

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

LINFOMA ALIMENTAR EM FELINOS  
REVISÃO DE LITERATURA

LUCIANA MOREIRA DO AMARAL ULIANA

Porto Alegre  
2021

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

LINFOMA ALIMENTAR EM FELINOS  
REVISÃO DE LITERATURA

Autora: Luciana Moreira do Amaral Uliana

Trabalho apresentado como requisito parcial para  
conclusão do curso de Especialização em Medicina de  
Felinos.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Gomes

Porto Alegre  
2021

## RESUMO

O linfoma ou linfossarcoma é considerado o tumor maligno mais comum dos felinos, representando um terço de todas as neoplasias malignas diagnosticadas na espécie. Afeta, na sua maioria, gatos idosos e negativos para infecção pelo vírus da leucemia felina. Não há predileção sexual ou racial. Os sinais clínicos apresentados são inespecíficos, sendo assim são importantes os exames complementares para diagnósticos diferenciais. 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. O prognóstico vai depender do momento em que a doença foi diagnosticada e o estado geral do paciente, bem como sua capacidade de resposta. O linfoma alimentar é a forma anatômica mais comum nessa espécie, seguido pelo mediastinal e o multicêntrico. O linfoma alimentar pode ser dividido, histopatologicamente, entre pequenas células, linfocítico, de baixo grau, bem diferenciado, ou de grandes células, linfoblástico, de alto grau. O linfoma de grande grânulos é um subtipo caracterizado pela presença de linfócitos T *natural killer*, que tem presença característica de grânulos intracitoplasmáticos. Os tipos de linfomas alimentares são neoplasias distintas, com apresentações clínicas, terapias e prognósticos diferentes. Além disso, é difícil diferenciá-los de outras doenças não neoplásicas, como a doença inflamatória intestinal e outras inflamações crônicas do trato gastrointestinal felino. 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.

**Palavras - chave:** linfoma, neoplasia, gato.

## ABSTRACT

Lymphoma or lymphosarcoma is considered the most common malignant tumor in cats, representing one third of all malignancies diagnosed in felines. It mostly affects elderly cats and cats negative for feline leukemia virus infection. There is no sexual or racial predilection. The clinical signs presented are very non-specific, making tests for differential diagnoses is very important. Risk factors are associated with a higher occurrence of the disease, such as inflammatory bowel disease, environmental exposure to tobacco smoke and infection by bacteria of the genus *Helicobacter* spp. The prognosis will depend on when the disease was diagnosed and the patient's general condition, as well as their ability to respond. Food lymphoma is the most common anatomical form in this species, followed by mediastinal and multicentric. Food lymphoma can be divided, histopathologically, between small cells, lymphocytic, low grade, well differentiated, or large cells, lymphoblastic, high grade. Large granule lymphoma is a subtype characterized by the presence of Natural Killer T lymphocytes, which have a characteristic presence of intracytoplasmic granules. The types of food lymphomas are distinct neoplasms, with different clinical presentations, therapies and prognosis. In addition, it is difficult to differentiate them from other non-neoplastic diseases, such as inflammatory bowel disease and other chronic inflammation of the feline gastrointestinal tract. Food lymphoma is an important condition in feline medicine and should be a differential diagnosis in elderly cats with gastrointestinal signs. The gold standard for diagnosing the condition is exploratory laparotomy biopsy of the intestine in three segments, liver, pancreas and mesenteric lymph nodes.

**Key - words:** Lymphoma; neoplasia; cat.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Figura 1. Aspecto ultrassonográfico normal de jejuno e íleo. (a) Vários loops de jejuno normal são visíveis no campo próximo e no meio do campo imagem. Observe a camada mucosa anecóica espessa que é característica tanto da parede duodenal quanto da jejunal. (b) Um loop do íleo na orientação transversal (à esquerda) é visível no campo próximo da imagem, adjacente a uma alça do jejuno (direita), também na orientação transversal. Observe a espessa submucosa hiperecogênica do íleo, permitindo que seja diferenciado de jejuno. A estrutura sólida e relativamente hipoecóica no campo intermediário da imagem é um linfonodo jejunal ligeiramente aumentado (GRIFFIN, S., 2019).

**Figura 2** - Citologia de linfoma intestinal, com linfoblastos (PASTOR; LIORET, 2002)

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1** - Estadiamento do linfoma em felinos, pela localização e quantidade de tecido atingido

**Quadro 2** - Protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona)

## 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

LOPH Lomustina, Vincristina (Oncovin), Prednisolona, Doxorubicina  
(Hidroxi-daunirrubicina)

Mg Miligrama

mg/kg Miligramas por quilograma

mg/m<sup>2</sup> Miligramas por metro quadrado

µl Microlitro

NCIWF *National Cancer Institute Working Formulation*

NK *Natural Killers*

PCR Reação em cadeia de polimerase

REAL/WHO *Revised European-American Lymphoma/ World Health Organization*

SC Subcutâneo

TGI Trato Gastrointestinal

UI Unidades Internacionais

VO Via Oral

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	7
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	9
<b>2.1 Classificação do linfoma alimentar</b> .....	9
2.1.1 Classificação anatômica.....	9
2.1.2 Classificação histopatológica.....	9
2.1.3 Classificação imunofenotípica.....	10
<b>2.2 Etiologia e epidemiologia do linfoma alimentar</b> .....	10
<b>2.3 Sintomas e alterações clínicas</b> .....	12
<b>2.4 Abordagem diagnóstica e diagnósticos diferenciais</b> .....	13
2.4.1 Ultrassonografia.....	15
2.4.2 Citologia.....	15
2.4.3 Endoscopia.....	17
2.4.4 Laparotomia e laparoscopia.....	18
2.4.5 Histopatologia.....	19
2.4.6 Imunoistoquímica.....	20
2.4.7 Reação em cadeia polimerase (PCR).....	20
<b>2.5 Estadiamento</b> .....	21
<b>2.6 Tratamento</b> .....	22
2.6.1 Quimioterapia.....	22
2.6.2 Radioterapia.....	25
2.6.3 Cirurgia.....	25
2.6.4 Suporte.....	25
<b>2.7 Prognóstico</b> .....	26
CONCLUSÃO .....	26
REFERÊNCIAS.....	28

