

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

**PERFIL DE GATOS COM LINFOMA MEDIASTINAL NO SUL DO BRASIL E  
SUA ASSOCIAÇÃO COM O VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FELV)**

**Autora: Dra. SILVANA BELLINI VIDOR**

**PORTO ALEGRE**

**2019**

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

**Perfil de gatos com linfoma mediastinal no Sul do Brasil e sua associação com  
o Vírus da Leucemia Felina (FeLV)**

**Autora: Dra. Silvana Bellini Vidor**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para  
obtenção do grau de Especialista em Clínica  
Médica de Felinos domésticos.**

**Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Vieira  
Amorim da Costa**

**Co-orientadora: Naila Cristina Blatt Duda**

**PORTO ALEGRE**

**2019**

SILVANA BELLINI VIDOR  
PERFIL DE GATOS COM LINFOMA MEDIASTINAL NO SUL DO BRASIL E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM O VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FELV)

Aprovada em 2 de agosto de 2019

APROVADO POR:

---

Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa

---

Dra. Gabriela da Cruz Schaefer

---

Prof. Dr. Cristiano Gomes

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido Daniel Martins Vidor que está sempre ao meu lado, me incentivando e me ajudando a cumprir as tarefas da Especialização e do Doutorado.

Agradeço à minha filha Júlia, sempre entusiasmada e curiosa com as minhas novas descobertas sobre os gatos. Pelo jeito, será gateira como a mamãe.

Agradeço à professora Fernanda Amorim pela oportunidade de estudar a respeito dessa espécie tão inspiradora.

Agradeço à professora Rosemeri de Oliveira pela oportunidade de compartilhar os atendimentos oncológicos dos gatos comigo, pelos ensinamentos diários sobre a oncologia veterinária, e pelo exemplo de profissional que busca sempre a valorização da vida e do bem-estar do paciente.

Agradeço a minha co-orientadora Naila Cristina Blatt Duda, que está sempre disposta a discutir algum resultado, seja do TCC ou seja de algum exame de paciente da rotina, com sua enorme experiência sobre hematologia veterinária.

Tenho muita sorte de trabalhar com o apoio de uma equipe ótima de patologistas e hematologistas. Estou ficando muito mal-acostumada.

Agradeço aos gatos e seus tutores que, nos meus atendimentos de oncologia felina, me ensinam não só sobre o manejo e tratamento dos pacientes, mas sobre o amor e a compaixão.

## RESUMO

O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais frequente em gatos e tem sido altamente associado à infecção pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV) no Brasil. Entre as diferentes formas de linfoma, o mediastinal e o multicêntrico estão mais associados à infecção viral. O presente estudo tem como objetivo fazer um levantamento retrospectivo do perfil de gatos diagnosticados com linfoma atendidos em hospital-escola veterinário e clínica de oncologia veterinária do sul do Brasil entre janeiro de 2013 e dezembro de 2016. O estudo buscou verificar a associação entre a ocorrência do linfoma mediastinal com a positividade no teste imunoenzimático do FeLV e outras características dos hemogramas dos pacientes. Através de levantamento das fichas clínicas dos pacientes, foram incluídos no estudo retrospectivo 102 gatos com linfoma. A maioria não apresentava raça definida (95 – 93,13%), e a distribuição quanto ao sexo manteve-se homogênea entre machos (51- 50%) e fêmeas (51- 50%) na totalidade dos casos. A média geral de idade foi de 5,39 anos, variando de 6 meses a 17 anos. Cinquenta e dois (50,98%) gatos apresentaram linfoma mediastinal, 21 (20,58%) multicêntrico, 16 (15,68%) extranodal e 13 (12,76) alimentar. O grupo de linfoma mediastinal foi composto na maioria por fêmeas com a idade média mais baixa dos grupos, com 2,93 anos ( $p < 0,001$ ). Após regressão logística, os pacientes FeLV positivos apresentam, em média, 17,95 vezes a chance de ter linfoma mediastinal do que os animais FeLV negativo ( $p = 0,04$ ). A idade também foi significativa no modelo, sendo inversamente associada ao linfoma mediastinal, pois o aumento de um ano de idade diminuiu, em média, 28% a chance de ocorrer esse tipo de linfoma em relação às outras classificações ( $p = 0,012$ ). A proporção de diagnósticos obtidos por citologia (86 exames) foi maior que por histopatologia (14 exames), na maioria no grupo de linfoma mediastinal ( $p < 0,001$ ). A partir dos dados obtidos no estudo, o linfoma mediastinal foi associado fortemente à infecção por FeLV na população de gatos do estudo. O perfil dos gatos estudados com linfoma mediastinal foi de idade até dois anos, do sexo feminino, com diagnóstico realizado por citologia do líquido pleural colhido através de toracocentese. O grau de associação entre linfoma em felinos e a sua infecção pelo FeLV no Brasil ainda é maior que em outros países que obtiveram sucesso no controle dessa doença viral. Os dados sobre essa associação são essenciais para a compreensão da epidemiologia dessa neoplasia e para motivar programas de educação da população sobre a profilaxia da FeLV.

**Palavras-chave:** felinos, oncologia veterinária, linfoma mediastinal.

## ABSTRACT

*Lymphoma is the most common hematopoietic neoplasm in cats and has been highly associated with Feline Leukemia Virus (FeLV) infection in Brazil. Among the different forms of lymphoma, mediastinal and multicentric are more associated with this viral infection. The aim of this study was to conduct a retrospective survey about the profile of cats diagnosed with lymphoma admitted at a veterinary school hospital and veterinary oncology clinic in southern Brazil between January 2013 and December 2016. The study sought to relate the occurrence of mediastinal lymphoma with FeLV infection and other characteristics of patients' laboratory tests. The retrospective study analyzed data from 102 cats with lymphoma attended. Most of the cats were mixed breed (95 - 93.13%), and gender distribution remained homogeneous between males (51-50%) and females (51-50%) in all cases. The mean age was 5.4 year, ranging from 6 months to 17 years old. Fifty-two (50.98%) cats presented mediastinal lymphoma, 21 (20.58%) multicentric, 16 (15.68%) extranodal and 13 (12.76) alimentary. The mediastinal lymphoma group was mostly composed of females with the lowest mean age of the groups, 2.9 years old ( $p < 0.001$ ), and with FeLV immunopositivity ( $p < 0.001$ ). After logistic regression, FeLV-positive patients had 17.95 times the chance of having mediastinal lymphoma than FeLV-negative animals ( $p = 0,04$ ). Age was also significant in the model, being inversely associated with mediastinal lymphoma, since the increase of one year of age decreased on average by 28% the chance of this type of lymphoma compared to other classifications ( $p = 0,012$ ). The proportion of diagnoses obtained by cytology (86 exams) was higher than by histopathology (14 exams), mostly in the mediastinal lymphoma group ( $p < 0.001$ ). Mediastinal lymphoma was strongly associated with FeLV test positivity in this cat population. The profile of cats studied with mediastinal lymphoma was up to two years old, female, diagnosed by pleural effusion cytology performed from samples obtained by thoracocentesis. The degree of association between feline lymphoma and FeLV infection in Brazil is even greater than in other countries that have successfully controlled this viral disease. Data about this association are essential for understanding this neoplasm epidemiology and for motivating population education programs on FeLV prophylaxis.*

