.D.; CHOY, K.; REBHUN, R.B.; RODRIGUEZ JR, C.O.; SKORUPSKI, K.A. Treatment of feline intermediate to high grade lymphoma with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012). **Veterinary and Comparative Oncology**; v. 14, p. 136-146, 2016.

COMAZZI, S.; GELAIN, M. E. Use of flow cytometric immunophenotyping to refine the cytological diagnosis of canine lymphoma. **The Veterinary Journal**; v. 188, n.2, p. 149-155, 2011.

COSTA, F.V.A.; VIDOR, S.B.; SCHAEFER, G.C.; DUDA, N.C.B.; FETT, R.; DA SILVEIRA, E. Clinical profile of cats with lymphoma in southern Brazil and its association with feline leukemia virus infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 20, p. 55-60, 2018.

COUTO, C.G. Linfoma. *In*: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015 cap. 77, p. 1160-1174.

CRISTO, T.G.; BIEZUS, G.; NORONHA, L.F.; PEREIRA, L.H.H.S.; WITHOEFT, J.A.; FURLAN, L.V.; COSTA, L.S.; TRAVERSO, S.D.; CASAGRANDE, R.A. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**; v. 166, p. 20-28, 2019.

DE ALMEIDA, N. R.; DANELLI, M.G.M.; DA SILVA, L.H.P.; HAGIWARA, M.K.; MAZUR, C. Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 14, n. 8, p. 583-586, 2012.

DUTELLE, A. L.; BULMAN-FLEMING, J. C.; LEWIS, C. A.; ROSENBERG, M. P.; Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 14, n. 10, p. 694-700, 2012.

EPSTEIN, M.E.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M.C.; ROBERTSON, S.A.; SIMPSON, W. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 17, n. 3. p. 251-272, 2015.

EVANS, S. E.;BONCZYNSKI, J. J.;BROUSSARD, J.D.; HAN, E.; BAER, K. E.Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 229, n. 9, p. 1447-1450, 2006.

GABOR, L. J.; MALIK, R.; CANFIELD, P.J. Immunophenotypic and histological characterization of 109 cases of feline lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**; v. 77, n. 7, p. 436-441, 1999.

GABOR, L.J.; CANFIELD, P.J.; MALIK, R. Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**; v. 78, n. 7, p. 456-461, 2000.

GABOR, L.J.; JACKSON, M.L.; TRASK, B.; MALIK, R.; CANFIELD, P.J. Feline leukaemia virus status of Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**; v. 79, n. 7, p. 476-481, 2006.

GHIMIRE, P.; WU, G.Y.; ZHU, L. Primary Gastrointestinal lymphoma. **World Journal of Gastroenterology**; v. 17, n. 6, p. 697-707, 2011.

GOULDIN, E. D.; MULLIN, C.; MORGES, M.; MEHLER, S. J.; DE LORIMIER, L. P.; OAKLEY, C.; RISBON, R.; MAY, L.; KAHN, S. A.; CLIFFORD, C. Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. **Veterinary and Comparative Oncology**; v. 15, n. 2, p. 1-8, 2015.

GREEN, P. H. R.; CELLIER, C. Celiac Disease. **The New England Journal of Medicine**; v. 357, p. 17, p. 1-3, 2007.

GROOTERS, A. M.; BILLER, D. S.; WARD, H.; MIYABAYASHI, T.; COUTO, G. Ultrasonographic Appearance of Feline Alimentary Lymphoma. **Veterinary Radiology & Ultrasound**; v. 35, n. 6, p. 468-472, 1994.

HSU, P. I.; LAI, K. H.; HSU, P. N.; LO, G. H.; YU, H. C.; CHEN, W. C.; TSAY, F. W.; LIN, H. C.; TSENG, H. H.; GER, L. P.; CHEN, H. C. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy. **American Journal of Gastroenterology**; v. 102, n. 4, p. 725-730, 2007.

JACKSON, M. L.; HAINES, D. M.; MERIC, S.M.; MISRA, V. Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. **Canadian Journal of Veterinary Research**; v. 57, n. 4, p. 269-276, 1993.