## INTRODUÇÃO

O linfoma ou linfossarcoma é considerado o tumor maligno mais comum dos felinos, representando um terço de todas as neoplasias malignas diagnosticadas nesta espécie (WILSON, 2008; NORSWORTHY, 2018). 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). O linfoma alimentar é a forma anatômica mais comum na espécie, seguido pelo mediastinal e o multicêntrico (NORSWORTHY, 2018). O linfoma alimentar acomete regiões como o trato gastrointestinal, mais frequentemente intestino e estômago, linfonodos regionais e em alguns casos o fígado e baço (VAIL, 2004). Outros órgãos como boca, esôfago e pâncreas podem ser atingidos com menor frequência (WILSON, 2008).

O vírus da leucemia felina (FeLV) apresentava correlação direta com essa neoplasia, mas essa realidade vem mudando e hoje estudos afirmam que somente 25% dos gatos com linfoma são positivos para FeLV nos Estados Unidos. Essa mudança estatística atribui-se ao início e gradual aumento da aplicação de vacinas imunizantes contra o vírus da leucemia felina. No Brasil não existem dados referentes à correlação entre linfoma e o vírus da leucemia em felinos (WILSON, 2008; NORSWORTHY et al., 2011).

A média de idade dos gatos para linfoma é em torno de 8 a 10 anos (WILSON, 2008), porém varia com a forma anatômica da doença, sendo linfoma mediastínico, espinhal e multicêntrico comum em gatos em torno de 3 anos de idade e positivos para o vírus da leucemia felina, e alimentar em gatos em torno de 10 a 12 anos de idade e negativos para FeLV (NORSWORTHY et al., 2011). Os 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 têm 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 esses sinais clínicos.

O linfoma alimentar pode ser dividido, histopatologicamente, entre pequenas células, linfocítico, de baixo grau, bem diferenciado, ou de grandes células, linfoblástico, de alto grau.

O linfoma de grandes grânulos é um subtipo caracterizado pela presença de linfócitos T *natural killer* (NK), que têm presença característica de grânulos intracitoplasmáticos (RICHTER et al., 2003; WILSON, 2008).

Dada a importância atual do linfoma alimentar na rotina de atendimentos de felinos, o objetivo deste 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.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Classificação do linfoma alimentar

O linfoma alimentar pode ser classificado anatomicamente, histopatologicamente e imuno fenotipicamente.

#### 2.1.1 Classificação anatômica

Podemos classificar os linfomas como mediastinal, multicêntrico, alimentar e extranodal (COUTO, 2015).

O linfoma alimentar caracteriza-se pelo acometimento de órgãos do trato gastrointestinal, podendo ou não ter envolvimento de linfonodos mesentéricos. Afeta mais comumente o jejuno e o íleo, mas pode acometer outros órgãos abdominais como pâncreas, fígado e estômago (RICHTER, 2003; WILSON, 2008; LINGARD, 2009).

#### 2.1.2 Classificação histopatológica

O linfoma alimentar pode ser classificado em três graus histológicos: linfoma alimentar baixo grau (LABG) ou bem diferenciado, linfocítico ou de pequenas células; linfoma alimentar grau intermediário (LAGI) e linfoma alimentar alto grau (LAAG) ou pouco diferenciado, linfoblástico, imunoblástico ou linfoma de grandes células granulares (LGCG), porém é menos comum (BARRIGA, 2013).

Os sistemas de classificações histológicas mais utilizados para o linfoma felino são os propostos pelo *National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF)* e pelo *Revised European-American Lymphoma/ World Health Organization (REAL/WHO)* (BARRIGA, 2013). O *NCIWF* classifica o linfoma conforme sua progressão, reconhecendo em três graus histológicos, sendo eles alto, intermediário ou baixo, de acordo com a frequência de mitoses. O sistema *REAL/WHO* utiliza aspectos morfológicos e imunoistoquímicos para classificar os linfomas em doenças específicas (BARRIGA, 2013).

A classificação histológica é importante para separar os linfomas 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), demonstrando a importância dessa apresentação da neoplasia.

### 2.1.3 Classificação imunofenotípica

Na mucosa do intestino delgado, há presença do tecido linfóide, onde os linfócitos estão presentes na lâmina própria e na camada intraepitelial. 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 ao LCTAE do tipo II, enquanto que linfomas transmuralis de linfócitos T de grandes células são análogos ao LCTAE do tipo I (VALLI et al., 2017).

O linfoma de maior ocorrência em gatos é o linfoma enterico de células T, predominando em intestino delgado (LINGARD et al., 2009; MOORE et al., 2012; BARRIGA, 2013). O linfoma alimentar de células B predominou em estômago e intestino grosso (POHLMAN et al., 2009; MOORE et al., 2012; VALLI et al., 2017).

