

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

LETÍCIA HENNEMANN PORTO

**LINFOMA ALIMENTAR EM FELINOS DOMÉSTICOS
(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA)**

Porto Alegre

2021/2

LETÍCIA HENNEMANN PORTO

LINFOMA ALIMENTAR EM FELINOS DOMÉSTICOS
(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA)

Monografia apresentada como requisito parcial para conclusão do Curso de Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Gomes
Coorientadora: Prof^a.
Dra. Anelise Bonilla Trindade Girardi

Porto Alegre

2021/2

LETÍCIA HENNEMANN PORTO

LINFOMA ALIMENTAR EM FELINOS DOMÉSTICOS
(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial para obtenção do grau de Médico
Veterinário.

Data da Aprovação:...../...../.....

Prof. Dr. Cristiano Gomes

Orientador

Prof. Dra. Anelise Bonilla Trindade Girardi

Co-ordenadora

Membro da Banca

Membro da Banca

AGRADECIMENTOS

Este trabalho representa o fechamento de um ciclo de aprendizado, o qual mudou minhas perspectivas de vida. A medicina veterinária é a profissão que eu escolhi para minha vida por ser linda e gratificante.

Agradeço infinitamente a minha família e meus amigos por me apoiarem nos meus sonhos e por entenderem minhas ausências quando foi necessário.

Agradeço ao meu orientador professor Cristiano Gomes e minha coorientadora professora Anelise Girardi.

Por fim, agradeço a UFRGS que amo, por me proporcionar tantas oportunidades de aprendizado com professores exemplares e por ter sido fundamental na minha formação profissional e pessoal.

“Nada é tão nosso como os nossos
sonhos”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

O linfoma alimentar em felinos domésticos é uma neoplasias frequente na prática da medicina veterinária atualmente, sendo imperativo que o clínico veterinário tenha os conhecimentos necessários para a realização do diagnóstico preciso e proporcionar o tratamento adequado ao paciente. Utilizando a metodologia de revisão de literatura (livros, artigos, revistas científicas, etc.), o presente estudo objetivou discorrer sobre os aspectos diagnósticos e terapêuticos sobre o linfoma alimentar, a fim de proporcionar uma melhor compreensão desta patologia, permitindo a condução correta de casos clínicos. Para tanto, deve-se entender o processo dos diagnósticos diferenciais perante os sinais inespecíficos apresentados pelos pacientes, bem como conhecer as alternativas diagnósticas e o momento oportuno para sua utilização. O prognóstico do paciente vai depender do estado evolutivo da doença, do estado clínico geral do animal e do protocolo utilizado no tratamento. Podem ser realizados diferentes exames complementares para auxiliar no diagnóstico da afecção, sendo a biópsia de todas as camadas do intestino realizada em três segmentos (duodeno, jejuno e íleo), fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos, o procedimento mais assertivo. O tratamento principal é a quimioterapia e essa tem boa aceitação nos felinos. O protocolo utilizado dependerá principalmente do grau do linfoma alimentar diagnosticado. O diagnóstico diferencial em gatos idosos com sinais gastrointestinais é um ponto chave a ser considerado, perante a sobrevivência maior que os gatos domésticos têm apresentado, sendo importante excluir o diagnóstico de enfermidades que cursam com os mesmos sinais clínicos, tendo em vista que mesmo utilizando o método de diagnóstico por biópsia, o mesmo pode ser incerto.

Palavras-chave: Neoplasia. Gastrointestinal. Gatos. Diagnóstico. Tratamento

ABSTRACT

Alimentary lymphoma in domestic cats is a frequent neoplasm in the practice of veterinary medicine today, and it is imperative that the veterinary clinician has the necessary knowledge to carry out an accurate diagnosis and provide the appropriate treatment to the patient. Using the literature review methodology (books, articles, scientific journals, etc.), the present study aimed to discuss the diagnostic and therapeutic aspects of alimentary lymphoma, in order to provide a better understanding of this pathology, allowing the correct management of clinical cases. Therefore, the process of differential diagnoses must be understood in view of the nonspecific signs presented by patients, as well as knowing the diagnostic alternatives and the opportune moment for their use. The patient's prognosis will depend on the evolution of the disease, the general clinical status of the animal and the protocol used in the treatment. Different complementary tests can be performed to aid in the diagnosis of the condition, with the biopsy of all layers of the intestine performed in three segments (duodenum, jejunum and ileum), liver, pancreas and mesenteric lymph nodes, the most assertive procedure. The main treatment is chemotherapy and this is well accepted in felines. The protocol used will depend mainly on the degree of diagnosed alimentary lymphoma. The differential diagnosis in elderly cats with gastrointestinal signs is a key point to be considered, given the longer survival rate that domestic cats have shown, and it is important to exclude the diagnosis of diseases that course with the same clinical signs, considering that even using the method of biopsy diagnosis, the same may be uncertain.

Keywords: Neoplasm. Gastrointestinal. Cats. Diagnosis. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SIMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
Kg	Quilogramas
H&E	Hematoxilina e eosina
LA	Linfoma alimentar
TGI	Trato gastrointestinal
GI	Gastrointestinal
LAGB	Linfoma alimentar de grau baixo
LAGI	Linfoma alimentar de grau intermediário
LAGA	Linfoma alimentar de grau alto
LACG	Linfoma de grandes células granulares
ID	Intestino delgado
LGI	Linfoma gastrointestinal
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SC	Subcutâneo
VO	Via oral
Hhe	<i>Helicobacter heilmanni</i>
ECF	Enteropatia crônica felina
TMS	Tempo médio de sobrevivência
PCR	Reação em cadeia em polimerase
DII	Doença inflamatória intestinal
m ²	Metro quadrado
CD3+	CD3 positivo

MALT	Tecido linfoide associado a mucosa
ng/L	Nanograma por litro
RX	Raio X

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
2 REVISÃO TEÓRICA	14
2.1 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS.....	14
2.2. CLASSIFICAÇÃO DO LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS.....	14
2.2.1 Classificação anatômica	15
2.2.2 Classificação histológica	15
2.2.3 Classificação imunofenotípica	16
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	16
2.3.1 Fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma alimentar	17
2.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA ROTINA CLÍNICA	18
2.5 DIAGNÓSTICO DE LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS	20
2.5.1 Radiografia.....	20
2.5.2 Ultrassonografia abdominal	20
2.5.3 Citologia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia.....	22
2.5.4 Endoscopia	23
2.5.5 Laparotomia e laparoscopia.....	24
2.5.6 Histopatologia	25
2.5.7 Imuno-histoquímica	25
2.5.8 Reação em Cadeira de Polimerase (PCR) e Citometria de Fluxo	26
2.6 ESTADIAMENTO.....	27
2.7 TRATAMENTO	28
2.7.1 Quimioterapia.....	28
2.7.1.1 Linfoma alimentar de baixo grau	29
2.7.1.2 Linfoma alimentar de alto grau ou grau intermediário.....	30
2.7.1.3 Linfoma de grandes células granulares	32

2.7.1.4 Protocolo de resgate	33
2.7.1.5 Cuidados.....	34
2.7.2 Radioterapia	34
2.7.3 Cirurgia.....	35
2.7.4 Suporte	35
2.8 PROGNÓSTICO.....	36
3 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

Os tumores hematopoiéticos representam aproximadamente um terço de todos os tumores felinos e 90% desses são linfomas, também chamados de linfossarcomas. Essa neoplasia é frequentemente diagnosticada na rotina clínica e a localização gastrointestinal é responsável por 32% a 72% dos casos (RICHTER, 2003). Afeta geralmente gatos idosos, e alguns fatores de risco parecem estar associados com a maior ocorrência da doença, como inflamação crônica no trato gastrointestinal, exposição ambiental a fumaça de tabaco e infecção por *Helicobacter* spp (MARDELL, 2020; GIEGER, 2011).

Segundo Paulin et al (2018) existem diferentes classificações para o linfoma, o alimentar está em primeiro lugar, seguida pelo mediastinal e o multicêntrico. O linfoma alimentar (LA) pode ser ainda classificado de acordo com o grau histológico da patologia em baixo, intermediário ou alto, de acordo com o tamanho em linfoma de pequenas ou grandes células. Com relação ao fenótipo, ainda é classificado de acordo com linfócitos neoplásicos em T ou B.

No passado, o vírus da leucemia felina (FeLV) apresentava correlação direta com o LA, visto que uma porcentagem significativa dos gatos com linfoma apresentava exames positivos para FeLV. Atualmente, a maioria dos casos de LA não possui antígeno de FeLV circundante e uma possível explicação para isso seja o sucesso da implementação generalizada de testes para a detecção do antígeno para FeLV e vacinação que auxiliaram na redução da prevalência do vírus da FeLV em gatos domésticos (PAULIN et al, 2018).

Alguns fatores são importantes de serem observados e levados em consideração quando referem-se a algumas características do LA. Os gatos machos possuem um risco duas vezes maior de desenvolver a doença do que as fêmeas, de modo que essa diferença provavelmente está ligada à transmissão do vírus da FeLV e FIV, pois os machos tendem a disputar territórios e, por isso são mais susceptíveis à infecção pelos vírus. Em relação a idade dos animais acometidos por LA, existem dois grupos distintos, o primeiro grupo acomete animais em torno de três anos, sendo a maioria deles positivo para o antígeno do FeLV, e o segundo grupo acomete animais em torno de 10 a 12 anos, sendo a maioria deles negativo para o antígeno do FeLV (COSTA et al, 2017). O LA acomete gatos de todas as raças, mas a raça Siamês se mostra mais predisposta (MAZZOTTI, ROZA, 2016).