**Keywords:** *felines, veterinary oncology, mediastinal lymphoma.*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Box plot da comparação da idade entre os grupos de gatos com linfoma mediastinal, multicêntrico, alimentar e extranodal, diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.....17

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características gerais das formas anatômicas mais comuns de linfoma em gatos: frequência relativa, idade média em anos, positividade no teste de detecção de antígeno de FeLV e prognóstico.....12
- Tabela 2 – Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da distribuição de gatos machos e fêmeas entre os diferentes tipos de linfoma diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.....17
- Tabela 3 - Variáveis do modelo de regressão logística binária, cuja variável dependente foi a classificação de linfoma em mediastinal ou outros. As covariáveis incluídas no modelo final (*backward*), após retiradas das variáveis com excesso de *missings*, foram: positividade no teste de FeLV, idade, quantidade de leucócitos e de monócitos.....18
- Tabela 4 - Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da associação dos tipos de linfoma com a quantidade de pacientes com teste positivo de FeLV, nos gatos diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.....19
- Tabela 5 - Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da associação da quantidade de pacientes com teste positivo de FeLV com sexo, nos gatos diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.....19
- Tabela 6 - Médias dos valores obtidos nos exames de bioquímica sérica do total de gatos com linfoma do estudo. A coluna de tamanho da amostra esclarece quantos exames bioquímicos foram realizados na população de gatos estudada.....20
- Tabela 7 - Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da associação dos tipos de linfoma com a quantidade de diagnósticos realizados por citologia, histopatologia e a combinação dos dois exames, nos gatos diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.....21

**LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS**

ALT	Alaninoaminotransferase.
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média.
DNA	Do inglês, DeoxyriboNucleic Acid; em português, Ácido Desoxirribonucleico.
FA	Fosfatase alcalina.
FeLV	Do inglês <i>Feline Leukemia Virus</i> ; em português, Vírus da Leucemia Felina.
HCV/UFRGS	O Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina.
PCR	Do inglês, <i>Polimerase Chain Reaction</i> , Reação em Cadeia da Polimerase.
RNA	Do inglês, <i>RiboNucleic Acid</i> ; em português, Ácido Ribonucleico.
VCM	Volume corpuscular médio.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Os fatores determinantes do linfoma mediastinal.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2</b>	<b>Métodos diagnósticos.....</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>23</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os linfomas (linfoma maligno ou linfossarcoma) fazem parte de um grupo diverso de neoplasias que têm em comum sua origem nas células linforreticulares. Geralmente surgem em tecidos linfoides, como linfonodos, baço e medula óssea. Contudo, podem surgir em quase todos os tecidos do corpo. O linfoma é uma das neoplasias mais comuns observadas no gato (VAIL, 2013) e historicamente está associada à infecção pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV) (LOUWERENS *et al.*, 2005; MEICHNER *et al.*, 2012; CRISTO *et al.*, 2019), um retrovírus potencialmente oncogênico (WEISS; KLOPFLEISCH & GRUBER, 2010).

Essa neoplasia é classificada com base na localização anatômica e em critérios histológicos e imunofenotípicos, muitas vezes relacionados (HAYES, 2006a; HAYES 2006b; VAIL, 2013). Existem inúmeras classificações anatômicas para os linfomas felinos. Algumas dessas utilizam-se de categorias como formas extranodais, mediastinais, alimentares, multicêntricas, nodais, leucêmicas e individuais. Outras classificações combinam formas nodais e extranodais em categorias atípicas, não classificadas e mistas. Outras, ainda, combinam formas nodais intestinais, esplênicas, hepáticas e mesentéricas em uma categoria denominada intra-abdominal (VAIL, 2013).

No linfoma mediastinal, o timo, o mediastino, o linfonodo pré-esternal e outros linfonodos intratorácicos podem estar afetados. O linfoma alimentar acomete (juntamente com o fígado ou não) normalmente os intestinos delgado e grosso, a cavidade oral, o esôfago, o estômago, os linfonodos mesentéricos, o pâncreas. No linfoma multicêntrico, podem estar envolvidos: fígado isoladamente, baço ou linfonodos periféricos e intra-abdominais, sem necessariamente haver linfadenopatia generalizada, como nos cães. No linfoma extranodal, geralmente podem estar acometidos órgãos não hematopoiéticos: os rins, o sistema nervoso central, olhos, traqueia ou cavidade nasal (HAYES, 2006a, 2006b).

O FeLV é um vírus envelopado, retrovírus RNA de cadeia simples positiva (KIM *et al.*, 2014), classificado como um  $\gamma$ -retrovírus (HARTMANN, 2012), de ocorrência natural em espécies felinas domésticas e não domésticas. O vírus da FeLV é o mais linfomagênico dos retrovírus, causando um risco relativo de 60 vezes ou mais de desenvolvimento de leucemia ou linfoma em gatos infectados (SHELTON *et al.*, 1990). Os gatos infectados com o FeLV podem desenvolver uma infecção progressiva, resultando em viremia persistente, imunossupressão, tumores, anemia e morte. Contudo, um número significativo

de gatos monta uma resposta imune protetora parcial que suprime a viremia; desenvolvendo uma infecção regressiva caracterizada pela ausência de replicação viral e pela presença de baixos níveis de DNA pró-viral (NESINA et al., 2015). Na infecção progressiva, ocorrem os efeitos imunossupressores do vírus e os efeitos diretos na oncogênese, através da ativação de proto-oncogenes ou supressão de genes anti-tumorais nos locais de integração do DNA pró-viral, pelo processo de mutagênese insercional (HARTMANN, 2012; MEICHNER, 2012).