## 2.2 Etiologia e fatores de risco do linfoma alimentar em gatos

Linfoma é a neoplasia mais comum em gatos, responsável por 1/3 das neoplasias que acometem esta espécie (SCHMIDT, 2018). Caracteriza-se pela proliferação de linfócitos malignos em órgãos linfóides, ou qualquer outro órgão devido a migração fisiológica dessas células através dos tecidos do organismo (WILSON, 2008). O linfoma felino é classificado anatomicamente em quatro formas: multicêntrica, mediastínica, alimentar e extranodal (COUTO, 2015).

O linfoma alimentar é a forma anatômica de maior ocorrência nos felinos, no qual a infiltração de células linfóides neoplásicas ocorre em células do trato gastrointestinal com ou sem comprometimento dos linfonodos mesentéricos adjacentes (WILSON, 2008; LINGARD et al., 2009; RECHE JR et al., 2010).

Tem sido relatado aumento da ocorrência de linfoma alimentar como origem de neoplasia intestinal em gatos (RISSETTO et al., 2010). Algumas hipóteses podem justificar

essa maior incidência, como técnicas diagnósticas mais precisas e acessíveis atualmente, resultando em maior reconhecimento da neoplasia e, principalmente em países desenvolvidos, 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 (LOUWERENS et al., 2005; RISSETTO et al., 2010).

O linfoma é considerado uma doença multifatorial. Fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma alimentar incluem principalmente a idade, afetando principalmente gatos mais velhos, acima dos sete anos de idade. Em gatos jovens da raça Siamês e outras raças orientais, foi demonstrada alta ocorrência de linfomas mediastinais sugerindo uma influência genética no desencadeamento da neoplasia (LOUWERENS et al., 2005; LINGARD et al., 2009; RISSETTO et al., 2010; BARRIGA, 2013).

O FeLV aumenta em 60 vezes o risco do gato infectado em desenvolver linfomas, é um retrovírus oncogênico (SHELTON et al., 1990). Mas, este vírus apresenta uma associação maior com linfoma mediastínico do que com linfoma alimentar (MAHONY et al., 1995; VAIL et al., 1998).

Em uma pesquisa com o pró-vírus do FeLV, com quatorze amostras de tecido de linfoma felino, através de PCR e imuno-histoquímica, nenhum antígeno do vírus da leucemia felina ou sequências pro-virais foram detectados. As sequências pro-virais do vírus da imunodeficiência felina foram detectadas em dois casos por reação em cadeia da polimerase (WANG, et al., 2001).

Algumas hipóteses para a não detecção do pro-vírus do FeLV nas amostras de tecidos tumorais seria que o vírus da FeLV ainda seria responsável pela neoplasia, porém sequências do genoma sofreram mutações ou não estão presentes, logo, não foram detectadas por PCR. Ou 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. Ou, 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).

O papel do FIV na indução do linfoma é indireto e provavelmente devido à imunossupressão (SHELTON et al., 1990).

Bactérias do gênero *Helicobacter spp* podem ter um papel no desenvolvimento de linfomas gástricos em gatos, pois estão presentes em amostras analisadas (BARRIGA, 2013). Uma das lesões mais características causada pela *Helicobacter spp* é a gastrite atrófica associada em elevado grau a neoplasia gástrica (DUARTE, 2009).

A exposição à fumaça de tabaco é um fator de risco para desenvolvimento de linfoma em gatos através da inalação e ingestão oral de partículas depositadas nos pelos durante a autolambagem realizada por eles (BERTONE et al., 2002).

Várias evidências apontam a inflamação crônica do intestino associada à doença inflamatória intestinal (DII) como fator de risco para o linfoma intestinal (MAHONY et al., 1995; LOUWERENS et al., 2005). Em humanos a progressão da DII para linfoma, como na doença celíaca crônica, é bem documentada. Alguns estudos descrevem, em felinos, a DII prévia ou concomitante ao linfoma. Além disso, a descrição de enterite linfoplasmocítica em outras partes do intestino acometido pelo linfoma linfocítico, referidos também como “enteropatia associada ao linfoma de células T” , sugere o aparecimento de linfoma em um cenário inflamatório do intestino (BARRIGA, 2013).

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).

### **2.3 Sintomas e alterações clínicas**

Os sintomas dependem da localização e tipo de lesão. Podem ser focais ou difusos, por este motivo geralmente são inespecíficos como perda de peso, letargia, anorexia, vômitos crônicos, diarreia, distensão abdominal, esplenomegalia, massas abdominais ou espessamento de alças. Alguns gatos podem apresentar obstrução de intestino delgado secundário a uma massa focal, de forma aguda sem histórico de sintomas gastrointestinais (WILSON, 2008). Polifagia e polidipsia eventualmente podem ser observadas (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). Um estudo avaliou 300 gatos com sinais clínicos de doença crônica de intestino delgado, com espessamento de intestino delgado na ultrassonografia, e destes, 124 gatos foram diagnosticados com linfoma alimentar (NORSWORTHY et al, 2015).

Gatos com linfoma alimentar de baixo grau ou linfocítico podem exibir a doença de forma lenta e progressiva, apresentando hiporexia ou anorexia, vômito, perda de peso, diarreia e menos frequentemente, letargia, polidipsia e polifagia (WILSON, 2008; RECHE JR. et al., 2010; BARRS; BEATTY, 2012a). Ao exame físico, o gato pode estar com baixa condição corporal, desidratado, e na palpação abdominal em 20 a 30 % dos casos, pode-se perceber alças intestinais espessadas, massa abdominal palpável, que pode ser por aumento dos linfonodos mesentéricos ou a massa intestinal transmural (BARRS; BEATTY, 2012a).