Os sinais clínicos nos felinos com LA são inespecíficos e geralmente de caráter crônico, podendo incluir perda de peso, vômito, diarreia, anorexia ou hiporexia e letargia (GIEGER, 2011), exigindo do Médico Veterinário atenção para os diagnósticos diferenciados na assistência

ao felino com os sinais clínicos supracitados e buscar métodos diagnósticos que excluam o linfoma.

Perante a importância atual do LA na rotina clínica felina, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura abrangendo a etiologia e a epidemiologia, fatores de risco para o surgimento da patologia, métodos diagnósticos e tratamento, promovendo uma atualização sobre os principais aspectos da doença.

1 REVISÃO TEÓRICA

2.1 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS

O linfoma gastrointestinal (LGI) é a principal forma anatômica de linfoma da espécie felina, representando uma porcentagem significativa entre 32% a 72% dos casos (RICHTER, 2003; RUBIO, SANZ, 2021; JARK, RODRIGUES, 2022). Sua origem pode ser de grau baixo, intermediário ou alto, de acordo com o tamanho, pode ser classificado em pequenas ou grandes células. Com relação ao fenótipo, ainda é classificado de acordo com linfócitos neoplásicos em T ou B (PAULIN et al, 2018). Pode ainda manifestar-se exclusivamente por infiltração intestinal ou por combinação de envolvimento intestinal, de linfonodos abdominais e/ou do fígado, sendo a forma celular linfocítica, de pequenas células, ou baixo grau, diagnosticada com mais frequência, representando até 80% dos casos, enquanto a forma de alto grau, ou de grandes células, correspondente aos restantes 20% (RICHTER, 2003; RUBIO, SANZ, 2021; JARK, RODRIGUES, 2022).

Jark e Rodrigues (2022) referem que até a década de 1980 a infecção pelo vírus da FeLV era a causa mais frequente relacionada ao desenvolvimento de neoplasias hematopoiéticas em gatos, e 70% dos animais eram FeLV positivos. As formas anatômicas mais comuns eram a multicêntrica e a mediastinal, as quais afetavam principalmente felinos jovens. Contudo, com o advento da vacina contra a FeLV, por volta de 1985, a ocorrência de linfoma relacionado ao vírus diminuiu progressivamente, representando, nos últimos anos, cerca de 10% a 25% dos casos.

Neste sentido, Norsworthy (2009) descreve que, atualmente, o linfoma alimentar apresenta menor associação com infecção pelo retrovírus felino, em comparação com outras formas anatômicas, como por exemplo o linfoma mediastinal, de modo que o LA tem sido relatado, com maior frequência, em gatos entre meia idade e idosos, geralmente FeLV negativos, e sua ocorrência em gatos jovens, em geral, está associada a FeLV positivo.

2.2. CLASSIFICAÇÃO DO LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS

O linfoma felino pode ser classificado de acordo com a sua localização anatômica, histologia e imunofenotípica. Para que se possa diferenciar entre os tipos de linfoma, além de outras causas de doença crônica do intestino, o diagnóstico apropriado se faz necessário, para que se estabeleça o tratamento mais indicado.

2.2.1 Classificação anatômica

O linfoma em felinos pode apresentar diferentes localizações anatômicas, sendo classificado em multicêntrico, mediastinal (ou tímico), alimentar, cutâneo, extranodal, nasal, renal e sistema nervoso, de modo que estas várias formas anatômicas de linfoma em gatos diferem em incidência relatada, porém o trato gastrointestinal é indicado como o local mais comum no felino, e dentro deste, o intestino delgado é o local mais frequente, representando entre 50% a 80% dos casos diagnosticados, seguido do estômago, em cerca de 25% e junção íleo-cecocolica e cólon (DALECK, NARDI, RODASKI, 2008; RICHTER, 2003; JARK, RODRIGUES, 2022).

2.2.2 Classificação histológica

A Organização Mundial da Saúde (OMS) é a referência para classificação histológica de linfomas de cães e gatos, e propõe um sistema de estadiamento para neoplasias hematopoiéticas em humanos, o qual foi adaptado para linfoma gastrointestinal (LGI) em felinos, sendo ainda o sistema mais frequentemente utilizado, apesar de seu valor limitado em prever a resposta terapêutica (PAULIN et al, 2018; JARK, RODRIGUES, 2022).

Para Marsilio (2021) e Jark e Rodrigues (2022) os LGI podem ser classificados pela sua morfologia (pequenas células ou grandes células), distribuição dentro da mucosa (por exemplo, epiteliotropismo), imunofenótipo (células B, células T e células natural killer [NK]). Dessa forma, a patologia é dividida em linfoma alimentar de baixo grau (LAGB), linfocítico ou de células pequenas; linfoma alimentar de grau intermediário (LAGI), com características mistas; e linfoma alimentar de grau alto (LAGA), linfoblástico, imunoblástico ou de células grandes. Uma forma menos comumente diagnosticada é o linfoma de grandes células granulares (LACG), sendo um subgrupo distinto.

Dentre as formas celulares do LGI, a mais comumente diagnosticada é a de pequenas células, linfocítica ou baixo grau, caracterizada por infiltração de pequenos linfócitos neoplásicos nas vilosidades intestinais. Menos frequentemente, os gatos podem ser acometidos por linfomas de células intermediárias ou de grandes células, também chamado de alto grau, em que há infiltração de linfócitos grandes nas vilosidades intestinais que, geralmente, evoluem para comprometimento da submucosa e transmural; de modo que essa caracterização é determinante no tratamento que será utilizado, assim como no prognóstico individual de cada paciente (JARK;

RODRIGUES, 2022).

Linfoma alimentar de grau baixo (LAGB) pode ser o subtipo mais comum em gatos, representando entre 60 a 75% do LA, e sua incidência é crescente nos últimos 10 anos, demonstrando a importância dessa apresentação de neoplasia (PAULIN et al, 2018).

2.2.3 Classificação imunofenotípica

Linfócitos estão presentes na lâmina própria e na camada intraepitelial da mucosa do intestino delgado, os quais são referidos como tecido linfoide associado a mucosa. O linfoma ocorre em linfócitos dessa região, podendo ser de células T, B, ou *Natural Killers* (NK), sendo a imunofenotipagem utilizada para auxiliar na diferenciação dessas células.

Uma população linfocítica monomórfica suporta um diagnóstico de linfoma, enquanto uma população linfocítica mista suporta um diagnóstico de inflamação. De acordo com Barrs e Beatty (2012 b), dentre 32 gatos diagnosticados com linfoma, baseado nos cortes corados com H&E, as colorações imuno-histoquímicas revelaram que, em cinco gatos, o infiltrado “neoplásico” era composto por uma população de linfócitos B e T pequenos e plasmócitos, de forma que todos os cinco casos foram reclassificados como enteropatias inflamatórias. Contudo, é importante ressaltar que LAGB não pode ser diagnosticado com base no fenótipo de células T sozinho, uma vez que a expansão destas células em tecido linfoide associado à mucosa intestinal também pode ocorrer na doença inflamatória intestinal em gatos.

Em dois estudos, o linfoma de células B predominou no estômago e intestino grosso, enquanto o linfoma de células T foi mais comum no intestino delgado (ID). Em um estudo retrospectivo de biópsia de ID de 63 gatos com linfoma ou DII, 84% eram CD3 positivo (CD3+), confirmando que os linfomas primários do ID em gatos são tipicamente de origem de células T (BARRS; BEATTY, 2012 a).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sinais clínicos frequentes do linfoma alimentar, independente do grau, apresentam caráter crônico, como vômitos, diarreia, emagrecimento progressivo, anorexia e letargia podendo, por vezes, ser observadas polidipsia e poliúria. Uma vez que estes sinais clínicos são inespecíficos e comuns a várias doenças em felinos, o linfoma alimentar deve ser incluído no diagnóstico diferencial, principalmente pelo fato desta afecção ter apresentado um aumento de casos nos últimos anos, sendo hoje a malignidade mais comum, e o trato gastrointestinal (TGI) a localização

mais afetada (GIEGER, 2011; RICHTER, 2003).

Costa et al (2017) referiram-se que, a princípio, existe uma predileção racial e sexual no acometimento de LA. Machos tem predileção maior do que fêmeas e a raça pura siamês demonstrou uma maior predisposição à neoplasia. A faixa etária mais acometida nos felinos domésticos é em torno de 13 anos de idade (MAZZOTTI, ROZA, 2016).

Em LAGB, pode-se detectar alças intestinais espessadas durante a palpação abdominal, embora esse achado possa ser inespecífico, enquanto que, na maioria dos casos de linfoma alimentar de alto grau, uma massa abdominal possa ser palpável, havendo a probabilidade de relação da mesma com linfadenomegalia, peritonite ou ascite, obstrução intestinal, perfuração intestinal e/ou intussuscepção estão relacionadas com a forma mais agressiva da doença, decorrente da diminuição no lúmen intestinal e presença de massa obstrutiva (PAULIN et al, 2018; RICHTER, 2003; MARSILIO, 2021).

2.3.1 Fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma alimentar

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença linfoide estão a exposição ambiental à fumaça de tabaco, infecção por *Helicobacter* spp. e inflamação intestinal crônica. Para Norsworthy (2009) e Mardell (2020) os gatos possuem potencial de exposição ao fumo passivo, não apenas por inalação durante e logo após o seu(a) tutor(a) fumar um cigarro, mas também por ingestão de partículas transportadas pelo ar que se depositam na pelagem e são engolidos durante a lambedura. A exposição à fumaça de tabaco no ambiente domiciliar aumenta o risco relativo de desenvolvimento de linfoma em gatos, comparado com os animais que vivem em domicílio de não fumantes, numa relação de 2,6% de aumento com qualquer exposição à fumaça e 4,3% de aumento com exposição à fumaça durante cinco anos ou mais.