A transformação neoplásica dos linfócitos induzida pelo vírus (COTTER; HARDY & ESSEX, 1975) ocorre porque o FeLV integra um pró-vírus e antígenos estruturais no citoplasma e na superfície das células neoplásicas (OGILVIE & MOORE, 2001; COSTA, SOUZA & DAMICO, 2017), além de uma glicoproteína do envelope viral modificada na membrana celular associada ao oncorna vírus felino. Esta glicoproteína é considerada um antígeno específico da neoplasia (COTTER; HARDY & ESSEX, 1975; COSTA, SOUZA & DAMICO, 2017).

A alta prevalência de infecção pelo FeLV em gatos com linfoma de mediastino pode ser explicada pelo curso da infecção viral, pois a maioria dos gatos é infectada pelo vírus no início de suas vidas. Nos gatos jovens, a replicação do vírus no timo ocorre em um estágio muito precoce da infecção e, portanto, predispõe ao desenvolvimento do tumor nesse órgão. Em gatos mais velhos, por outro lado, o timo regride e os gatos desenvolvem uma resistência ao FeLV ligada à idade. Assim, gatos adultos imunocompetentes geralmente não se tornam persistentemente virêmicos se estiverem em contato com o FeLV. Consequentemente, a incidência de FeLV é maior em gatos jovens e em gatos com linfoma mediastinal (STÜTZER et al. 2011). Na tabela 1, pode-se verificar as características de cada forma anatômica de linfoma, sua relação com a idade dos pacientes e a positividade no teste imunoenzimático para detecção de antígeno do FeLV.

Tabela 1 – Características gerais das formas anatômicas mais comuns de linfoma em gatos: frequência relativa, idade média em anos, positividade no teste de detecção de antígeno de FeLV e prognóstico.

<b>Forma anatômica</b>	<b>Frequência relativa</b>	<b>Idade média (anos)</b>	<b>Positividade no teste para FeLV</b>	<b>Prognóstico</b>
Alimentar - Células pequenas	Comum*	13	Rara	Bom
Alimentar - Células grandes	Moderado*	10	Rara	Pobre
Mediastinal	Incomum*	2,4	Comum	Pobre a favorável
Multicêntrico ou Nodal periférico	Incomum	7	Incomum*	Favorável a pobre

Multicêntrico - Hepático	Raro	12	Rara	Pobre
Extranodal - Nasal	Incomum	9,5	Rara	Bom
Extranodal - Laríngeo e traqueal	Raro	9	Rara	Bom a favorável
Extranodal - Renal	Raro	9	Rara*	Pobre a favorável
Extranodal - SNC	Raro	4 – 10	Rara	Pobre
Extranodal - Cutâneo	Raro	10 – 13	Rara	Favorável

Fonte: Adaptado de Vail (2013).

\* Essas características referem-se ao período após a diminuição da prevalência do FeLV nos países desenvolvidos, que será abordada posteriormente no texto;

Comum = > 50% das apresentações clínicas; Moderado = 20% a 50% das apresentações clínicas; Incomum = 5% a 20% das apresentações clínicas; Raro = < 5% das apresentações clínicas

É importante ressaltar que não há garantias de que uma infecção regressiva do FeLV não causará linfoma, pois pode haver a integração de DNA pró-viral em linfoblastos, alterando seu genoma e levando ao desenvolvimento da neoplasia. Dessa forma, pode haver gatos negativos para antígenos do FeLV, porém portadores de partículas do vírus em seus linfoblastos (KRUNIC; ERTL & HAGEN, 2015; COSTA, SOUZA & DAMICO, 2017). Em estudo com 10 gatos que receberam transfusão de sangue de gatos portadores de pro-vírus (DNA viral) sem viremia (RNA viral) todos desenvolveram infecções ativas por FeLV, algumas com um resultado progressivo e o desenvolvimento de doença fatal associada ao FeLV. O mesmo estudo comprovou também que o DNA pró-viral em gatos com infecção regressiva pode manter sua capacidade de replicação durante anos (NESINA et al., 2015). Além disso, as vacinas contra o FeLV, atualmente disponíveis, podem ser eficazes na prevenção de infecções persistentes e no desenvolvimento de doenças subsequentes à exposição ao vírus; no entanto, essas vacinas não impedem a integração de DNA pró-viral (HOFMANN-LEHMAN et al., 2006).

Além disso, pode haver outros estímulos oncogênicos relacionados ao linfoma como: fumaça de cigarro (BERTONE; SNYDER & MOORE, 2002; STÜTZER et al. 2011; COSTA, SOUZA & DAMICO, 2017), componentes da alimentação ou doença inflamatória intestinal (STÜTZER et al., 2011). Isso é tão verdade que, em países que diminuíram drasticamente a prevalência do FeLV como os EUA, Alemanha e Austrália, ainda há alta ocorrência de linfomas. Nesses países, a prevalência geral de infecção por FeLV diminuiu, porém, a proporção de gatos FeLV-negativos com linfomas aumentou significativamente nos últimos 20 anos. Nesses locais, o papel do FeLV na oncogênese pode ter sido superestimado no passado. Dessa forma, outros oncogenes ou fatores epigenéticos estão implicados na linfomagênese em gatos, além do FeLV (STÜTZER et al.

2011).