No linfoma de alto grau, intermediário ou de grandes células granulares podemos ver as mesmas manifestações clínicas, porém com curso clínico mais agudo ou mais grave. A massa abdominal é comumente palpável. Quando tem envolvimento hepático, icterícia e hepatomegalia podem ser percebidos (BARRS; BEATTY, 2012a). Obstrução intestinal, perfuração intestinal ou intussuscepção são complicações graves que podem ocorrer em virtude da redução do lúmen intestinal e presença de massa obstrutiva (BOTELHO, 2019).

#### **2.4 Abordagem diagnóstica e diagnósticos diferenciais**

A avaliação diagnóstica completa do paciente é importante para descartar outras afecções com sintomatologia semelhante, principalmente as que são comuns em gatos adultos de meia idade e senis. A avaliação da saúde do paciente complementa a busca por causas primárias, ou até mesmo secundárias, em gatos com sinais crônicos de perda de peso. Essa investigação deve incluir exames laboratoriais 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 não regenerativa leve a moderada, que pode estar associada à doença crônica, infiltração neoplásica pelo linfoma na medula óssea, infecção pelo FeLV ou perda de sangue pelo trato gastrointestinal. (BARRIGA, 2013). Neutrofilia foi também um achado relatado em alguns animais com linfoma alimentar (LINGARD et al., 2009).

A hipoalbuminemia também pode estar presente, provavelmente pela perda gastrointestinal ou má absorção, o que pode refletir uma doença mais difusa (MAHONY et al., 1995; RICHTER, 2003).

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. Enquanto o folato é absorvido nas porções iniciais do intestino delgado, a absorção da cobalamina ocorre nas porções finais (íleo), e dessa forma podem auxiliar na identificação de qual segmento pode estar acometido. Além disso, níveis baixos de folato e cobalamina são sugestivos de doença do intestino delgado difusa, achados esses compatíveis com os quadros de DII e linfoma alimentar (WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a).

Quando há diarreia, recomenda-se exames de flutuação e citologia fecal, além de coproparasitológico direto. Esses testes visam descartar verminoses, e infecções por *Giardia spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Isospora spp.*, *Tritrichomonas foetus*, *Clostridium spp.* e *Campilobacter spp.* (BARRS; BEATTY, 2012a). Outro teste que pode ser feito também é o PCR, painel de diarreias em felinos.

Os diagnósticos diferenciais para linfoma alimentar incluem principalmente as doenças inflamatórias intestinais, sobretudo a linfoplasmocitária, intolerância ou hipersensibilidade alimentar, causas infecciosas ou de inflamação intestinal, pancreatite, doença renal, e adenocarcinoma além de outras neoplasias do trato gastrointestinal como mastocitoma e neoplasia de células epiteliais (BARRIGA, 2013). Para suspeita de hipersensibilidade alimentar pode ser 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, imunoistoquímica ou por PCR (NORSWORTHY et al., 2015).

#### 2.4.1 Ultrassonografia abdominal

O ultrassom é o exame de imagem com mais significância para o diagnóstico do linfoma alimentar em felinos. Baseado nos achados das imagens ultrassonográficas de um caso suspeito dessa neoplasia, o clínico deverá decidir qual o próximo passo (PENNINCK et al., 1994).

Através desse exame, avalia-se a espessura de alças intestinais, linfonodos mesentéricos, e outros órgãos, como o fígado, rins e o pâncreas. Obstruções no trato gastrointestinal, massas abdominais e intussuscepção podem estar presentes, apesar de raras. O achado mais comum, em 81% dos casos, é o espessamento de alças intestinais com preservação das camadas (SCHREURS et al., 2008; LINGARD et al., 2009; GIEGER, 2011). Os parâmetros para espessura de parede do TGI de felinos utilizados são 0,2 a 0,44 cm para o estômago, 0,22 cm para o duodeno, 0,22 cm para o jejuno, 0,3 cm para o íleo, e 0,15 cm para ceco/cólon, e linfonodos mesentéricos variando de 0,4 a 0,6 cm (GRIFFIN, 2019). As alterações ultrassonográficas mais comuns em gatos com linfoma alimentar incluem espessamento transmural, diminuição de ecogenicidade de parede intestinal associada com a perda difusa da evidência das camadas intestinais, motilidade local reduzida e linfadenomegalia regional, contudo, outros achados relevantes incluem a presença de massas intestinais e ascite (PENNINCK et al., 1994; SCHREURS et al., 2008). Gatos com linfoma alimentar de baixo grau podem apresentar preservação das camadas intestinais ao exame ultrassonográfico, dificultando a distinção entre processos neoplásicos e inflamatórios. 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).