É interessante observar também que além da exposição ao tabaco, colonização na mucosa intestinal de uma bactéria em específico, anda chamando a atenção de pesquisadores. Nas últimas décadas, a colonização bacteriana da mucosa intestinal pelo organismo argirofílico *Helicobacter* spp., tem sido detectado como potencial fator oncogênico em neoplasia gástrica felina como resultado de estimulação antigênica crônica. As cepas gástricas de *Helicobacter heilmannii* (Hhe) foram relatadas como promotoras de linfoma felino em um estudo envolvendo 47 gatos, onde 14 de 16 linfoma linfoblástico e dois de 16 linfoma linfocítico foram positivos para organismo Hhe (especialmente Hhe2 e Hhe4). No entanto, ainda não foi esclarecido se bactérias invasivas podem desencadear o desenvolvimento de LA ou, em vez disso, podem, oportunamente, colonizar a mucosa danificada após o desenvolvimento de LA (GIEGER, 2011; PAULIN et al, 2018).

Geralmente a progressão clínica de LA se dá de forma lenta, com sinais clínicos presentes ao longo de semanas a meses, e a diarreia é o sinal clínico que aparece de 50 até 65% dos casos em pacientes com enteropatia crônica felina (ECF). Sugere-se que a inflamação crônica pode aumentar o risco de desenvolver LA, principalmente porque a doença inflamatória intestinal (DII) concomitante foi descrita em até 60% dos casos de LA. Em outro estudo, 60% dos gatos com LA de células T e 33% dos gatos com LACG, apresentavam quadro clínico crônico pré-existente, sugestivo de doença inflamatória (MARSILIO, 2021; PAULIN et al, 2018; BARRS, BEATTY, 2012 a).

De acordo com Gieger (2011) e Barrs e Beatty (2012 a), embora a infecção pelo vírus da FeLV e pelo vírus da FIV são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma, gatos com linfoma do TGI geralmente são negativos para ambos os vírus, havendo uma relação ao vírus da FeLV associado à LA de apenas 0 a 12% dos casos.

2.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA ROTINA CLÍNICA

A análise laboratorial completa do paciente é de suma importância, pois permite a avaliação da saúde do paciente e complementa a busca por causas primárias e secundárias da doença em gatos, com sinais clínicos crônicos como vômitos, perda de peso, diarreia.

A avaliação laboratorial é essencial tanto para avaliar o estado de saúde do gato como para a instituição do tratamento quando o diagnóstico de LA for confirmado. Em uma primeira avaliação, as informações gerais do paciente são importantes para a segurança do procedimento anestésico para acolhida de biopsia gastrointestinal, medicações auxiliares no tratamento, necessidade de tratamento de suporte e protocolo de monitoramento, uma vez que os animais mais afetados são frequentemente mais idosos e senis e podem possuir outras comorbidades (MAZZOTTI; ROZA, 2016).

Gieger (2011) descreveu que anormalidades do hemograma em gatos com linfoma GI podem incluir anemia leve a moderada (geralmente não regenerativa de doença crônica ou anemia regenerativa secundária a doenças intestinais), perda de sangue pelo TGI e neutrofilia (secundária à inflamação, neoplasia ou estresse). A anemia também pode ser proveniente de uma infiltração neoplásica pelo linfoma na medula óssea, porém é incomum.

As anormalidades bioquímicas podem incluir hipoalbuminemia e/ou panhipoproteinemia secundária à perda intestinal. Em um estudo, 49% dos gatos com LAGB e 50% dos gatos com LAGA eram hipoalbuminêmicos, sendo a hipoalbuminemia relatada em 70% dos casos de LA. A razão pela qual a hipoalbuminemia é menos comum em LABG não é conhecida, entretanto

aceita-se a hipótese de que a parede intestinal é mantida íntegra por mais tempo, e que por isso é afetada apenas nos estágios mais avançados da doença. Essa anormalidade pode ser decorrente da perda da integridade da mucosa, mas também associada à resposta da fase aguda (GIEGER, 2011; RUSSELL et al, 2012; JARK, RODRIGUES, 2022).

Jark e Rodrigues (2022) indicam que as determinações das concentrações séricas de cobalamina e folato são importantes para gatos com suspeita de LGI, uma vez que pode haver diminuição de ambos componentes em casos de linfomas localizados, respectivamente em íleo e jejuno. Neste sentido, para Paulin et al (2018), as suas diminuições estão associadas a má absorção entérica, sendo comum em doenças graves do intestino delgado (ID).

Além de informações sobre a má absorção, cobalamina e folato também podem fornecer algumas pistas sobre a localização da doença. Na presença de hipocobalamina, biopsias ileais são essenciais para maximizar a probabilidade de coleta de amostras que são representativas do processo da doença. Quando o paciente apresenta folato abaixo dos níveis de referência, o recomendado é realizar biópsia duodenal, pois é onde o folato é mais absorvido. A concentração de folato sérico podem estar aumentadas quando existe uma enteropatia crônica como resultado de disbiose ou pode estar diminuída devido a inflamação intestinal da mucosa e subsequente má absorção (MARSILIO, 2021). A hipocobalamina não só tem significado diagnóstico e prognóstico, como também pode exacerbar sinais de diarreia, vômitos, anorexia e perda de peso, além de causar fraqueza (PAULIN et al, 2018).

De forma geral, todos os pacientes com histórico de doença gastrointestinal devem ter as concentrações séricas de cobalamina medidas. Uma terapia adjuvante de suplementação em pacientes que necessitem, visa uma melhora nos índices séricos e uma melhora clínica associada às baixas concentrações dessa vitamina. A cobalamina deve ser suplementada sempre que a concentração sérica de cobalamina estiver na faixa normal baixa, ou seja, menos de aproximadamente 400 ng/L (TEXAS A&M, 2022).

Gieger (2011) descreve um estudo de gatos com histórico de sinais clínicos relacionados ao TGI e confirmados hipocobalamina (<100 ng/L), nos quais as concentrações séricas de cobalamina e a média de peso corporal aumentaram, e os sinais de doença GI melhoraram na maioria dos animais após quatro semanas de administração de cobalamina na dose de 250 mg por via subcutânea (SC), uma vez por semana ou é possível também administrar cobalamina na dose de 0,25 mg por via oral (VO) a cada 24 horas durante 12 semanas (TEXAS A&M, 2022). Em conjunto, deve-se realizar o tratamento da doença primária, responsável pela má absorção entérica (GIEGER, 2011).

2.5 DIAGNÓSTICO DE LINFOMA ALIMENTAR EM GATOS

É essencial uma abordagem diagnóstica completa para gatos com histórico de doença crônica do TGI, incluindo perda de peso, hiporexia/ anorexia, diarreia e vômitos. São indicados testes variados como ultrassonografia abdominal, radiografia e endoscopia, com o intuito de descartar doenças primárias ou secundárias (GIEGER, 2011).

Além dos exames complementares citados acima e a análise hematológica de rotina como bioquímicos e hemograma, outros exames são necessários para excluir diagnóstico diferenciais, como a dosagem hormonal de T4 (tiroxina) total para descartar a presença de hipertireoidismo, exames de fezes a fim de excluir doenças parasitárias como *Giardia* spp, protozoários como *Cryptosporidium* spp, protozoário *Isoospora* spp., protozoário *Tritrichomonas foetus*, bacteriana *Clostridium* spp e bactéria *Campilobacter* spp e alterações na dieta, em casos de intolerância alimentar (JARK; RODRIGUES, 2022).

2.5.1 Radiografia

O exame de radiografia não é utilizado rotineiramente em gatos com sinais clínicos de doença GI, devido à pouca informação que podem fornecer, não revelando nenhuma anormalidade habitualmente; contudo, a radiografia torácica é utilizada para estadiamento do paciente oncológico em três posições, sendo elas ventrodorsal, lateral direita e esquerda (MORRIS, 2007; GIEGER, 2011).

2.5.2 Ultrassonografia abdominal

O exame ultrassonográfico é útil em vários casos, facilitando a avaliação do TGI pela análise da espessura da parede, estratificação, motilidade e conteúdo luminal e linfonodos. A parede intestinal normal aparece como imagem de cinco camadas, alternando em ecogenicidade hiper e hipocóicas, correspondentes à superfície luminal, mucosa, submucosa e serosa. É considerada ultrassonografia com espessura normal intestinal, quando são verificadas as medidas: duodeno e jejuno $\leq 2,8\text{mm}$, íleo $\leq 3,2\text{mm}$ e colón $\leq 1,7\text{mm}$ (BARRS; BEATTY, 2012 a). O diâmetro do linfonodo mesentérico também pode ser medido e geralmente é $\leq 5\text{mm}$. O espessamento mural pode ser ainda caracterizado pela simetria, localização anatômica e classificação como focal, multifocal ou difusa (BARRS; BEATTY, 2012 a).

Jark e Rodrigues (2022) e Barrs e Beatty (2012 a) descreveram que relacionado aos

exames de imagem, achados ultrassonográficos em felinos com a forma linfocítica (ou de pequenas células) da doença são, em grande parte dos casos, indistinguíveis da doença inflamatória intestinal (DII), e consiste no espessamento da parede intestinal, com ou sem preservação da estratificação das camadas, e/ou linfonomegalia (Figura 1). Em um estudo com análise de diferentes achados ultrassonográficos foram constatados linfonomegalia e espessamento da camada muscular em cerca de 50% dos casos de LGI linfocítico contra 4% dos casos de DII, sendo esse um parâmetro que poderia ser um indicativo de diferenciação entre os dois processos, juntamente com outros exames, embora não conclusivo. No linfoma de alto grau os achados ultrassonográficos incluíram espessamento intestinal transmural, perda da estratificação de camadas, diminuição da ecogenicidade da parede, hipomotilidade localizada, linfonomegalia abdominal e/ou presença de neoformação intestinal. As características ultrassonográficas do LACG em gatos não foram descritas em detalhes, mas parecem semelhantes a LAGI e LAGA.