Nos estudos dos países desenvolvidos, até a década de 1980, os linfomas mediastinal e multicêntrico foram fortemente correlacionados com a infecção por FeLV (KLOPFLEISCH; GRUBER, 2010; MEICHNER *et al.*, 2012; WEISS), enquanto o alimentar apresentava pouca associação com o vírus (BARRS *et al.*, 2012). No entanto, uma mudança significativa na epidemiologia e nas características dos linfomas felinos coincidiu com as mudanças na prevalência da infecção pelo FeLV da década de 1990 até os dias de hoje. O declínio no linfoma associado ao vírus acompanhou a queda na prevalência global de positividade para FeLV nos gatos testados ao longo dos anos 1990 (VAIL, 2013). Os programas de testagem para a infecção por FeLV e de eliminação de gatos positivos, na década de 1970, nos Estados Unidos, além dos seus programas de vacinação na década de 1980 reduziram dramaticamente a taxa de infecção de FeLV (de 50% para 15%) e a forma mediastinal do linfoma em gatos ( LOUWERENS *et al.*, 2005; CRISTO *et al.*, 2019). Em recente estudo de Meichner e colaboradores (2012) sobre gatos FeLV positivos na Alemanha, a incidência de infecção progressiva pelo vírus em gatos com linfoma diminuiu para 13% entre 1980 e 2009, enquanto, antes da década de 1980, mais da metade (59%) dos pacientes felinos com linfoma eram progressivamente infectados com FeLV (MEICHNER *et al.*, 2012).

Enquanto no Brasil, um estudo buscou conhecer a relação da infecção pelo FeLV e as doenças felinas e comprovou a alta prevalência da infecção viral no sul do Brasil (BIEZUS *et al.*, 2019). Apenas recentemente, um estudo estabeleceu a correlação do linfoma com o FeLV na população de gatos no Brasil (CRISTO *et al.*, 2019). Cristo e colaboradores (2019) observaram positividade no teste de FeLV em 56.6% (30/53) das amostras de gatos com a neoplasia. Estabelecer a relação entre a positividade nos imunoensaios para FeLV e a epidemiologia do linfoma em gatos no Brasil, é importante para estabelecer programas de profilaxia da doença no país (BIEZUS *et al.*, 2019). Em 2017, o estudo preliminar deste levantamento, obteve, numa população de 68 gatos, uma taxa de 54% de linfoma mediastinal, sendo 76% dos gatos com esse tipo de linfoma positivos para o FeLV (COSTA *et al.*, 2017b).

O presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento retrospectivo do perfil de gatos diagnosticados com linfoma atendidos em hospital-escola veterinário e clínica de oncologia veterinária do sul do Brasil entre janeiro de 2013 e dezembro de 2016.

O estudo buscou verificar a associação entre a ocorrência do linfoma mediastinal com a infecção pelo vírus da FeLV e outras características dos hemogramas dos pacientes.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

Foram incluídos retrospectivamente no estudo, os gatos que apresentaram o diagnóstico de linfoma no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016, atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV/UFRGS) e no Pathos Laboratório de Patologia Veterinária e Clínica Oncológica (Pathos), localizados em Porto Alegre, RS.

Foram registrados em banco de dados as informações de gatos com diagnóstico de linfoma e testados para o FeLV: raça, idade, sexo e presença de antígenos do FeLV. Foram registrados também os órgãos acometidos pelo linfoma; os tipos de exames realizados para o diagnóstico (citologia, histopatologia ou ambos); e o tipo de amostra coletada: citologia de efusão pleural, fragmento de linfonodo, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulo ou de linfonodo. A partir dos órgãos acometidos, cada paciente foi classificado pelo tipo de linfoma: mediastinal, multicêntrico, extranodal e alimentar. Quando havia acometimento dos linfonodos intratorácicos, foi considerado linfoma mediastinal. Foi considerado linfoma multicêntrico quando estavam acometidos múltiplos linfonodos periféricos, intra-abdominais e baço ou fígado isoladamente. No linfoma extranodal, foram agrupados os linfomas que acometeram: rins, sistema nervoso central, olhos, traqueia, pulmão, pele, cavidade nasal e tireoide. Os gatos com linfoma em intestinos, linfonodos mesentéricos, estômago e fígado foram agrupados como linfoma alimentar (HAYES, 2006a).

Todas as amostras de soro dos pacientes foram submetidas ao teste de imunoenensaio rápido para detecção de antígeno de FeLV (Snap FIV/FeLV Combo Test, Idexx Laboratories, EUA). Os dados do exame hematológico realizado no momento do diagnóstico do linfoma foram também registrados, assim como também foram anotados os valores dos exames de bioquímica sérica, incluindo albumina, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), creatinina, ureia, e presença de alterações na coloração do plasma ou soro. Foram excluídos do estudo os pacientes que não apresentassem os dados completos dos exames complementares, com exceção dos exames de bioquímica sérica.

Para análise estatística, foi utilizado o software IBM SPSS Statistics v. 23 (IBM Corp., Chicago, EUA). O modelo de Regressão Logística considerou como variável

dependente a localização dos linfomas (mediastinal ou outras localizações) e a técnica de *backward* para seleção de variáveis independentes: positividade no teste do FeLV, idade, sexo, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, VCM, CHCM, leucócitos totais, neutrófilos bastonetes, neutrófilos segmentados, eosinófilos, monócitos, linfócitos, plaquetas, PPT e creatinina, albumina, Fosfatase Alcalina (FA), ureia, Alaninoaminotransferase (ALT) e alteração da coloração do plasma ou soro. A validade do modelo foi dada pelos testes de Omnibus e de Hosmer-Lemeshow com nível de significância de 95%. Foram retiradas do modelo, as variáveis com excesso de *missings* (>10%).