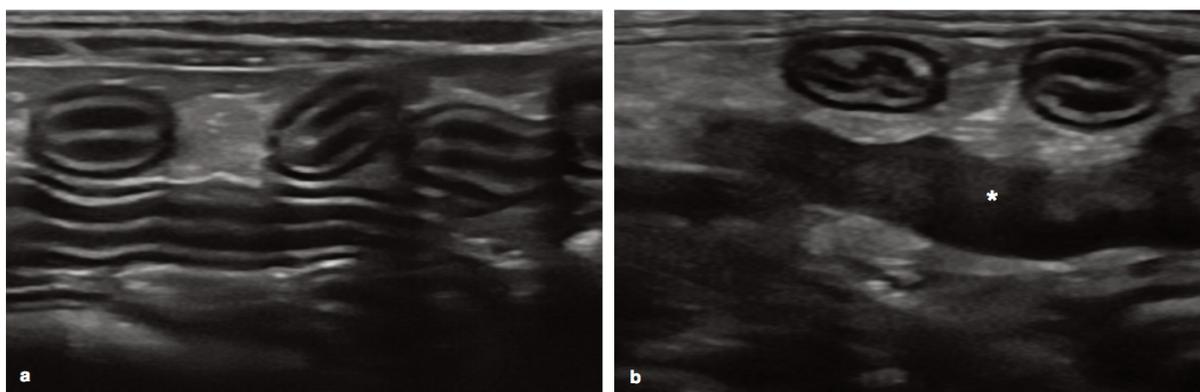


Figura 1. Aspecto ultrassonográfico normal de jejuno e íleo. (a) Vários loops de jejuno normal são visíveis no campo próximo e no meio do campo imagem. Observe a camada mucosa anecóica espessa que é característica tanto da parede duodenal quanto da jejunal. (b) Um loop do íleo na orientação transversal (à esquerda) é visível no campo próximo da imagem, adjacente a uma alça do jejuno (direita), também na orientação transversal. Observe a espessa submucosa hiperecogênica do íleo, permitindo que seja diferenciado de jejuno. A estrutura sólida e relativamente hipocóica no campo intermediário da imagem é um linfonodo jejunal ligeiramente aumentado (GRIFFIN, S., 2019).

#### 2.4.2 Citologia

Pode-se realizar aspiração por agulha fina guiada por ultrassom quando se observa um linfonodo mesentérico aumentado ou uma massa intestinal (GIEGER, 2011). A citologia do linfonodo evidenciará uma amostra da população de linfócitos. Pode-se obter o diagnóstico citológico nos casos de linfoma alimentar de alto grau, de grau intermediário e os de grandes células granulares (BARRIGA, 2013). Nos casos de linfoma alimentar de baixo grau, a citologia do linfonodo mesentérico nem sempre é conclusiva, uma vez que os linfócitos são bem diferenciados e podem parecer normais. Além disso, sem a observação da arquitetura tecidual, obtida por meio de exame histopatológico, a diferenciação de um linfócito normal de um linfócito neoplásico, é bastante difícil (WILSON, 2008).

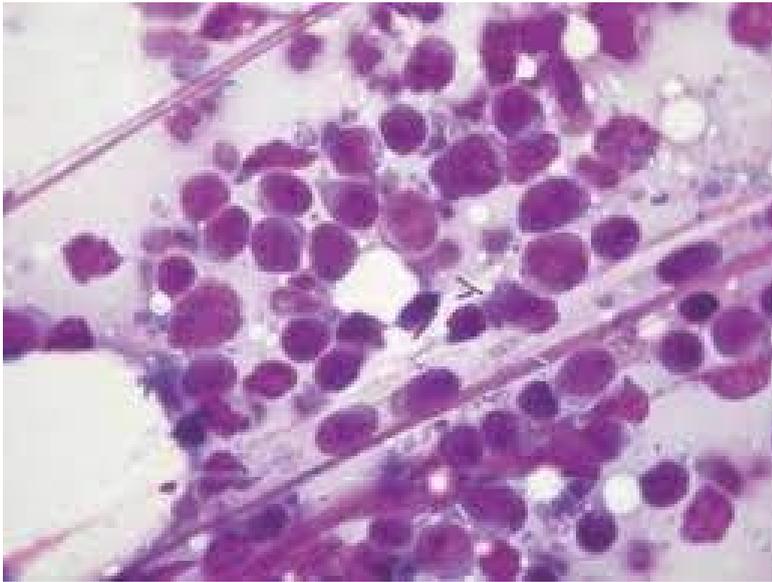


Figura 2. Citologia de linfoma intestinal, com linfoblastos (PASTOR; LIORET, 2002)

#### 2.4.3 Endoscopia

A endoscopia é um exame não invasivo que pode auxiliar no diagnóstico de linfoma alimentar, caso o tecido neoplásico esteja nas regiões de alcance do endoscópio, ou seja, estômago, duodeno e cólon. Permite a avaliação da mucosa do TGI, facilitando o diagnóstico de diversas doenças gastrointestinais (EVANS et al., 2006).

No estudo de Moore et al (2012) foram avaliadas amostras de 120 gatos coletadas através de biópsia cirúrgica (47 gatos), biópsia endoscópica (35 gatos) e necropsia (38 gatos). Com amostras colhidas por endoscopia do duodeno, foi possível diagnosticar com sucesso casos de linfoma alimentar utilizando imuno- histoquímica 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.

O estudo de 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. Kiupel et al. (2010),

evidenciou que amostras colhidas por laparotomia foram superiores a biópsias endoscópicas também nesse aspecto.

Amostras gástricas e intestinais colhidas por endoscopia e por laparotomia ou laparoscopia em 22 gatos foram 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 (EVANS et al., 2006).

A limitação de alcance anatômico da endoscopia e fator preponderante na escolha do método diagnóstico nos casos suspeitos de doença crônica do intestino delgado, sendo a biópsia por laparotomia a primeira opção (NORSWORTHY et al., 2015)

#### 2.4.4 Laparotomia e laparoscopia

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). Deve-se obter amostras que incluam todas as camadas intestinais para biópsia e avaliação histopatológica para que se possa confirmar um diagnóstico definitivo. Muitos gatos com sinais clínicos de doença crônica do intestino delgado e alterações ultrassonográficas de espessamento de parede intestinal apresentaram 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 (EVANS et al., 2006; NORSWORTHY et al., 2015).