Neste sentido, Richter (2003) expôs que as lesões no linfoma GI podem ser nodulares (focais ou multifocais) ou difusas. Embora a anormalidade ultrassonográfica mais comum seja o espessamento da parede gástrica ou intestinal, outros achados importantes incluem perda de estratificação, massa localizada associada ao intestino, diminuição da ecogenicidade da parede intestinal, hipomotilidade regional, linfadenopatia regional e ascite.

Uma limitação da ultrassonografia seria a dificuldade em avaliar a localização anatômica exata e a extensão de certas lesões, possivelmente devido à incapacidade das ondas de ultrassom de penetrar em estruturas cheias de gás, como no intestino (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

Figura 1 - Imagens ultrassonográficas sagitais de gato

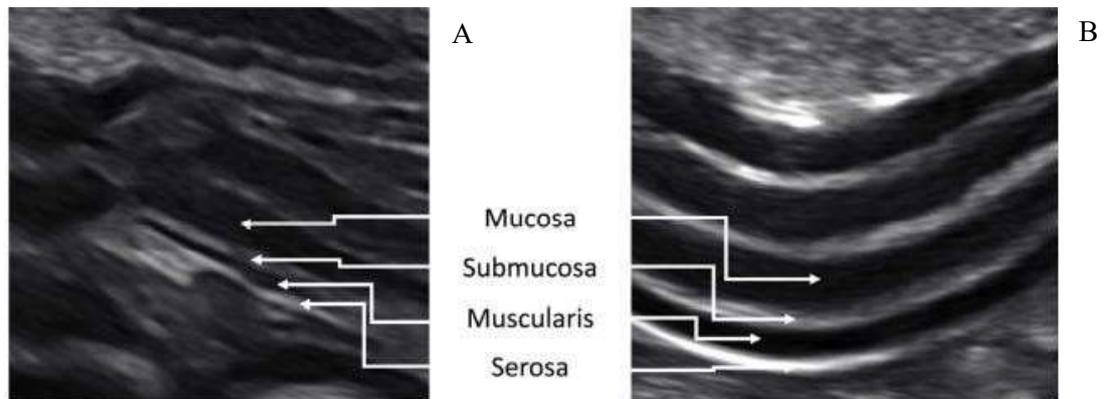


Figura 1: imagens ultrassonográficas sagitais de um gato com intestino delgado normal (A) e de um gato com sinais de enteropatia crônica (B). As mucosas, submucosas, musculares e camadas serosas são indicadas com setas na imagem. Em comparação com intestinos normais, a muscular própria é espessada no gato afetado com SCL. Fonte: MARSILIO, 2021.

2.5.3 Citologia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia

Perante a neoformação intestinal, ou considerável linfonodomegalia jejunal, pode ser utilizada a punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia e em subsequência a análise citológica, contudo, a presença de inflamação pode impedir o diagnóstico conclusivo. Ainda, particularmente nos casos de LAGB, pelas características dos linfócitos, o diagnóstico pode ser mais difícil (JARK; RODRIGUES, 2022). Essa afirmação se explica porque a população de linfócitos neoplásicos compreende pequenos linfócitos, que são considerados comuns em um linfonodo. Por outro lado, a citologia aspirativa de massas focais na parede intestinal ou linfonodos mesentéricos aumentados são considerados adequados para diagnósticos LAGI e LAGA (PAULIN, 2018).

Conforme Little (2018), o diagnóstico da maioria das formas anatômicas de linfoma no gato pode ser feito por meio desse exame, sendo possível a aspiração de um linfonodo aumentado, de tecidos acometidos ou de líquidos cavitários (ex. Líquidos pleurais no linfoma mediastinal), e o diagnóstico histopatológico dificulta a observação dos grânulos, devido a coloração com H&E usados, sendo necessária, para a sua identificação, a utilização de colorações do tipo Romanowsky, como feito na citologia (Figura 2).

Figura 2 – Imagens diagnósticas de linfoma alimentar de grau alto

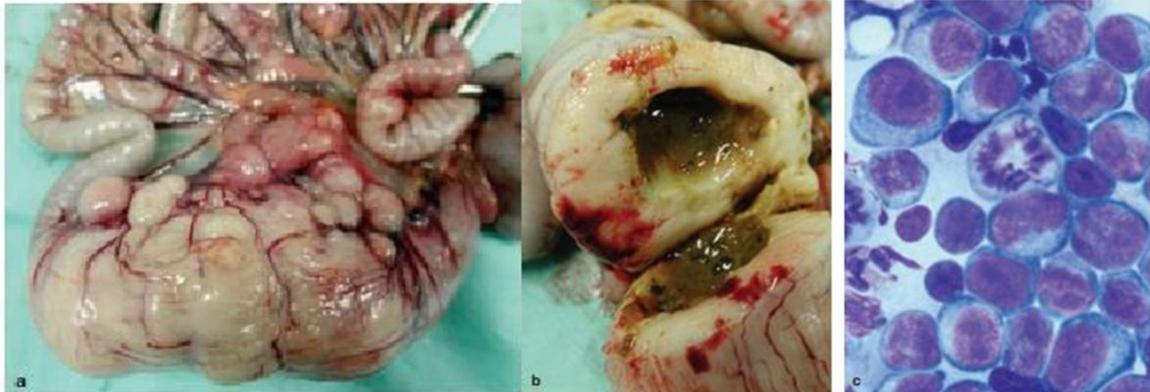


Figura 2, representa em: (a) linfoma alimentar de grau alto (LAGA) na região de ileo-ceco-cólica e (b) um corte a superfície do mesmo espécime. O diagnóstico de LAGA muitas vezes pode ser baseado sobre citologia de aspirados por agulha fina guiados por ultrassom de uma massa intestinal focal ou mesentérica aumentada linfonodo, demonstrado em: (c) citologia de um derrame abdominal, mostrando células redondas neoplásicas e figura mitótica. Fonte: BARRS; BEATTY (2012 b).

2.5.4 Endoscopia

Endoscopia digestiva é uma técnica bem estabelecida pois possui vários benefícios, e constitui uma importante ferramenta em gastroenterologia felina, pois proporciona a capacidade de acessar o estômago, duodeno, íleo distal e cólon, além de permitir a visualização direta da mucosa. Endoscopistas experientes muitas vezes conseguem chegar ao jejuno proximal. Endoscopia é um exame minimamente invasivo e é uma técnica considerada rápida que permite que lesões macroscópicas sejam descritas e múltiplas amostras intestinais possam ser coletadas, porém possui alcance limitado por coletar amostras de mucosa e por vezes de submucosa (PAULIN et al, 2018). Portanto, animais com espessamento nas camadas superficiais como mucosa e submucosa, poderão se beneficiar desta técnica, o mesmo não acontece para alterações na camada muscular.

De acordo com Marsilio (2021), a coleta de biópsia endoscópica, por ser um procedimento minimamente invasivo, exige menor tempo de recuperação, permitindo iniciar a terapia imediatamente após o procedimento, sem risco de deiscência da ferida. Além disso, a superfície da mucosa pode ser visualizada e as lesões podem ser coletadas de forma mais objetiva. Usando o equipamento endoscópico apropriado, o avanço do tubo de inserção no duodeno é facilmente realizado, conseguindo atingir o jejuno proximal, muitas vezes. As diretrizes recomendam a coleta de um mínimo de seis biópsias de mucosa do duodeno felino e três a cinco

biopsias do íleo para um exame histopatológico confiável. A limitação do alcance anatômico da endoscopia é ofator preponderante na escolha do método diagnóstico nos casos de suspeita de doença crônica do intestino delgado (ID).

2.5.5 Laparotomia e laparoscopia

Um grande número de gatos que demonstra sinais clínicos de doença crônica de ID e espessamento da parede intestinal, também apresenta alterações histológicas quando submetidos à biopsia por laparotomia. A realização de biopsias abrangendo todas as camadas do intestino e a posterior análise histológica das lesões é muito útil para a diferenciação destas afecções. Em um estudo recente, dos 43 gatos com sinais crônicos de doença relacionadas ao TGI, submetidos à biopsia de espessura total, 23% diagnosticados com LABG, 46,5% apresentavam doença inflamatória in-testinal (DII), 9,3% foram diagnosticados com fibrose, 7% com gastrite, 7% apresentavam linfangiectasia e 4,7% mastocitomas. Além das biopsias no TGI, a laparotomia ou a laparoscopia possibilitam a biopsia de linfonodos mesentéricos, fígado e pâncreas simultaneamente (GIEGER, 2011).

As desvantagens dessas técnicas implicam em procedimentos mais invasivos, seguido pelo processo de cicatrização das incisões abdominais, prejudicado pela debilidade do animal. Outra desvantagem da biopsia cirúrgica é que mesmo se retira-das de todas as seções do intestino delgado (ou seja, duodeno, jejuno e íleo), são representativas de apenas um único local dentro de cada seção.

No estudo de McCLARAN et al (2017), foi possível observar as técnicas de biopsias que foram utilizadas quando realizada lapatomia através do uso de lâmina de bisturi número 15 e tesoura de Metzenbaum. As biópsias hepáticas foram obtidas com método de guilhotina e sutura interrompida simples. As técnicas de biópsia estomacal e intestinal foram semelhantes àquelas descritas acima.