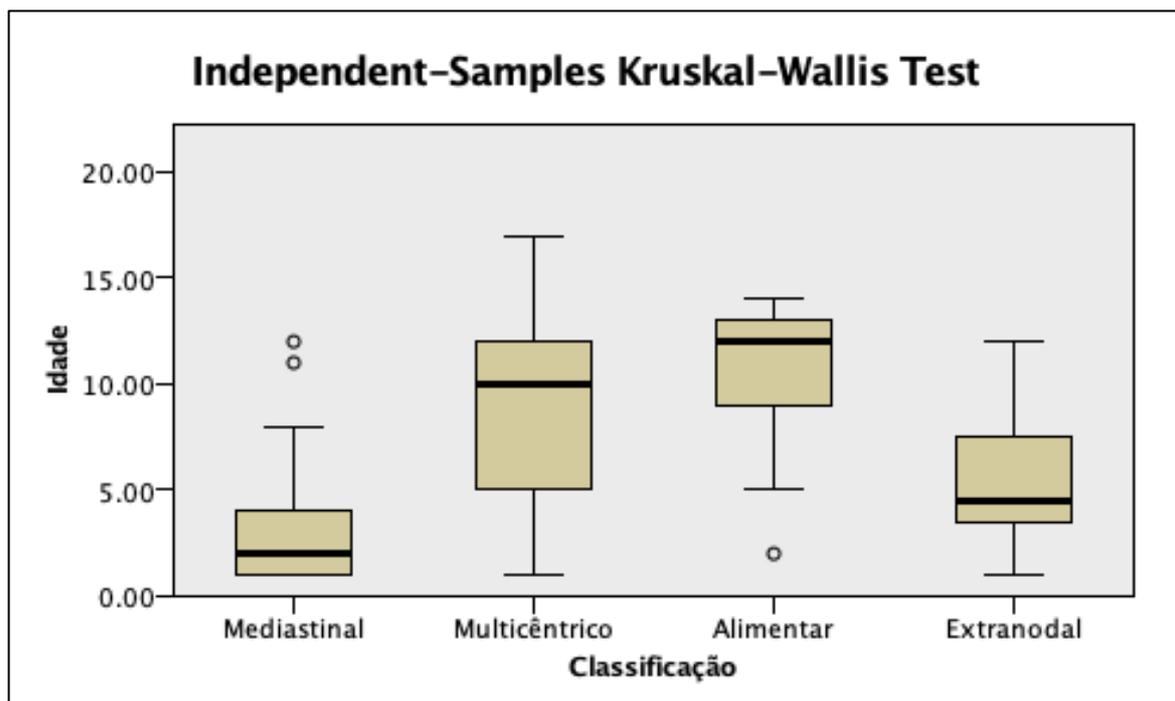
O Teste Exato de Fisher foi utilizado para testar a associação dos pacientes classificados nos quatro grupos de tipo de linfoma com: quantidade de pacientes positivos para o antígeno da FeLV; sexo; quantidade de exames utilizado para diagnóstico da neoplasia. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para associar os grupos de linfomas com a idade dos pacientes.

### 3 RESULTADOS

Foram recuperados 102 registros de gatos com diagnóstico de linfoma no HCV/UFRGS e no Pathos. A maioria não apresentava raça definida (93,13%), quatro gatas eram da raça Siamês (3,93%) e três da raça Persa (2,94%). A distribuição quanto ao sexo manteve-se homogênea entre machos (50%) e fêmeas (50%) na totalidade dos casos. A média geral de idade foi de 5,39 anos, variando desde 6 meses até 17 anos. Cinquenta e dois gatos apresentaram linfoma mediastinal (50,98%), 21 multicêntrico (20,58%), 16 extranodal (15,68%) e 13 alimentar (12,76%).

Os tipos de linfoma mediastinal e extranodal apresentaram medianas de idade menores que o linfoma alimentar ( $p < 0,001$ ), de acordo com a figura 1. A mediana de idade do grupo mediastinal foi de 2,93 anos (mesmo com a ocorrência de dois *outliers*), enquanto nos outros grupos foi de 7,73 para multicêntrico, 10,5 para alimentar e 5,18 para extranodal, sendo este último o grupo que apresentou idades mais díspares entre os pacientes ( $p < 0,001$ ).

Figura 1 - *Box plot* da comparação da idade entre os grupos de 102 gatos com linfoma mediastinal, multicêntrico, alimentar e extranodal, diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.



Fonte: própria autora

Quanto à frequência dos sexos entre os grupos de tipo de linfoma, o grupo de linfoma mediastinal apresentou maior número de fêmeas com ( $p=0,011$ ), enquanto no grupo de linfoma extranodal houve maior quantidade de machos ( $p=0,011$ ). No linfoma multicêntrico e no alimentar, essas frequências foram homogêneas (Tabela 2).

Tabela 2 – Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da distribuição de gatos machos e fêmeas entre os diferentes tipos de linfoma diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.

<b>Tipo de linfoma</b>	<b>Machos</b>	<b>Fêmeas</b>	<b>Total</b>	<b>Valor de p</b>
Mediastinal	21	31	52	
Multicêntrico	12	9	21	0,011
Extranodal	9	7	16	
Alimentar	9	4	13	
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>102</b>	

\* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%.

### 3.1 Os fatores determinantes do linfoma mediastinal

Pela análise de regressão logística (n=100), os pacientes FeLV positivos apresentaram, em média, 17,95 vezes a chance de ter linfoma mediastinal do que os animais FeLV negativo (tabela 3). Além da positividade no teste de FeLV, somente a idade foi significativa no modelo, sendo inversamente associada ao linfoma mediastinal, pois o aumento de um ano de idade diminuiu, em média, 28% a chance de ocorrer linfoma mediastinal em relação às outras classificações. Leucócitos e monócitos não foram significativos, mas foram mantidos pelo ajuste do modelo. As variáveis albumina, ALT, FA, ureia, e alteração da coloração do plasma ou soro foram eliminadas do modelo por apresentarem muitos *missings*. Após a primeira análise, foram eliminados dois *outliers* indicados pelo software, por isso obteve-se o modelo final com tamanho de amostra de 100 gatos.

Tabela 3 - Variáveis do modelo de regressão logística binária, cuja variável dependente foi a classificação de linfoma em mediastinal ou outros. As covariáveis incluídas no modelo final (*backward*), após retiradas das variáveis com excesso de *missings*, foram: positividade no teste de FeLV, idade, quantidade de leucócitos e de monócitos.

Variáveis da equação	Razão de chance	Valor - p
Constante	0,359	
FeLV negativo	1	0,04
FeLV positivo	17,95	
Idade	0,712	0,012
Leucócitos	1	0,27
Monócitos	1,001	0,08

\* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%.

Quando analisada a ocorrência de pacientes positivos para o antígeno do FeLV nos quatro grupos dos tipos de linfoma (Tabela 4), foi possível verificar a maior ocorrência de animais positivos no grupo de linfoma mediastinal, enquanto ocorreu o contrário com o grupo de linfoma alimentar. Nos grupos de linfoma multicêntrico e extranodal, a quantidade de pacientes FeLV positivos e negativos foi mais homogênea.

Tabela 4 - Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da associação dos tipos de linfoma com a quantidade de pacientes com teste positivo de FeLV, nos gatos diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.