Para obtenção de amostras por laparotomia, deve-se inspecionar todo intestino delgado, colher três ou mais pontos em porções aparentemente espessadas na porção antimesentérica do intestino, utilizando um *punch* de 6,0 mm ou realizando uma incisão em forma de cunha. Amostras do fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos também devem ser

colhidas. Os locais de maior ocorrência do linfoma alimentar são jejuno, íleo, fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos (EVANS et al., 2006; LINGARD et al., 2009).

#### 2.4.5 Histopatologia

A histopatologia é essencial para o diagnóstico da maior parte dos linfomas alimentares, especialmente os de baixo grau. O linfoma alimentar causa infiltração de linfócitos neoplásicos na mucosa intestinal, que geralmente são distribuídos irregularmente pelas vilosidades intestinais, com frequente progressão para submucosa e infiltração transmural (GIEGER, 2011).

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, até mesmo pelos patologistas mais experientes. 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).

Para o diagnóstico de linfoma alimentar de baixo grau, parâmetros morfológicos incluem infiltração no epitélio dos vilos formando placas além da lâmina 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). A avaliação histopatológica e imuno-histoquímica é necessária para a definição do tipo de célula envolvida nos linfomas transmurais de células T ou de células B, que invadem significativamente as camadas submucosas e musculares, sem a necessidade de análise molecular de clonalidade (MOORE et al., 2012). Para uma correta diferenciação entre DII e linfoma alimentar, as técnicas diagnósticas devem ser associadas, utilizando parâmetros morfológicos, somados a imunoistoquímica e técnicas de clonalidade (KIUPEL et al., 2010). Assim, haveria um menor número de diagnósticos incorretos dessas doenças (MOORE et al., 2012).

#### 2.4.6 Imunoistoquímica

A técnica de imunoistoquímica pode ser utilizada quando a avaliação histopatológica não foi conclusiva, e também para determinar o fenótipo da neoplasia, ou seja, o tipo celular predominante. 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). Essa técnica usa da reação antígeno anticorpo, sendo que anticorpos primários são ligados a antígenos de superfície da célula a ser marcada, os chamados Clusters de diferenciação (CD). Assim, os anticorpos anti-CD3 reconhecem os linfócitos T, por meio deste grupo expresso na célula, enquanto anti CD21, CD45, CD79a e BLA36 reconhecem os linfócitos B (AMORIM, 2008).

Mais de 95 % dos linfomas em animais são de células B ou T. Em 5 % dos casos onde não se identificou nem linfócitos T nem B, a hipótese é de que essas células seriam NK e haveria necessidade de mais anticorpos para que se determinasse um imunofenótipo (VALLI et al., 2017).

#### 2.4.7 Reação em cadeia polimerase (PCR)

A PCR é uma técnica que detecta clones de células B ou T, analisando a diversidade de rearranjos antígeno-receptores dos linfócitos. Dessa forma, essa técnica consegue auxiliar na diferenciação das lesões inflamatórias e neoplásicas. O intestino saudável ou com doença inflamatória intestinal exibe infiltrado policlonal de células linfóides. A detecção de infiltrado linfóide mono ou oligoclonal é altamente sugestivo de neoplasias, podendo confirmar os resultados de exames histopatológicos e imuno-histoquímicos não conclusivos (GIEGER, 2011).

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).

## 2.5 Estadiamento

Depois de diagnosticado o linfoma alimentar, o estadiamento deve ser feito, determinando a extensão da doença, presença de metástases, sendo importante, para definir a terapêutica a instituir, a expectativa em relação à terapia utilizada e o comportamento individual de cada classe de linfoma alimentar. Para o estadiamento deve-se fazer uma análise laboratorial completa, radiografias torácicas em três projeções e avaliação abdominal ultrassonográfica (BOTELHO, 2019). Um sistema de estadiamento para felinos com linfoma, adaptado ao linfoma alimentar pode ser usado (Quadro 1).

QUADRO 1 - Estadiamento do linfoma em felinos, pela localização e quantidade de tecido atingido.

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE
I	Tumor solitário (extranodal) ou área anatômica localizada (linfonodos). Inclui tumores intratorácicos primários
II	Tumor solitário (extranodal) com envolvimento de linfonodos regionais. Dois ou mais linfonodos do mesmo lado diafragma. Dois tumores extranodais com ou sem envolvimento de linfonodos regionais no mesmo lado do diafragma. Tumor gastrointestinal primário cirurgicamente retirável, geralmente na área ileocecal, com ou sem envolvimento apenas de linfonodos mesentéricos associados.
III	Dois tumores extranodais em lados opostos do diafragma. Dois ou mais linfonodos craniais e caudais ao diafragma. Todos os tumores primários intra-abdominais não retiráveis cirurgicamente. Todos os tumores epidurais ou paraespinhais, independente da presença de outro(s) tumor (es).
IV	Estágios 1 a 3 com envolvimento hepático e/ou esplênico.
V	Estágios 1 a 4 com envolvimento inicial do sistema nervoso central ou medula óssea.
Subestágio a	Sem sinais sistêmicos
Subestágio b	Com sinais sistêmicos

Fonte: Moore, 2013

## 2.6 Tratamento

Uma vez diagnosticado o linfoma alimentar o tratamento deve ser iniciado assim que o paciente apresentar condições para tal. 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). A

resseção intestinal é indicada quando ocorrem processos obstrutivos ou perfuração (RICHTER, 2003).