JERGENS, A. E.; WILLARD, M.D.; ALLENSPACH, K. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. **The Veterinary Journal**; v. 214, p. 50-60, 2016.

KELLER, S. M.; VERNAU, W.; MOORE, P. F. Clonality testing in veterinary medicine: a review with diagnostic guidelines. **Veterinary Pathology**; v. 53, n. 4, p. 711-725, 2016.

KISELOW, M. A.; RASSNICK, K. M.; MCDONOUGH, S. P.; GOLDSTEIN, R. E.; SIMPSON, K. W.; WEINKLE, T. K.; ERB, H. N. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 232, n. 3, p. 405-410, 2008.

KIUPEL, M.; SMEDLEY, R. C.; PFENT, C.; XIE, Y.; XUE, Y.; WISE, A. G.; DEVAUL, J. M.; MAES, R. K. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. **Veterinary Pathology**; v. 48, n. 1, p. 212-222, 2010.

KRICK, E. L.; LITTLE, L.; PATEL, R.; SHOFER, F. S.; SORENMO, K.; CLIFFORD, C. A.; BAEZ, J. L. Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). **Veterinary and Comparative Oncology**; v. 6, n. 2, p. 102-110, 2008.

LEVY, J.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFFMANN-LEHMANN, R.; LITTLE, S.; SUNDAHL, E.; THAYER, V. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 10, n. 3, p. 300-316, 2008.

LINGARD, A. E.; BRISCOE, K.; BEATTY, J. A.; MOORE, A. S.; CROWLEY, A. M.; KROCKENBERGER, M.; CHURCHER, R. K.; CANFIELD, P. J.; BARRS, V. R. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 11, n. 8, p. 692-700, 2009.

LOONEY, A. Oncology Pain in Veterinary Patients. **Topics in Companion Animal Medicine Journal**; v. 25, n. 1, p. 32-44, 2010.

LOUWERENS, M.; LONDON, C.A.; PEDERSEN, N.C.; LYONS, L.A. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; v. 19, p. 329-335, 2005.

MAHONY, O. M.; MOORE, A. S.; COTTER, S. M.; ENGLER, S. J.; BROWN, D.; PENNINCK, D. G. Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 207, n. 12, p. 1593-1598, 1995.

MALIK, R.; GABOR, L. J.; FOSTER, S. F.; MCCORKELL, B. E.; CANFIELD, P. J. Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**; v. 79, n. 12, p. 808-817, 2001.

MARSILIO, S.; ACKERMANN, M. R.; LIDBURY, J. A.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Results of histopathology, immunohistochemistry, and molecular clonality testing of small intestinal biopsy specimens from clinically healthy client-owned cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; p. 1-8, 2019;

MILNER, R. J.; PEYTON, J.; COOKE, K.; FOX, L. E.; GALLAGHER, A.; GORDON, P.; HESTER, J. Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 227, n. 7, p. 129-133, 2005.

MOORE, P. F.; RODRIGUEZ-BERTOS, A.; KASS, P. H. Feline Gastrointestinal Lymphoma: Mucosal Architecture, Immunophenotype, and Molecular Clonality. **Veterinary Pathology**; v. 49, n. 4, p. 658-668, 2012.

NORSWORTHY, G. D.; ESTEP, J. S.; KIUPEL, M.; OLSON, J. C.; GASSLER, L. N. Diagnosis of chronic small bowel disease in cats: 100 cases (2008–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 243, n. 10, p. 1455-1461, 2013.

NORSWORTHY, G.D.; ESTEP, J. S.; HOLLINGER, C.; STEINER, J. M.; LAVALLEE, J. O.; GASSLER, L. N.; RESTINE, L. M.; KIUPEL, M. Prevalence and underlying causes of histologic abnormalities in cats suspected to have chronic small bowel disease: 300 cases (2008–2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v. 247, n. 6, p. 629-635, 2015.