<b>Tipo de Linfoma</b>	<b>FeLV negativo</b>	<b>FeLV positivo</b>	<b>Total</b>	<b>Valor de p</b>
Mediastinal	6	45	51	< 0,001
Multicêntrico	12	10	22	
Alimentar	13	2	15	
Extranodal	7	5	12	
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	

\* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%.

Quando feitas as análises dividindo a população nos grupos FeLV positivo e negativo, mais fêmeas foram positivas ( $p < 0,001$ ) na amostra analisada (tabela 5). Já ao testar apenas a amostra de gatos FeLV positivos, a distribuição de machos e fêmeas nos quatro grupos de tipos de linfoma foi homogênea.

Tabela 5 - Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da associação da quantidade de pacientes com teste positivo de FeLV com sexo, nos gatos diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.

<b>Tipo de Linfoma</b>	<b>FeLV negativo</b>	<b>FeLV positivo</b>	<b>Total</b>	<b>Valor de p</b>
Fêmeas	13	36	49	< 0,001
Machos	21	30	51	
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	

\* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%.

Os dados dos pacientes quanto aos exames de bioquímica sérica não apresentaram uniformidade, sendo os mais solicitados pelos clínicos a creatinina e a ALT. A tabela 6 apresenta a quantidade de amostras obtidas no estudo e as médias de cada exame bioquímico. Como não foram admitidas no modelo de regressão logística, as variáveis dos

exames bioquímicos foram analisadas descritivamente Apenas seis pacientes apresentaram plasma icterico.

Tabela 6 - Médias dos valores obtidos nos exames de bioquímica sérica do total de gatos com linfoma do estudo. A coluna de tamanho da amostra esclarece quantos exames bioquímicos foram realizados na população de gatos estudada.

<b>Bioquímica sérica</b>	<b>Tamanho da amostra (n)</b>	<b>Média de valores da amostra</b>	<b>Média de valores do Grupo Linfoma Mediastinal</b>	<b>Média de valores do Grupo Outros Linfomas</b>	<b>Valores de referência para a espécie felina</b>
<b>Albumina (mg/dL)</b>	61	26,38	27,02	25,38	21-33
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	86	2,3	2,5	1,02	0,8-1,8
<b>Ureia (mg/dL)</b>	34	54,86	57,56	42,33	32-54
<b>ALT (U/L)</b>	80	132,35	132,67	130,60	< 83
<b>FA (U/L)</b>	38	90,91	78,61	137,71	< 93

### 3.2 Métodos diagnósticos

Dos 102 diagnósticos, 86 (84,31%) foram realizados a partir de citologia, 14 (13,72%) a partir de histopatologia e dois (2%) pelos dois exames. O tipo de material mais analisado foi PAAF de efusão pleural obtida por toracocentese (51 – 50%), seguida por PAAF ou retirada de fragmentos de nódulos ou órgãos (34 – 33,33%) e de PAAF ou retirada de fragmentos de linfonodos (17 – 16,66%). Na maioria dos casos (51 - 50%), os linfonodos acometidos eram os mediastinais, seguidos dos linfonodos mesentéricos (10 – 9,8%) e dos submandibulares (7 – 6,8%). As amostras dos intestinos e do estômago, totalizaram em 15 (14,70%) (tabela 7).

Tabela 7 - Tabela do Teste Exato de Fisher, com residual ajustado, da associação dos tipos de linfoma com a quantidade de diagnósticos realizados por citologia, histopatologia e a combinação dos dois exames, nos gatos diagnosticados em hospital escola e clínica de oncologia veterinária no Sul do Brasil.

<b>Tipo de Linfoma</b>	<b>Exame citológico</b>	<b>Exame histopatológico</b>	<b>Exame citológico e histopatológico</b>	<b>Total</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Mediastinal</b>	50	0	1	51	< 0,001
<b>Multicêntrico</b>	18	3	1	22	
<b>Alimentar</b>	5	10	0	15	
<b>Extranodal</b>	11	1	0	12	
<b>Total</b>	84	14	2	100	

\* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%.

#### 4 DISCUSSÃO

Enquanto países como os Estados Unidos e a Alemanha reduziram drasticamente a taxa de infecção pelo FeLV nos felinos domésticos e os tipos de linfomas associados à positividade do teste de FeLV (LOUWERENS *et al.*, 2005; MEICHNER *et al.*, 2012), a associação entre o linfoma mediastinal e a infecção pelo FeLV ainda é alta no Brasil (CRISTO *et al.*, 2019), e encontram-se poucos estudos sobre essa associação em nosso país. Em estudo brasileiro recente, a positividade do teste imunoenzimático para FeLV foi observada em 56.6% (30/53) das 53 amostras de gatos com linfoma (CRISTO *et al.*, 2019), taxa um pouco inferior ao demonstrado neste estudo, que encontrou 62% de gatos FeLV positivos (n=100).

A taxa de 62% obtida neste estudo está muito próxima às obtidas em estudos com infecção experimental para induzir linfoma em gatos (POLI *et al.*, 1994) e em estudos nos Estados Unidos entre as décadas de 1960 e 1980, época conhecida como a “era FeLV”, quando dois terços dos casos de linfoma em felinos estavam associados à presença de antígenos do FeLV (POLI *et al.*, 1994; MACY; HENRY, 2013). Na Alemanha, 59% dos pacientes felinos com linfoma estavam infectados pelo FeLV naquela época (MEICHNER *et al.*, 2012). Em estudos recentes em todo o mundo, a infecção progressiva pelo FeLV em gatos com linfomas foi muito menos comum que no passado e ocorreu em 0% a 21% dos felinos com essa neoplasia (LOUWERENS *et al.*, 2005; MEICHNER *et al.*, 2012). Já um estudo de prevalência de FeLV recente no mesmo hospital-escola deste trabalho, aponta

para uma positividade do teste de FeLV de 31%, com associação positiva com idade abaixo de um ano de idade e em maior risco de anemia, leucopenia e linfopenia (COSTA *et al.*, 2017a)