### 2.6.1 Quimioterapia

O protocolo quimioterápico a ser escolhido varia de acordo com o grau de linfoma diagnosticado, já que apresentam características clínicas distintas. O paciente que recebe 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, monitorando possíveis efeitos adversos. Caso não haja nenhuma intercorrência nas análises laboratoriais, elas podem ser realizadas somente antes de cada administração (WILSON, 2008).

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 uso de corticoide antes do início do tratamento com quimioterapia é contraindicado, pois este gera aumento no risco de desenvolvimento de resistência múltipla a fármacos. A resistência ocorre por conta do aumento da expressão da glicoproteína P, que é a maior causa de resistência a fármacos como vincristina e doxorrubicina. A glicoproteína P é uma proteína transmembrana que promove o fluxo de substâncias para dentro das células, e sua expressão em humanos e cães já foi comprovada como inversamente proporcional ao tempo de remissão neoplásica e de sobrevivência (COSTA et al., 2017).

A terapia de escolha para o linfoma alimentar de baixo grau em felinos é a quimioterapia, utilizando como primeira opção a associação de clorambucil e prednisolona (WILSON, 2008; LINGARD et al., 2009). A dose de clorambucil varia de acordo com alguns estudos, podendo ser utilizado 20 mg/m<sup>2</sup>, por via oral, administrado a cada duas semanas; ou 15 mg/m<sup>2</sup>, 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). O glicocorticoide de escolha, em geral, é a prednisolona. A dose de prednisolona pode variar entre 1 a 2 mg/kg, via oral, uma vez ao dia, no início do 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 (BARRS & BEATTY, 2012b). Os efeitos adversos são incomuns (LINGARD et al., 2009), porém, o uso de agentes alquilantes associados, 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).

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). Pode ser necessário protocolo de resgate para pacientes que apresentam recidiva ou não respondem a esse protocolo. Lomustina, COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona/prednisolona), ciclofosfamida e doxorubicina podem ser opções (BOTELHO, 2019).

A quimioterapia para os linfomas de grau intermediário ou alto deve ser mais agressiva, devido à natureza dessas neoplasias. O protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) (Quadro 2) deve ser a primeira opção (WILSON, 2008). Um novo protocolo quimioterápico para felinos com linfoma de alto grau multicêntrico ou mediastinal é o LOPH que tem se demonstrado bem tolerado e com resultados melhores que outros protocolos quanto a taxa de sobrevivência (HORTA ET AL., 2020).

QUADRO 2 – Protocolo CHOP descrito por Crystal e Schmidt (2011)

PROTOCOLO CHOP	
Semana 0	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV L-asparaginase 400U/kg SC prednisona 2mg/kg PO
Semana 1	ciclofosfamida 200mg/m <sup>2</sup> PO ou IV prednisona 2mg/kg PO
Semana 2	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV prednisona 1mg/kg PO
Semana 3	doxorrubicina 25mg/m <sup>2</sup> IV prednisona 1mg/kg PO
Semana 5	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 6	ciclofosfamida 200mg/m <sup>2</sup> PO ou IV
Semana 7	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 8	doxorrubicina 25mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 10	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 12	ciclofosfamida 200mg/m <sup>2</sup> PO ou IV
Semana 14	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 16	doxorrubicina 25mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 18	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 20	ciclofosfamida 200mg/m <sup>2</sup> PO ou IV
Semana 22	vincristina 0,5-0,7mg/m <sup>2</sup> IV
Semana 24	doxorrubicina 25mg/m <sup>2</sup> IV

Fonte: Crystal e Schmidt, 2011.

Gatos com LAAG tratados com protocolo COP, sem adição da doxorrubicina, tem um tempo de vida médio menor. Protocolos que incluem a doxorrubicina aumentam a média de sobrevida. 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., 1995; RICHTER, 2003; VAIL et al., 1998).

O protocolo Madison-Wisconsin, que utiliza vincristina, L-asparaginase, prednisona, ciclofosfamida, doxorrubicina, clorambucil e metotrexato também pode ser usado 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 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., 2016). Há necessidade de mais estudos avaliando esse protocolo em gatos com linfoma alimentar (MILNER et al., 2005).

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).

### 2.6.2 Radioterapia

A radioterapia pode ser utilizada isoladamente ou em conjunto com a quimioterapia, e sua aplicação deve ser considerada em casos de linfomas extranodais. Sua aplicação reduz os bordos tumorais, tornando-a muito útil em tumores obstrutivos, como linfoma mediastinal, cerebral, faringeal e laringeal (COSTA et al., 2017).

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). A radioterapia da cavidade abdominal tem sido bem tolerada pelos pacientes e apresentado um bom resultado (WILLIAMS et al., 2010).

### 2.6.3 Cirurgia

A ressecção cirúrgica de massa intestinal é indicada nos casos de obstrução ou em risco de perfuração (SMITH et al., 2011). Gouldin et al (2015) sugeriu uma maior sobrevida em gatos com LAGI e LAAG submetidos à excisão cirúrgica da massa neoplásica, sem evidências de doença difusa em TGI, associada à quimioterapia.

Krick et al. (2008) sugeriram que a combinação de terapêutica, cirúrgica associada a quimioterapia, poderia resultar em melhor prognóstico.

### 2.6.4 Suporte

Os gatos que apresentarem sinais clínicos agudos, podem precisar de tratamento de suporte de acordo com a sintomatologia que apresentarem. O tratamento pode incluir 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).