Por outro lado, existe a realização de biopsias gastrintestinais por laparoscopia, a qual é realizada através da técnica de Hasson modificada. (Com a inserção de um trocarte inicial é realizada com uma minilaparotomia, e após a incisão na linha alba são utilizadas duas suturas de fixação para que seja feita uma outra incisão até aceder ao peritoneu. Posteriormente é inserida uma cânula com um obturador rombo e em seguida realiza-se a insuflação abdominal) É uma técnica com duração equivalente a laparotomia, considerada pouco invasiva, com um tempo de recuperação mais rápido e mínima chance de complicações pós procedimento, mostrando ser uma boa opção na obtenção de biopsia para pacientes mais idosos, por exemplo (McCLARAN et al,

2017).

2.5.6 Histopatologia

A histologia é particularmente importante no linfoma alimentar em que, em geral são necessárias biopsias por endoscopia (espessura parcial) ou cirúrgica (espessura total) do TGI para diagnóstico, a fim de estabelecer as diferenças entre inflamação intestinal linfoplasmocitária grave e linfoma maligno (LITTLE, 2018)

LA é caracterizada pela infiltração do TGI com linfócitos neoplásicos, com ou sem envolvimento do linfonodo mesentérico. A classificação do linfoma é feita de acordo com sua taxa natural de propagação, reconhecendo três graus histológicos (alto, intermediário e baixo) com base na frequência de mitose. O linfoma também é classificado em entidades de doença específicas com base, principalmente, no imunofenotipo e características morfológicas (BARRS; BEATTY, 2012 a).

Marsilio (2021) relata que a inflamação do TGI é encontrada na mucosa e, as vezes, se estende até o epitélio, sendo caracterizado pelo aumento no número de linfócitos e plasmócitos bem diferenciados, acompanhados pela destruição da arquitetura normal. LAGB é caracterizado por infiltração transmural epitelial/mucosa com linfócitos bem diferenciados, muitas vezes acompanhada de inflamação linfoplasmocítica no mesmo e/ou em outras partes do trato intestinal.

O linfoma causa infiltração na mucosa por linfócitos neoplásicos que são frequentemente distribuídos irregularmente entre as vilosidades intestinais, com progressão frequente para infiltração submucosa e transmural. LAGB e LACG normalmente consistem em células T, enquanto LAGA consiste em células B (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

2.5.7 Imuno-histoquímica

Conforme Paulin et al (2018), a técnica de imuno-histoquímica (IHQ) é utilizada rotineiramente no diagnóstico de neoplasias, em conjunto com a histopatologia, auxiliando na diferenciação de lesões inflamatórias. A IHQ tornou-se uma técnica molecular cada vez mais importante para melhorar o diagnóstico de LA, especialmente no auxílio da diferenciação de LAGB e DII. Através deste exame é possível determinar a população de linfócitos que está presente na amostra de tecido avaliada. O patologista busca determinar se todos os linfócitos vistos na coloração regular de H&E são de uma única linhagem ou se o infiltrado consiste em uma

mistura de células T, células B e células plasmáticas, visto que as primeiras apoiam o diagnóstico de linfoma e as últimas, o diagnóstico de inflamação, ou seja, DII (MARSILIO, 2021).

Jark e Rodrigues (2022) explicam que na IHQ os antígenos são reconhecidos por anticorpos específicos, os quais se ligam aos antígenos de superfície expressos pelos linfócitos, chamados de *Clusters of Differentiation* (CD). Os anticorpos mais comumente utilizados incluem anti-CD3 para detectar linfócitos T (expressa CD3 na sua superfície), anticorpos PAX-5, CD-79 e CD-20 que identificam linfócitos B e anticorpos anti-CD57, usado para detectar células *natural killer* (NK).

O uso de imuno-histoquímica (IHQ) para marcadores de células B e T pode ajudar a distinguir DII de LAGB porque gatos com linfoma devem ter uma população monoclonal de linfócitos B ou T. Em um estudo, de 32 gatos diagnosticados com LAGB nas colorações de rotina de H&E, 16% dos casos foram reclassificados como tendo DII, com base em uma população mista de células B e T e células plasmáticas. Após realização de IHQ, os resultados podem ser difíceis de interpretar, uma vez que as técnicas de coloração e os anticorpos utilizados variam entre laboratórios, e há absorção de coloração muitas vezes inconsistentes nas células de um tumor individual e entre tumores da mesma espécie. Além disso, a presença do linfócito T isoladamente não é diagnóstico para linfoma, visto que o tecido linfóide associado à mucosa (MALT), consiste principalmente de células T e se expande em casos de inflamação intestinal (GIEGER, 2011).

2.5.8 Reação em Cadeira de Polimerase (PCR) e Citometria de Fluxo

O uso da reação em cadeia de polimerase (PCR) pode ser útil para confirmar o diagnóstico de LA, pois a detecção de uma expansão clonal de linfócitos B ou T aponta para o diagnóstico de linfoma, enquanto uma população mista de células linfóides suporta um diagnóstico de DII. Se a histologia for inconclusiva, técnicas de análise molecular, como o PCR para reorganização de receptores de antígenos para a avaliação da clonalidade de genes de receptores de células T e B, podem acrescentar dados referente ao processo maligno (GIEGER, 2011; LITTLE, 2018).

Os ensaios de clonalidade permitem a visualização da diversidade dos receptores de antígenos, e a presença de diversos receptores sugere a existência de lesões inflamatórias (policromais), enquanto receptores uniformes indicam lesões neoplásicas (clonais) (MARSILIO, 2021).

2.6 ESTADIAMENTO

Little (2018) refere que após a realização do diagnóstico de linfoma alimentar, o estadiamento do paciente deve ser realizado, 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 a modalidade terapêutica a instituir, as expectativas em relação à terapia utilizada e o comportamento individual de cada classe de linfoma alimentar. O estadiamento completo envolve a execução do exame físico detalhado, com atenção especial ao tamanho dos linfonodos (incluindo tonsilas), palpação abdominal (massas, alças intestinais espessadas, organomegalia), compressão torácica cranial (massa mediastinal) e exame oftálmico. A avaliação laboratorial envolve hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise com cultura e sensibilidade (para avaliar infecções preexistentes de trato urinário que podem representar um nicho para sepse durante quimioterapia imunossupressora) e sorologia para FIV e FeLV. Devem ser realizadas radiografias (RX) torácicas em três incidências (lateral direita, lateral esquerda e ventrodorsal) a fim de identificar linfonodos e estruturas pulmonares, mediastinais e pleurais. O exame de ultrassonografia abdominal é útil para detectar a espessura da parede GI, o tamanho do linfonodo mesentérico e o tamanho e a ecotextura de órgãos (fígado, baco e rim). É importante lembrar que o exame de imagem ultrassonográfico é indispensável para o estadiamento da extensão regional da doença e na triagem de distúrbios (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

Desta forma, este mesmo autor refere que o estadiamento completo com a classificação anatômica direcionará a seleção apropriada do tratamento, minimizando os efeitos tóxicos e reduzindo as complicações associadas ao tratamento (Tabela 1) (LITTLE, 2018).

Tabela 1 – Sistema de estadiamento clínico adaptado ao linfoma gastrointestinal felino

Estágio	Extensão do linfoma no organismo
1	Massa única gastrointestinal (GI) envolvimento de linfonodo regional
2	Massas primárias GI passíveis de ressecção com envolvimento de linfonodo regional Massa primária em região íleo- ceco-cólica com ou sem envolvimento de linfonodo mesentérico
3	Duas ou mais áreas do TGI envolvidas Massas primárias GI não passíveis de ressecção
4	1,2 ou 3 mais o envolvimento de fígado e/ou baço
5	1, 2, 3 ou 4 mais o envolvimento inicial do sistema nervoso central/ou medula óssea

Fonte: JARK; RODRIGUES, 2022.

2.7 TRATAMENTO

A seleção do protocolo de quimioterapia, segundo Gieger (2011), depende do tipo de linfoma (linfocítico ou linfoblástico), de fatores associados ao paciente, incluindo comorbidades associadas, e fatores relacionados ao tutor, como condições financeiras, habilidade para medicar o gato e possibilidade de retorno para novas verificações. O tratamento quimioterápico de linfoma alimentar em felinos também possui variações nas combinações farmacológicas, taxa de resposta e duração do tempo de remissão de acordo com o grau do linfoma.

A radioterapia, utilizada de forma isolada ou como terapia complementar, também é uma técnica utilizada, porém com menor frequência, pois geralmente o tratamento quimioterápico apresenta resultados bastante efetivos (GIEGER, 2011; DA-LECK; NARDI; RODASKI, 2008).

2.7.1 Quimioterapia

O tratamento mais indicado consiste na quimioterapia antineoplásica, geralmente bem tolerada pelos gatos, proporcionando boa qualidade de vida durante a terapia. A escolha do protocolo de tratamento depende dos fatores acima descrito, devendo ser realizada junto com o tutor do animal, considerando as desvantagens, as probabilidades de efeitos colaterais, e as vantagens da administração de doses maiores, bem como menor exposição ao antineoplásico tanto pelo tutor, quanto pelo animal (JARK; RODRIGUES, 2022; GIEGER, 2011).

2.7.1.1 Linfoma alimentar de baixo grau

O LAGB é considerada uma neoplasia de crescimento lento, com boa resposta ao tratamento da associação entre prednisona ou prednisolona diariamente (2 a 3 mg/Kg por VO a cada 24h, diminuindo, para 1mg/Kg por VO a cada 24 a 48 horas) e tratamento com clorambucila (20mg/m² por VO, a cada 2 semanas, ou 15 mg/m² por VO a cada 24h, durante 4 dias consecutivos a cada 3 semanas). Foi relatado bom prognóstico, com índices de resposta gerais de até 96%, e até 76% dos gatos alcançando remissão completa, com duração mediana da remissão clínica de cerca de 19 a 26 meses (LITTLE, 2018).