- OBERTHALER, K. T.; MAULDIN, E.; MCMANUS, P. M.; SHOFER, F. S.; SORENMO, K. U. Rescue therapy with doxorubicin-based chemotherapy for relapsing or refractory feline lymphoma: a retrospective study of 23 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 11, n. 4, p. 259-265, 2009.
- PARSHLEY, D. L.; LARUE, S. M.; KITCHELL, B.; HELLER, D.; DHALIWAL, R. S. Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: A retrospective study of 11 cats (2001-2008). **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 13, n. 2, p. 63-68, 2010.
- PAULIN, M.V.; COURONNÉ, L.; BEGUIN, J.; LE PODER, S.; DELVERDIER, M.; SEMIN, M.O.; BRUNEAU, J.; CERF-BENSUSSAN, N.; MALAMUT, G.; CELLIER, C.; BENCHEKROUN, G.; TIRET, L.; GERMAN, A.J.; HERMINE, O.; FREICHE, V. Feline low grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. **BMC Veterinary Research**; v. 14, n. 1, p. 1-19, 2018.
- PENNINCK, D. G.; MOORE, A. S.; TIDWELL, A. S.; MATZ, M. E.; FREDEN, G. O. Ultrasonography of Alimentary Lymphosarcoma in the Cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**; v. 35, n. 4, p. 299-304, 1994.
- PENNINCK, D.; D'ANJOU, M.A. Gastrointestinal Tract. *In*: PENNINCK, D.; D'ANJOU, M.A. **Atlas of Small Animal Ultrasonography**. 2. Ed. WileyBlackwell, 2015. p. 259-301.
- POHLMAN, L. M.; HIGGINBOTHAM, M. L.; WELLES, E. G.; JOHNSON, C. M. Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. **Veterinary Pathology**; v. 46, n. 2, p. 259-268, 2009.
- POPE, K. V.; TUN, A. E.; MCNEILL, C. J.; BROWN, D. C.; KRICK, E. L. Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000–2010). **Veterinary Medicine and Science**; v. 1, n. 2, p. 51-62, 2015.
- RICHTER, K. P. Feline gastrointestinal lymphoma. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**; v. 33, n. 5, p. 1083-1098, 2003.
- RISSETTO, K.; VILLAMIL, J.A.; SELTING, K.A.; TYLER, J.; HENRY, C.J. Recent Trends in Feline Intestinal Neoplasia: an Epidemiologic Study of 1,129 Cases in the Veterinary Medical Database from 1964 to 2004. **Journal of the American Animal Hospital Association**; v.47, n. 1, p. 28-36, 2010.
- RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; FEENEY, D. A.; JOHNSTON, G. R. Ultrasonographic features of intestinal adenocarcinoma in five cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**; v. 38, n. 4, p.300-306, 1997.
- ROBERTSON, S.A.; Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**; v. 38, n. 6. p. 1267-1290, 2008.
- ROCCABIANCA, P.; VERNAU, W.; CANIATTI, M.; MOORE, P. F. Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: Primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8aa phenotype. **Veterinary Pathology**; v. 43, n. 1, p. 15-28, 2006.

RUAUX, C.G.; STEINER, J.M.; WILLIAMS, D.A. Early Biochemical and Clinical Responses to Cobalamin Supplementation in Cats with Signs of Gastrointestinal Disease and Severe Hypocobalaminemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; v. 19, n. 2, p. 155-160, 2005.

RUSSELL, K.J.; BEATTY, J.A.; DHAND, N.; GUNEW, M.; LINGARD, A.E.; BARAL, R.M.; BARRS, V.R. Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 12, n.12, p. 910-912, 2012.

SATO, H.; FUJINO, Y.; CHINO, J.; TAKAHASHI, M.; FUKUSHIMA, K.; GOTO-KOSHINO, Y.; UCHIDA, K.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. Prognostic Analyses on Anatomical and Morphological Classification of Feline Lymphoma. **Journal of Veterinary Medical Science**; v. 76, n. 6, p. 807-811, 2014.

SCHMIDT, B. R. Lymphoma. *In*: NORSWORTHY, G. D. **The Feline Patient**. 5. ed. WileyBlackwell, 2018. cap 132.