Segundo Botelho (2019), a suplementação de vitamina B12 (cobalamina) em pacientes com nível sérico baixo é importante porque além de causar sinais gastrointestinais, a vitamina B12 participa da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e do metabolismo de aminoácidos. 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. A concentração de cobalamina deve ser avaliada em um mês após início da suplementação, verificando a taxa de resposta.

O controle da dor é importante para o paciente oncológico, adaptando o ambiente conforme requerido, associando modalidades terapêuticas com não terapêuticas, como acupuntura, por exemplo. O uso de opióides deve ser considerado para pacientes com dor crônica, bem como gabapentina e amantadina (EPSTEIN et al., 2015; ROBERTSON, 2008).

## **2.7 Prognóstico**

A presença de infecção por FeLV, estadiamento clínico e resposta ao tratamento são os principais fatores que influem nos prognósticos do linfoma em felinos. Outros fatores que influenciam no prognóstico são a localização anatômica, o estado geral do paciente e a inclusão de doxorubicina no protocolo quimioterápico (COSTA et al., 2017; VAIL et al., 1998).

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).

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).

## **CONCLUSÃO**

Na medicina felina, o linfoma alimentar é uma das neoplasias de maior ocorrência em pacientes idosos. Sendo assim, é fundamental que o clínico tenha em mente que o linfoma, atualmente, não pode mais ser visto como sentença de morte e o tratamento pode e deve ser realizado e as chances de sucesso com qualidade de vida durante o tratamento e na sobrevivência são muito consideráveis.

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.

Pensar em linfoma como possível diagnóstico em felinos com a frequência que deveria, certamente aumentaria a taxa de sucesso no diagnóstico. O diagnóstico precoce, aliado a modalidades terapêuticas, aumentam as chances de sucesso e corroboram para a melhoria da qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- AMORIM, R.L. Imunoistoquímica em oncologia veterinária. Em: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. P. 136-148.
- 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.
- 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.
- BOTELHO, L. S. Linfoma alimentar em gatos. 2019. 39 f. Trabalho de conclusão de curso de (Especialização) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.
- COBUCCI, G. C.; FAVARATO, E. S.; BEVILACQUA, P. D.; SANTIAGO, B. Fatores de risco e sintomatologia clínica associados à infecção pelo FeLV: estudo caso-controle em hospital escola veterinário. *Ciência Animal Veterinária*. 2019/Journal article. DOI: 10.1590/1089-6891v20e-50797.
- 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.
- COSTA, F. V. A. et al. Linfoma e desordens mieloproliferativas em felinos. In: COSTA, F. V. A., JUSTEN, H.M.S., CUNHA, S.C.S., CORGOZINHO, K.B. **Oncologia felina**. 1. ed. L. F. Livros de Veterinária Ltda., 2017. cap. 15.
- 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.
- CRYSTAL, M. A.; SCHMIDT, B. R. Chemotherapy for Lymphoma. In: NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. **The feline patient. Section 1: Diseases and Conditions**. 4. ed. Blackwell Publishing Ltd, 2011. cap. 34.

DUARTE, A. R. R. Pesquisa de *Helicobacter spp* em felinos. 2009. Dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.

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.

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.

GIEGER, T. Alimentary lymphoma in cats and dogs. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, v. 41, p. 41, p v.41, p. 419-432, 2011. 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.

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.

GRIFFIN, S. Feline Abdominal Ultrasonography: What's normal? What 's abnormal? The normal gastrointestinal tract. **Journal of Feline Medicine and Surgery** (2019) 21, 1039–1046.

HORTA, R. S.; SOUZA, L. M.; SENA, B. V.; ALMEIDA, I. O.; JARETTA, T. A.; PIMENTA, M. M.; RECHE JUNIOR, A. LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in area endemic for feline leukemia virus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 1-12, 2020.

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.; SHOFR, 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.

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.

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.

MOORE, A. S. Extranodal lymphoma in the cat: prognostic factors and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 379-390, 2013.

NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. **The feline patient**. 4. ed. Iowa: Wiley – Blackwell, 2011. p. 1073.

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.

NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. **The feline patient**. 5. ed. Iowa: Wiley – Blackwell, 2018. p. 381-384 e 935-939.

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.

PASTOR, J.; LIORET, A. El linfoma felino: clínica y actuación del veterinario. **Consulta de difusión veterinária**, abr 10 (89), ano 2002, p. 49 – 58.

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. 259-30.

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.

RECHE JUNIOR, A.; CHALITA, M. C. C.; WANG, L.; GERALDO JUNIOR, C. A.; SANTOS, C. F.; FREITAS, M. F. Uso da L-asparaginase, Prednisona e Clorambucil no tratamento de gatos com linfoma alimentar: 32 casos (2004-2009). **A hora veterinária**, n. 173, p. 9-16, 2010.

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.

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.

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.

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

SCHREURS, E; VERMOTE, K; BARBERET, V; DAMINET, S; RUDORF, H; SAUNDERS, J.H. Ultrasonographic anatomy of abdominal lymph nodes in the normal cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.47, n.1, p. 68-72, 2008.

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.

SMITH, A. L.; WILSON, A. P.; HARDIE, R. J.; KRICK, E. L.; SCHMIEDT, C. W. Perioperative complications after full-thickness gastrointestinal surgery in cats with alimentary lymphoma. **Veterinary Surgery**, v. 40, p. 849-852, 2011.

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.

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. Tumores hematopoiéticos. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e gato**, 5. Ed, vol. 1, 2004, p. 538 – 555.

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. Tumor 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.

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, nov. 2008.