De acordo com Richter (2003) e Jark e Rodrigues (2022), para gatos com linfoma de baixo grau, excelentes resultados podem ser alcançados com prednisolona oral e terapia de pulso de alta dose de clorambucil, considerado um agente de “aniquilação lenta”, com utilização justificada no que diz respeito à menor taxa, usando mais fármacos específicos do ciclo celular, como vincristina ou metotrexano, podendo não ser necessários. Não foi identificado se os gatos com má assimilação, como aqueles com baixas concentrações de cobalamina, possuem absorção prejudicada do medicamento e, portanto, podem ter falha do tratamento com uso de fármacos orais. O clorambucil pode ser administrado em doses altas, a cada 2 a 3 semanas, ou em doses menores de 2 a 3 vezes na semana, podendo o tratamento se estender por meses a anos e, frequentemente, até o final da vida.

Em um estudo descrito por Richter (2003), dentre 50 gatos com linfoma, 36 foram tratados com quimioterapia, e 29 gatos com linfoma linfocítico foram tratados com prednisolona (10mg/dia por gato) e pulso de alta dose de clorambucil (Leukeren, 15 mg/m² de área de superfície corporal oral uma vez ao dia por 4 dias e repetido a cada 3 semanas). 69% dos gatos alcançaram remissão completa de 20,5 meses (intervalo: 5,8 – 49 meses), e o tempo médio de sobrevida para todos os gatos foi de 17 meses (intervalo: 0,33 – 50 meses), com um tempo médio de sobrevida de 22,8 meses para gatos que alcançaram remissão completa (intervalo: 10-50 meses).

Geralmente, gatos com LAGB apresentam melhores respostas à terapia e tempos de sobrevivência mais longos quando comparados àqueles com LAGA. Em um estudo com gatos com linfoma tratados com vários protocolos de quimioterapia, 50 gatos com LAGB tiveram taxa de resposta completa (TRC) de 69% e um tempo médio de sobrevida (TMS) de 17 meses em comparação com uma TRC de 18% e um TMS de 3 meses para 17 gatos com LAGA (GIEGER, 2011).

Um estudo americano descrito por Jark e Rodrigues (2022), com 120 gatos foi identificado que 70% dos animais com LGI manifestavam a forma linfocítica de células T (84/120), com

sobrevida média de 29 meses, enquanto os gatos com a forma transmural de grandes células T (17/120) apresentaram sobrevida média de apenas 1,5 mês e os animais com a forma transmural de grandes células B (19/120) uma sobre-vida média 3,5 meses, ou seja, dentre as formas celulares de LGLI, a de melhor prognóstico foi a linfocítica de pequenas células T.

Em outro estudo, foi observado que 94% dos gatos com LA linfocítico alcançaram remissão, sendo 50% de remissão completa e 39% de remissão parcial e sobrevida média global de 23 meses, enquanto outro estudo obteve resultados ainda mais expressivos com 100% de resposta e, em média, primeira remissão de 26 meses. No Brasil, um estudo recente, na cidade de São Paulo, teve como resultados o linfoma linfocítico de pequenas células T como o mais frequente, presente em 85% dos casos (40/47) com sobrevida média de 24 meses; linfoma de grandes células T em 4,3% dos casos (2/47) e linfoma de grandes células B em 10,7% dos casos (5/47) com sobrevida média de 5 meses (JARK; RODRIGUES; 2022).

2.7.1.2 Linfoma alimentar de alto grau ou grau intermediário

O tratamento para linfoma de alto grau consiste na realização de protocolos de quimioterapia mais agressivos e suporte nutricional com alimentação forçada ou sonda alimentar (MAZZOTTI, ROZA, 2016). Para linfomas de alto grau são indicados protocolos de poliquimioterapia, como o COP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) ou CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona L-asparaginase Metotrexano) (JARK; RODRIGUES, 2022; GIEGER, 2011).

O protocolo de CHOP é o mais utilizado na rotina clínica e aplicado durante as primeiras 9 semanas e, posteriormente, a cada duas semanas até completar 25 semanas (Tabela 2). A doxorrubicina apresenta efeitos secundários mais evidentes que outros quimioterápicos no protocolo CHOP, e adicionalmente tem toxicidade renal maior do que cardíaca, portanto, é muito importante a avaliação renal antes do início e durante o uso do protocolo (dosagem de creatinina antes de cada sessão de quimioterapia, e creatinina e urinálise antes de cada sessão de doxorrubicina). Esse mesmo quimioterápico e a vincristina apresentam irritação tecidual severa, podendo originar necrose e até amputação quando ocorre extravazamento do medicamento no tecido subcutâneo, de forma que o cateter intravenoso deverá ser instalado perfeitamente no animal (MAZZOTTI, ROZA, 2016).

Outro protocolo usado no LAGA é o COP (Tabela 3) e algumas outras opções são a ciclofosfamida ou doxorrubicina como agentes únicos em doses a baixo descritas (MAZZOTTI,

ROZA, 2016).

O protocolo associado ao COP resultou em remissão completa em 50 a 75% de gatos com TMS variando entre 2 à 9 meses. Contudo, quando a doxorrubicina foi incluída em protocolos multifármacos, foram relatados períodos de remissão significativamente mais longos em gatos responsivos, em comparação com aqueles que receberam apenas terapia COP ou CHOP (LITTLE, 2017).

Tabela 2 – Esquema de administração de CHOP recomendado para gatos com linfoma alimentar de alto grau*

Semana	Vincristina 0,7mg/m ² , IV	Prednisona VO, SID	Ciclofosfamida 200mg/m ² , VO ou IV	Doxorrubicina 25mg/m ² , IV
1 ^a	X	2mg/kg		
2 ^a		2 mg/kg	X	
3 ^a	X	1 mg/kg		
4 ^a		1 mg/kg		X
6 ^a	X			
7 ^a			X	
8 ^a	X			
9 ^a				X
11 ^a	X			
13 ^a			X	
15 ^a	X			
17 ^a				X
19 ^a	X			
21 ^a			X	
23 ^a	X			
25 ^a				X

Fonte: MAZZOTTI, ROZA, 2016.

*Após a quarta semana, administrar prednisona a cada dois dias até a finalização do tratamento do protocolo

Tabela 3 – Protocolo COP recomendado como resgate para linfoma de baixo grau ou para o tratamento de linfoma de alto grau

Indução			
Dia	Prednisona 2mg/Kg, VO	Ciclofosfamida 300mg/m², VO ou IV*	Vincristina 0,75 mg/m², IV
1^a	X	X	X
2^a	X		X
3^a	X		X
4^a	X	X	X

Manutenção

Vincristina e ciclofosfamida continuam a cada 3 semanas depois da quarta semana indefinidamente. A prednisona deverá ser continuada com a mesma dosagem pelo mesmo tempo que dure o tratamento com ciclofosfamida e vincristina

Fonte: MAZZOTTI, ROZA, 2016.

*A dose total de ciclofosfamida pode ser dividida em 2-3 dias, quando administrada oralmente.

2.7.1.3 Linfoma de grandes células granulares

LACG é uma forma incomum e possui como característica um prognóstico ruim. Em um estudo com 45 gatos com LACG, todos testaram negativos para retrovírus. 23 gatos foram tratados com quimioterapia, e apenas 30% responderam, com o tempo médio de sobrevida (TMS) de 57 dias (intervalo, 0-267 dias), enquanto fatores prognósticos para melhor sobrevida não foram detectados (GIEGER, 2011).

LACG de fato parece ter uma sobrevida muito baixa como relatado em outro estudo com 109 gatos com esse tipo de linfoma, e a sobrevida média dos pacientes foi de 21 dias. Apenas 7,3 % dos animais sobreviveram por período superior à seis meses (JARK; RODRIGUES, 2022). Na figura 3 é possível observar as características desse grau de linfoma alimentar em felinos.

Figura 3 – Representações de linfoma alimentar de grandes células granulares

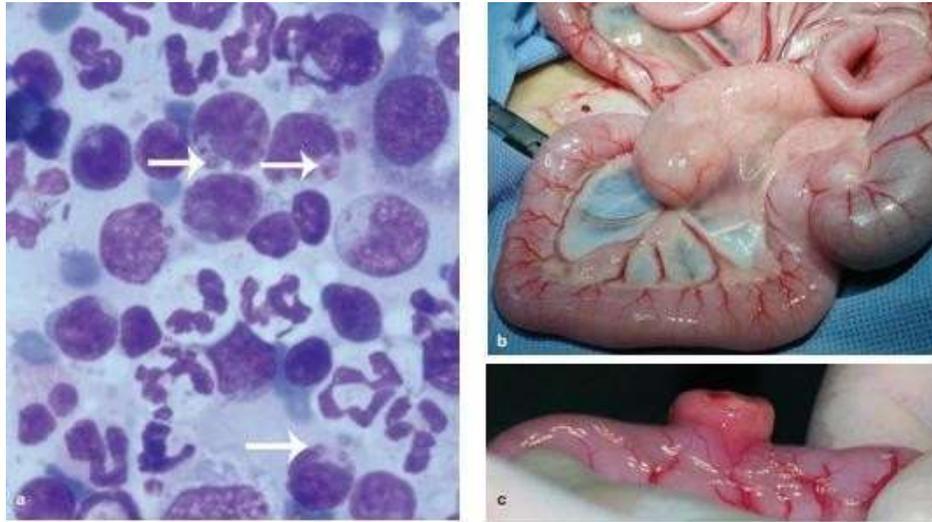


Figura 3: apresenta em (a) um esfregaço corado de uma biópsia aspirada poragulha fina de um aumento do linfonodo mesentérico, também apresenta células redondas neoplásicas nos quais contém um citoplasma basofílico e contém grandes grânulos roxos intra-citoplasmáticos (setas), em (b) e (c) uma massa intestinal em um gato com linfoma de células granulares (LACG). Fonte: BARRS; BEATTY (2012 b).