Na amostra deste estudo, os gatos positivos para FeLV apresentaram, em média, 17,95 vezes a chance de apresentar linfoma mediastinal do que os gatos FeLV negativos. Enquanto o estudo de Shelton e colaboradores (1990) determinou que os riscos relativos de desenvolver leucemia e/ou linfoma, na década de 1990, eram 62,1 vezes maiores em gatos infectados com FeLV do que gatos não infectados (SHELTON *et al.*, 1990). A infecção progressiva pelo FeLV pode ser um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma felino em locais com alta prevalência da infecção (MEICHNER *et al.*, 2012). É o mais linfomagênico dos retrovírus, com gatos portadores tendo um risco relativo de 60 vezes ou mais de desenvolver a neoplasia (SHELTON *et al.*, 1990). Nos linfomas associados ao FeLV, ocorre a ativação proto-oncogênica, quando os promotores virais assumem o controle da transcrição celular pela desregulação do proto-oncogene *myc*. Por outro lado, ocorre também a inativação de genes supressores de tumor. Dez a 15% dos linfomas naturais associados ao FeLV contêm vírus transdutores de *myc*, aumentando para 30% entre os linfomas tímicos ou mediastinais (BEATTY, 2014). Adicionalmente, a análise de 12 tecidos doentes de gatos com linfoma multicêntrico e quatro com linfoma mediastinal, realizada por *Southern blot* e amplificação por PCR para detectar a presença de FeLV-B, comprovou a associação do FeLV-B com o linfoma mediastinal, e pouca ou nenhuma com o linfoma multicêntrico. O produto de amplificação foi detectado em dois de quatro casos de linfoma mediastinal (50%) e três de 12 casos de linfoma multicêntrico (25%) (AHMAD; LEVY, 2010).

A alta prevalência de infecção de FeLV com linfoma pode ser explicada pelo curso da infecção viral, pois a maioria dos gatos é infectada pelo vírus no início de suas vidas. Nos gatos jovens, a replicação do vírus no timo ocorre em um estágio muito precoce da infecção e, portanto, predispõe ao desenvolvimento do tumor nesse órgão. Em gatos mais velhos, por outro lado, o timo regride e os gatos desenvolvem uma resistência ao FeLV ligada à idade. Assim, gatos adultos geralmente não se tornam persistentemente virêmicos se estiverem em contato com o FeLV. Consequentemente, a incidência de FeLV é maior em gatos jovens e em gatos com linfoma tímico, também chamado mediastinal (STÜTZER *et al.* 2011).

Exatamente como no estudo recentemente publicado sobre gatos com linfoma no

Brasil (CRISTO *et al.*, 2019), no geral, a infecção por FeLV foi distribuída igualmente entre os sexos. Contudo, quando divididos entre os grupos de tipos de linfomas, Cristo e colaboradores (2019) encontraram distribuição maior de fêmeas no linfoma mediastinal, porém sem obter diferença estatística. No presente estudo, mais fêmeas compuseram o grupo de linfoma mediastinal e mais machos o grupo de extranodal ( $p=0,011$ ). Em estudo conduzido no Reino Unido, a proporção de machos com linfoma mediastinal havia sido maior, numa proporção de 3,2:1,0 (FABRIZIO *et al.*, 2014). Fabrizio e colaboradores (2014) atribuíram a maior proporção de machos pela maior distribuição de machos na população estudada. Mas essa distorção não ocorreu neste estudo, já que a quantidade de machos e fêmeas na população do estudo ocorreu exatamente da proporção de 50% cada. No entanto, é necessário ressaltar que a amostra de gatos foi coletada por conveniência, ou seja, foram analisados os dados apenas dos pacientes atendidos em dois centros de atendimento e em apenas um município. Dessa forma, pela metodologia de seleção de amostra aplicada neste estudo, pode ter havido a coincidência de mais fêmeas FeLV positivas terem sido encaminhadas para estes dois locais de atendimento.

O grupo dos linfomas mediastinais apresentou médias de idade mais baixas que os outros grupos e, na regressão logística, o incremento da idade foi associado inversamente com esse tipo de linfoma. A média de idade do grupo de linfoma mediastinal de 2,93 foi semelhante à média de três anos obtida pelo estudo com gatos com linfoma mediastinal de Fabrizio e colaboradores (2014) no Reino Unido. Foi pouco menor que a média de idade de 3,36 anos, obtida pelo grupo de linfoma mediastinal do estudo com gatos brasileiros de Cristo *et al.* (2019) e um pouco maior que a média obtida de dois anos por Louwerens e colaboradores (2005) na Holanda. A maior ocorrência do linfoma mediastinal em animais entre dois e três anos é consequência da ocorrência da infecção progressiva do FeLV, conforme abordado anteriormente na tabela 3.

Os fatores genéticos observados pelo estudo de Fabrizio e colaboradores (2014) e de Louwerens *et al.* (2005), que encontraram maior acometimento de gatos de raça pura, não foram observados neste trabalho e nem no estudo de Cristo e colaboradores (2019). Essa comparação não pode ser realizada com estudos de países europeus, porque provavelmente a população de gatos brasileiros é caracterizada por gatos sem raça definida (COSTA *et al.*, 2017a).

A proporção de diagnósticos realizados por citologia de efusão pleural ou biópsia aspirativa foi de 86 exames citológicos para 14 histopatológicos. Assim como no presente

estudo, Fabrizio e colaboradores (2014) realizaram a maioria dos diagnósticos pela citologia de efusão pleural e biopsia aspirativa de linfonodo, contudo numa proporção um pouco menor de 40 exames citológicos para 15 histopatológicos. A citologia pode fornecer um diagnóstico pouco invasivo, rápido e de baixo custo. No entanto, sempre que possível, deveria ser confirmado pela histopatologia (HAYES, 2006b). A maioria dos diagnósticos realizados por citologia foram mediastinais, multicêntricos e extranodais, enquanto por histopatologia foram na maioria linfomas alimentares, pela maior necessidade de biopsia incisional para diagnóstico definitivo nesta forma da doença, para diferenciar de doença inflamatória intestinal (VAIL, 2013).

A maioria dos casos foi diagnosticada por citologia para início imediato do tratamento quimioterápico. Após o óbito dos pacientes, pouquíssimas fichas clínicas apresentavam informações de necropsia. Para haver a informação mais completa do diagnóstico desde a citologia anterior ao tratamento até a histopatologia após óbito e necropsia dos pacientes, seria necessário realizar um estudo prospectivo sobre os linfomas felinos.