SELLON, R.K.; HARTMANN, K. Feline Immunodeficiency Virus Infection. *In*: GREENE, C.E. **Infectious Diseases of the dog and cat**. 4. Ed. Elsevier Saunders, 2012. cap. 12.

SHELTON, G. H.; GRANT, C. K.; COTTER, S. M.; GARDNER, M. B.; HARDY JUNIOR, W. D.; DIGIACOMO, R. F. Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus Infections and Their Relationships to Lymphoid Malignancies in Cats: A Retrospective Study (1968-1988). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**; v. 3, n. 6, p. 623-630, 1990.

SIMPSON, K. W.; FYFE, J.; CORNETTA, A. SACHS, A. STRAUSS-AYALI, D.; LAMB, S. V.; REIMERS, T. J. Subnormal Concentrations of Serum Cobalamin (Vitamin B12) in Cats with Gastrointestinal Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; v. 15, p. 26-32, 2001.

STEIN, T. J.; PELLIN, M.; STEINBERG, H.; CHUN, R. Treatment of Feline Gastrointestinal Small-Cell Lymphoma With Chlorambucil and Glucocorticoids. **Journal of the American Animal Hospital Association**; v. 46, p. 413-417, 2010.

STEINER, J. M. Why measure Vitamin B12? **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings**, 2014. Disponível em: <<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7054721&pid=12886&>>. Acesso em: 03 maio 2019.

STÜTZER, B.; SIMON, K.; LUTZ, H.; MAJZOUB, M.; HERMANN, W.; HIRSCHBERGER, J.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. Incidence of persistente viraemia and latente feline leukaemia vírus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 13, n. 2, p. 81-87, 2011.

VAIL, D. M.; MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K.; VOLK, L. M. Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. **Journal of veterinary internal medicine /American College of Veterinary Internal Medicine**; v. 12, n. 5, p. 349-354, 1998.

VAIL, D. M. Feline Lymphoma and Leukemia. *In*: WITHROW, J. S.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**. 4. Ed. Saunders Elsevier, 2007, p. 733-749.

VALLI, V. E.; JACOBS, R. M.; NORRIS, A.; COUTO, C. G.; MORRISON, W. B.; MCCAWE, D.; COTTER, S.; OGILVIE, G.; MOORE, A. The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**; v. 12, p. 295-306, 2000.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. Tumors of the Hemolymphatic System. *In*: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5. Ed. John Wiley & Sons, 2017, p. 206-278.

WANG, J.; KYAW-TANNER, M.; LEE, C.; ROBINSON, W.F. Characterisation of lymphosarcomas in Australian cats using polymerase chain reaction and immunohistochemical examination. **Australian Veterinary Journal**; v. 79, n. 1, p. 41-46, 2001.

WEISS, A. T. A.; KLOPFLEISCH, R.; GRUBER, A. D. Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 12, n. 12, p. 929-935, 2010.

WILLIAMS, L. E.; PRUITT, A. F.; THRALL, D. E. Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma. **Veterinary Radiology and Ultrasound**; v. 51, n. 6, p. 681-687, 2010.

WILSON, H. M. Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. **Topics in Companion Animal Medicine**; v. 23, n. 4, p. 177-184, 2008.

WOLFESBERGER, B.; SKOR, O.; HAMMER, S. E.; FLICKINGER, I.; KLEITER, M.; RÜTGEN, B. C.; SCHWENDENWEIN, I.; TICHY, A.; HITTMAIR, K. M.; DEGASPERI, B.; FUCHS-BAUMGARTINGER, A. Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? **Journal of Feline Medicine and Surgery**; v. 19, n. 8, p. 897-906, 2017.

YIN, L.; CHEN, C.Q.; PENG, C.H.; CHEN, G.M.; ZHOU, H.J.; HAN, B.S.; LI, H.W. Primary Small-bowel Non-Hodgkin's Lymphoma: a Study of Clinical Features, Pathology, Management and Prognosis. **The Journal of International Medical Research**; v.35, n. 3, p. 406-415, 2007.

ZWINGENBERGER, A. L.; MARKS, S. L.; BAKER, T. W.; MOORE, P. F. Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; v.24, n. 2, p. 289-292, 2010.