2.7.1.4 Protocolo de resgate

Com a recidiva do processo e resistência à primeira linha de tratamento, a opção na terapia de resgate no LGI é a lomustina. A dose e tempo de administração dessa medicação para gatos não é bem estabelecida, e sua administração por via oralé, geralmente, realizada a cada 3 a 4 semanas, podendo ou não ser associada à prednisolona. O uso de lomustina em monoterapia como primeira linha de tratamentotambém foi avaliada em 32 gatos com linfoma intestinal de alto grau, obtendo-se uma taxa de resposta de 50% e sobrevida global de 108 dias porém, gatos que entraram em remissão com esse tratamento, apresentaram duração média de resposta de 302 dias, sugerindo ser essa uma opção factível nos casos em que há dificuldade de administração parenteral de antineoplásicos. A lomostina é uma opção na terapia de resgate e pode ser usada em outros protocolos, substituindo a ciclofosfamida, e sua dosagem recomendada para gatos é de 50 a 60mg/m², a cada 6 semanas. Outra opção é administrar 10mg/m² a cada 21 dias (JARK; RODRIGUES, 2022; DALECK; NARDI; RODASKI, 2008).

Existem poucos estudos que abordam a quimioterapia de resgate para gatos com LAGB, pois muitos gatos não desenvolvem recaídas clínicas e os tempos de sobrevivência são tipicamente longos. A ciclofosfamida tem sido utilizada como terapia de resgate, com boa

resposta. Outros medicamentos normalmente usados para tratar LAGA, incluindo, mas não limitado, a vincristina, vimblastina, doxorubicina e L- asparaginase, os quais podem ser usados para tentar reindução da remissão clínica (GIEGER, 2011).

2.7.1.5 Cuidados

Os principais efeitos secundários decorrentes da quimioterapia são imunossupressão e alterações gastrointestinais (vômito, diarreia, hiporexia); eventualmnte pode existir perda de pelo e bigodes. A imunossupressão ocorre pela toxicidade do quimioterápico na medula ossea, afetando todas as linhagens celulares, porem devido ao menor tempo de sobrevivência do neutrófilo e da plaqueta, esses tipos celulares tendem a ser mais afetados, por isso é essencial o monitoramento dos mesmos a partir do exame de sangue (MAZZOTTI; ROZA, 2016).

Devido também a possibilidade de mielossupressão com a terapia antineoplásica, dever ser realizado o monitoramento hematológico dos pacientes, de acordo com o protocolo utilizado, juntamente à evolução clínica do animal, que deve ser analisada associada aos resultados dos exames. A avaliação bioquímica também deve ser realizada, no caso do uso de doxorubicina, deve ser dada ênfase ao perfil renal, enquanto no uso da lomustina, ao perfil hepático (JARK; RODRIGUES, 2022).

2.7.2 Radioterapia

Norsworthy (2009) e Gieger (2011) descreverem que a radioterapia para linfoma alimentar pode ser uma modalidade de tratamento subutilizado em gatos, pois o linfoma é, geralmente, uma doença responsiva a radiação. A radioterapia tem efeitos benéficos para linfoma localizado, como por exemplo, um nódulo único.

A natureza sistêmica do linfoma limita a utilidade dessa modalidade de tratamento. Quando aplicada ao corpo inteiro, causa intensa mielossupressão e, por essa razão, deve ser associada ao transplante autólogo de medula óssea. A radioterapia é indicada apenas em situações críticas, no tratamento de nódulos isolados, em associação ou não à quimioterapia antineoplásica, quando se deseja rápida redução do tamanho tumoral. Contudo, sua utilidade no tratamento do linfoma resistente à quimioterapia é uma alternativa válida. A radioterapia, dividida em seis sessões ao longo de duas semanas, pode promover a redução completa do tecido neoplásico. Entretanto, o alto custo dos equipamentos é outro fator que restringe sua utilização na Medicina Veterinária (DALECK; NARDI; RODASKI, 2008).

Little (2018) coloca que, embora a radiação seja eficaz para controlar a doença localizada, em geral aconselha-se a sua associação com a quimioterapia sistêmica para atingir células tumorais residuais e retardar a evolução sistêmica.

2.7.3 Cirurgia

O procedimento cirúrgico é recomendado em poucos casos por ser muito invasivo, e por não apresentar vantagens com relação à sobrevida do paciente. É mais provável que os gatos que necessitem de cirurgia, ou seja, aqueles com obstrução GI, tenham uma sobrevida menor do que aqueles que não fazem a cirurgia devido o estado mais avançado da doença. As principais indicações para cirurgia seria obstrução intestinal parcial ou completa, perfuração intestinal ou obtenção de biopsia(s). Acredita-se também que alguns pacientes com doença focal transmural correm risco de perfuração quando tratados com quimioterapia citotóxica induzindo uma resposta rápida (RICHTER, 2003). Uma das principais complicações pós cirúrgica é o risco da deiscência dos pontos entre 2 a 5 dias após o procedimento (PAULIN, 2018). Se esse problema ocorrer, pode haver atraso no início da quimioterapia para garantir a cicatrização adequada da ferida. Após a ressecção de uma massa gastrointestinal ou mesentérica focal, a quimioterapia ainda é necessária, pois a maioria dos casos tem envolvimento microscópico difuso ou multifocal, e o linfoma deve ser considerado uma doença sistêmica na maioria dos casos (RICHTER, 2003).

2.7.4 Suporte

Independente da forma anatômica, a maioria dos gatos com linfoma beneficia-se de cuidados de suporte, particularmente gatos anoréxicos com vômitos ou gravemente debilitados, devido a evolução crônica da doença. O suporte nutricional e hídrico é fundamental para gatos inapetentes, em razão do processo maligno ou quimioterapia. A inserção de sonda alimentar esofágica, gástrica ou jejunal, sem passar pelos tecidos acometidos, com frequência é bastante útil, possibilitando a nutrição, hidratação e administração de medicação oral, de modo adequado, em particular, durante os estágios iniciais do tratamento (LITTLE, 2018).

É importante considerar que a perda de peso durante os dois meses de tratamento tem significado prognóstico mais negativo em gatos com linfoma de grandes células; portanto, os dois primeiros meses de tratamento pode ser o momento ideal para iniciar intervenções terapêuticas e suporte nutricional, além da quimioterapia, a fim de evitar a perda de peso. Estimulantes de apetite como mirtazapina ou ciproheptadina podem ser benéficos, até que a

terapia com glicocorticoide possa ser iniciada. Normalmente a miratzapina pode ser administrada em uma dose de 3,75 mg/gato via oral (VO), a cada 3 dias, ou 1,8 mg/gato uma vez ao dia por 3 dias, sendo administrados em gatos com anorexia parcial ou completa (KRICK et al, 2011; BARRS, BEATTY, 2012 b; PAULIN et al, 2018). Um estudo demonstrou bons resultados na administração do estimulante de apetite Capromorelin na dose de 2mg/Kg a cada 24h por 21 dias em gatos, porém esse medicamento ainda não está disponível no Brasil (ZOLLERS, 2015).

Gatos com hipocobalaminemia usualmente são tratados com cobalamina suplementar na dose de 0,25 mg via subcutânea (SC), uma vez na semana durante, pelo menos, seis semanas. Após um mês é feita novamente a administração de mais uma dose (0,25mg/gato, SC) e em seguida as concentrações séricas de cobalamina devem ser medidas 30 dias após essa dose (RUAUX, 2013). Em um estudo, gatos com histórico de sinais clínicos relacionados ao TGI com hipocobalamina (<100 ng/L) confirmada apresentaram melhora significativa destas concentrações, após 4 semanas de administração de cobalamina na dose de 250 mg via SC, uma vez na semana (PAULIN et al, 2018; GIEGER, 2011).

Quando a ulceração gastrointestinal está presente ou suspeita-se da sua presença, o tratamento com inibidores da bomba de prótons, como por exemplo, omeprazol na dose de 0,7 a 1mg/kg, 2 vezes ao dia ou o uso de antagonistas de receptores H₂, como ranitidina ou famotidina, na dose de 2,5mg/kg, associados a protetores de mucosas, como sucralfato, são indicados (BARRS; BEATTY, 2012 b). Também pode ser usado como antagonista do receptor H₂ o fármaco famotidina ou antieméticos centrais como maropitan associados a metronidazol (MAZZOTTI; ROZA, 2016).

É muito importante também antes de cada sessão de quimioterapia realizar um hemograma e não será recomendado fazer a quimioterapia quando o número de neutrófilos estiver abaixo de 200 células/uL ou plaquetas menores a 75000/uL; nesses casos se espera uma semana para repetir o hemograma e realizar a quimioterapia (se os valores estiverem dentro dos padrões de referência) (MAZZOTTI; ROZA, 2016).