Como outras limitações do estudo, por ser um estudo retrospectivo, não foi possível realizar PCR de DNA pró-viral de FeLV em toda população estudada, ou até mesmo de um grupo controle de gatos saudáveis. Um estudo prospectivo com o formato de caso-controle poderia comparar os tipos de linfoma em gatos com infecção progressiva e regressiva. Outra limitação, foi a não realização de imuno-histoquímica na maioria dos casos para determinar os tipos celulares implicados em cada de linfoma (linfócitos B e/ou linfócitos T) da população de gatos estudada.

## **5 CONCLUSÕES**

Na população de gatos do estudo, o linfoma mediastinal foi associado fortemente à infecção por FeLV. O perfil dos gatos estudados com linfoma mediastinal foi de idade até dois anos, do sexo feminino, com diagnóstico realizado por citologia de efusão pleural colhida através toracocentese.

O grau de associação entre linfoma em felinos e a sua infecção pelo FeLV no Brasil ainda é maior que em outros países que obtiveram sucesso no controle dessa infecção viral. No Brasil, há poucos estudos sobre a prevalência dos tipos de linfomas, e sobre a relação entre a infecção do FeLV e o desenvolvimento dessa doença em gatos. Esses dados são

essenciais para a compreensão da epidemiologia dessa neoplasia e para motivar programas de educação da população sobre a profilaxia da infecção por FeLV.

## REFERÊNCIAS

AHMAD, S.; LEVY, L. S. The frequency of occurrence and nature of recombinant feline leukemia viruses in the induction of multicentric lymphoma by infection of the domestic cat with FeLV-945. **Virology**, v. 403, n. 2, p. 103–110, 2010.

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, 2012.

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

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

BIEZUS, G. et al. Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 63, n. June 2018, p. 17–21, 2019.

BOLIN, L. L.; LEVY, L. S. Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: Lessons learned from analysis of a natural cohort. **Viruses**, v. 3, n. 9, p. 1681–1698, 2011.

BROWN, M. R. et al. Primary Intratracheal Lymphosarcoma in Four Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 39, n. 5, p. 468–472, 2014.

COSTA, F. V. A.; SOUZA, H. J. M.; DAMICO, C. B. Linfoma e desordens mieloproliferativas em felinos. *In*: **Oncologia Felina**. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2017. p. 640.

COSTA, F. V. A.; VALLE, S. F.; MACHADO, G.; CORBELLINI, L. G.; COELHO, E. M.; ROSA, R. B.; GONZÁLEZ, F. H. D. Hematological findings and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) positivity in cats from southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 12, n. 37, p. 1531–1536, 2017a.

COSTA, F. V. A.; VIDOR, S. B.; SCHAEFER, G. C.; DUDA, N. C. B.; FET, R.; DA SILVEIRA, E. Clinical profile of cats with lymphoma in southern Brazil and its association with feline leukemia virus infection. **Journal of Feline Medical and Surgery**, v. 20, n. Congress Abstracts, p. 55-60, 2017b

COTTER, S.M.; HARDY Jr W.D.; ESSEX, M. Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 166, n. 5, p. 449–454, 1975.

COUTO, G. Oncology. In: SHERDING, R. G. (Ed.). **The Cat: Diseases and Clinical Management**. New York: Churchill Livingstone, 1989.

CRISTO, T. G. et al. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, v. 166, p. 20–28, 2019.

ELMSLIE, R. E. et al. Radiotherapy With and Without Chemotherapy for Localized Lymphoma in 10 Cats. **Veterinary Radiology**, v. 32, n. 6, p. 277–280, 1991.

ESSEX, M.; FRANCIS, D. P. The risk to humans from malignant diseases of their pets: an unsettled issue [Zoonoses]. **Journal - American Animal Hospital Association (USA)**, v. 12, p. 386–390, 1976.

FABRIZIO, F. et al. Feline mediastinal lymphoma: A retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 8, p. 637–644, 2014.

HARDY, W. D. J. Hematopoietic tumors of cats. **The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)**, v. 17, 1981.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 2684–2710, 2012.

HAYES, A. Feline lymphoma 1. Principles of diagnosis and management. **In Practice**, v. 28, n. 9, p. 516–524, 2006b.

HAYES, A. Feline lymphoma 2. Specific disease presentations. **In Practice**, v. 28, n. 10, p. 578–585, 2006a.

KAYE, S. et al. Role of feline immunodeficiency virus in lymphomagenesis-Going alone or colluding? **ILAR Journal**, v. 57, n. 1, p. 24–33, 2016.

KIM, W-S.; CHONG, C-K.; KIM, H-Y.; et al. Development and clinical evaluation of a rapid diagnostic kit for feline leukemia virus infection. **Journal of Veterinary Science**, v.1, n. 15, p. 91-97, 2014.

KRUNIC, M.; ERTL, R.; HAGEN, B. Decreased expression of endogenous feline leukemia virus in cat lymphomas: a case control study. **Veterinary Research**, v. 11, n. 90, 2015.

LOUWERENS, M. et al. Feline lymphoma in the post–FeLV era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 3, n. 19, p. 329–335, 2005.

MACY, D. W.; HENRY, C. J. Cancer-Causing Viruses. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Eds.). **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5th ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, 2013. p. 20–29.

MEICHNER, K. et al. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. **Veterinary Record**, v. 171, n. 14, p. 348-356, 2012.

NESINA, S. et al. Retroviral DNA-the silent winner: Blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. **Retrovirology**, v. 12, n. 1, p. 1–18, 2015.

OLGIVIE, G.K.; MOORE, A.S. **Feline Oncology. A comprehensive Guide to Compassionate Care**. New Jersey: Veterinary Learning Systems, 2001. 503 p.

POLI, A. et al. Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Comparative Pathology**, v. 110, n.4, p. 1994, 1994.

SHELTON, G. H. et al. 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.

STÜTZER, B. *et al.* Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 2, p. 81–87, 2011.

VAIL, D. M. Feline Lymphoma and Leukemia. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Eds.). **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5th. ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, 2013. p. 638–653.

VALLI, V. E. et al. The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 12, n. 4, p. 295–306, 2000.

WALTON, R. M.; HENDRICK, M. J. Feline Hodgkin's-like Lymphoma: 20 Cases (1992 – 1999). **Veterinary Pathology**, v. 38, n. 2001, p. 504–511, 2001.

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