2.8 PROGNÓSTICO

Os fatores prognósticos reconhecidos como negativos incluem a presença de infecção retroviral, especialmente pelo FeLV, o tipo celular, a hipoalbuminemia, sendo também citada a hipocobalaminemia. Além desses, um estudo no Brasil apontou, assim como a hipoalbuminemia em concentração sérica inferior a 2 g/dL, a perda de peso relatada no momento do diagnóstico com ganho de peso inferior a 9% no primeiro mês de tratamento, considerado um fator prognóstico

negativo (JARK; RODRIGUES,2022). A redução de peso e/ou o não ganho do mesmo pode ser o resultado da própria doença, bem como dos efeitos da quimioterapia e, esse prognóstico é ruim, pois o tempo de sobrevida do paciente diminui, reduzindo também sua qualidade de vida (KRICK et al, 2011).

Richter (2003) e Jark e Rodrigues (2022) relataram a existência de algumas variáveis que afetam o prognóstico do linfoma alimentar. Vários estudos científicos demonstram que o grau do linfoma é um fator prognóstico significativo, e o linfoma de pequenas células T está associado a maior taxa de resposta terapêutica e maior tempo de sobrevida, quando comparado aos linfomas de alto grau, especialmente aos de grandes linfócitos granulares que são considerados com o pior prognóstico.

A resposta inicial à quimioterapia parece ser o fator prognóstico mais significativo, com presença de letargia e vômitos no diagnóstico inicial, também considerados fatores de prognóstico negativos. Gatos que sobrevivem ao período inicial de indução e atingem remissão, frequentemente apresentam melhor resultado a longo prazo (PAULIN et al, 2018).

Em comparação com gatos de LAGA tratados com um regime de quimioterapia multiagente, gatos com LAGB tratados com prednisona oral e clorambucil tiveram uma taxa de remissão significativamente melhor (69% versus 18%) e tempo de sobrevida (17 meses versus 2,7 meses) (RICHTER, 2003).

3 CONCLUSÃO

O linfoma alimentar é uma neoplasia com grande destaque na medicina felina atualmente e acomete principalmente gatos idosos. Os felinos acometidos por essa patologia na maioria das vezes apresentam sinais inespecíficos e por isso é de extrema importância a realização de diagnósticos diferenciais e a execução de exames complementares, sendo a biópsia cirúrgica a melhor opção para diagnóstico de linfoma alimentar.

O diagnóstico precoce desta neoplasia, assim como as modalidades terapêuticas, corrobora para um bom estadiamento e prognóstico, assim como a consequente melhoria de qualidade de vida e sobrevida desses animais.

REFERÊNCIAS

- BARRS, Vanessa R.; BEATTY, Julia A. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **J. Feline Med. Surg.**, v. 14, n.3, p.182-90, jan. 2012 a.
- _____. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. **J. Feline Med. Surg.**, v. 14, n.3, p.191-201, mar. 2012 b.
- BAXTER, Katie J. et al. Gastrointestinal small-cell lymphoma with gall bladder involvement in a cat. **J. Feline Med. Surg.**, v.14, n.4, p.267-71, abr. 2012.
- BRISCOE, Katherine A. et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. **J. Comp. Pathol.**, v.145, n.2-3, p.187-98, ago.-out. 2011.
- CARRERAS, Janet K. et al. Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997-2000). **J. Vet. Inter. Medicine**, v.17, n.3, p. 326-31, mai.-jun. 2003.
- CHANDLER, E. A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2006.
- COSTA, Fernanda Vieira Amorim da; SOUZA, Heloísa Justen Moreida de; CUNHA, Simone Carvalho dos Santos; CORGOZINHO, Kátia Barão. **Oncologia Felina**. Rio de Janeiro: L.f. Livros de Veterinária, 2017.
- DALECK, Carlos Roberto; NARDI, Andriago Barboza Di; RODASKI, Suely. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2008.
- FOALE, Rob D.; DEMETRIOU, Jackie. **Oncologia em Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- FREICHE, Valerie; FAUCHER, Mathieu R.; ALEMÃO, Alexandre J. Can clinical signs, clinicopathological findings and abdominal ultrasonography predict the site of histopathological abnormalities of the alimentary tract in cats?. **J. Feline Med. Surg.**, v.18,n.2, p.118-28, fev. 2016.
- GABOR, L. J.; CANFIELD, P.J.; MALIK, R. Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. **Aust. Vet. J.**, v.77, n.7, p.436-41, jul. 1999.
- GIEGER, Tracy. Alimentary lymphoma in cats and dogs. **Clínica Vet. Clin. North. Am. Small Anim.**, v.41, n.2, p. 419-32, mar. 2011.
- JARK, Paulo César; RODRIGUES, Lucas Campos de Sá. **Neoplasias Hematopoiéticas em Cães e Gatos**. São Paulo: Medvet, 2022.
- KIUPEL, Matti et al. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. **Veterinary pathology**, v.48, n.1, p.212-22, jan. 2011.

KRECIC, Mathew R., BLACK, Sharon S. Epitheliotropic T-cell gastrointestinal tract lymphosarcoma with metastases to lung and skeletal muscle in a cat. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 216, n.4, p.524-9, 517, fev. 2000.

KRICK, Erika L.; MOORE, Renée H.; COHEN, Rachel B.; SORENMO, Karin U. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. **J. Feline Med. Surg.**, v. 13, n.12, p.976-83, dez. 2011.

LINGARD, Amy E. et al. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **J. Feline Med. Surg.**, v. 11, n.8, ago. 2009.

LITTLE, Susan E. **O Gato - Medicina Interna**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2018.

_____. **Medicina Interna de Felinos**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

McCLARAN, Janet Kovak; SKERRETT, Suzanne C.; CURRÃO, Rachael L.; PAVIA, Philippa R.; TARVIN, Kiki M. Comparison of laparoscopic-assisted technique and open laparotomy for gastrointestinal biopsy in cats. **Veterinary surgery: VS**, v. 46, n. 6, p.821-828, ago. 2017.

MARDELL, Ellie. Is there a link between tobacco smoke exposure and the development of alimentary lymphoma in cats?. **The Vet. Record**, v.186, n.13, p. 411-413, abr.2020.

MARSILIO, Sina. Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Alimentary Lymphoma in Cats: Does It Matter?. **Clínica Vet. Clin. North. Am. Small Anim.**, v. 51, n.1, p. 93-109, jan. 2021.

MAZZOTTI, Giovana A.; ROZA, Marcello R. **Medicina Felina Essencial**. Curitiba: Equalis, 2016.

MINOVICH, Fabián G.; RUBIO, Alicia M.; SANZ, Lina. **Manual Prático de Medicina Felina**. 1.ed. São Paulo: MedVet, 2021.

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.658-68, jul. 2012.

MORGAN, Keaton R.S.; NORTH, Courtney E., THOMPSON, Devon J. Sonographic features of peritoneal lymphomatosis in 4 cats. **J. Vet. Inter. Medicine**, v.32, n.3, p.1178-1184, mai. 2018.

MORRIS, Joanna; DOBSON, Jane. **Oncologia em Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2007.

NORSWORTHY, Gary D. (org.). **O Paciente Felino**. São Paulo: Roca, 2009.

_____ et al. Prevalence and underlying causes of histologic abnormalities in cats suspected to have chronic small bowel disease: 300 cases (2008-2013). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 247, n.6, p. 629-35, 2015.

_____; ESTEP, J. Scot.; KIUPEL, Matti; OLSON, Jennifer C.; GASSLER, Loren N. Diagnosis of chronic small bowel disease in cats: 100 cases (2008-2012). **J. Am. Vet. Med.**

Assoc., v. 243, n.10, p. 1455-61, 2013.

PAULIN, Mathieu V. et al. Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. **BMC veterinary research**, v. 14, n.1, p. 306, out. 2018.

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.259-68, mar. 2009.

RASSNICK, K. M. et al. Prognostic value of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) staining in feline intestinal lymphoma. **J. Vet. Inter. Medicine**, v.13, n.3, p.187-90, mai.-jun. 1999.

RICHTER, Keith P. Feline gastrointestinal lymphoma. **Clínica Vet. Clin. North. Am. Small Anim.**, v. 33, n.5, p.1083-98, set. 2003.

ROSENTHAL, Robert C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

RUSSELL, Kieran J. et al. Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it?. **J. Feline Med. Surg.**, v.14, n.12, p.910-2, dez. 2012.

TEXAS A&M College of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences. Informações de Cobalamina. 2022. Disponível em: <https://vetmed.tamu.edu/gilab/research/cobalamin-information/>. Acesso em 27 abr. 2022.

THOMAS, Anusha Shirwaikar; SCHWARTZ, Mary; QUIGLEY, Eamonn. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. **BMJ open gastroenterology**, v. 6, n.1, e000320, 13 set. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645987/>. Acesso em 08mar. 2022.

VAIL, D.M.; MOURA, 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. **J. Vet. Inter. Medicine**, v.12, n.5, p.349-54, set-out. 1998.

WALY, N. E.; GRUFFYDD-JONES, T.J.; STOKES, C.R.; DIA, M.J. Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. **J. Comp. Pathol.**, v.133, n.4, p. 253-60, nov. 2005.

WANG, J.; KYAW-TANNER, M.; LEE, C.; ROBINSON W.F. Characterisation of lymphosarcomas in Australian cats using polymerase chain reaction and immunohistochemical examination. **Aust. Vet. J.**, v.79, n.1, p.41-6, jan. 2001.

WOLFESBERGER, Birgitt et al. World Health Organisation Classification of Lymphoid Tumours in Veterinary and Human Medicine: a Comparative Evaluation of Gastrointestinal Lymphomas in 61 Cats. **J. Comp. Pathol.**, v.159, p.1-10, fev. 2018.

ZOLLERS, B.; et al.; Capromorelin, an orally active ghrelin agonist, caused sustained increases in IGF-1, increased food intake and body weight in cats. **Aratana Therapeutics**. jun. 2015.

RUAUX, C. G. Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. **The Veterinary Journal**, Londres, v. 196, p. 145-152, 2013.