

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA**

LINFOMA FELINO

GABRIELA GARCIA ARAUIJO

PORTO ALEGRE

2009/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA

LINFOMA FELINO

Autora: Gabriela Garcia Araujo

Orientadora: M.V. Prof. Rosemari Teresinha de Oliveira

Co-orientadora: M.V. Ms. Luciana Oliveira de Oliveira

Supervisor: M.V. Prof. Dr. Hamilton Luiz de Souza Moraes

**Monografia apresentada à
Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para obtenção
da Graduação em Medicina
Veterinária**

PORTO ALEGRE

2009/2

Agradecimentos

Este trabalho simboliza a conclusão de uma das mais importantes etapas da minha vida, e a participação de algumas pessoas foi fundamental para que isso fosse possível. Dessa maneira, gostaria de agradecer em primeiro lugar aos meus pais, Otávio e Loiva, pela dedicação em relação a minha educação, pelo apoio incondicional nas horas difíceis e por respeitarem sempre as decisões que julguei importantes durante essa jornada. Certamente o esforço e sacrifício de vocês dois foram decisivos para a que este sonho tornasse realidade. Gostaria de agradecer ao meu pai biológico, Alberto, que mesmo tendo partido tão cedo, me ensinou através de seu exemplo a persistir sempre na busca pela realização dos meus sonhos.

Agradeço também ao meu marido Fabricio por respeitar e apoiar as minhas escolhas, pelo companheirismo, pela cumplicidade e por muitas vezes trazer-me de volta para a vida fora da faculdade naqueles momentos em que estamos sobrecarregados de compromissos, responsabilidades e preocupações.

Agradeço aos meus avós, Almerindo e Terezinha, pelo carinho de sempre e, através de seu exemplo de vida, me mostrar que verdadeiros valores são aqueles que nenhuma miséria pode tirar e que nenhuma fortuna é capaz de comprar.

Aos meus colegas da faculdade, de plantão e de estágios, pela parceria tão proveitosa. Todos contribuíram de alguma forma para o meu crescimento e amadurecimento pessoal e profissional. A meus amigos, agradeço pelos momentos de descontração, alegria e muitas gargalhadas.

Ao professor Rafael Stedile pela oportunidade de monitorias nas aulas práticas referentes à área de semiologia de cães e gatos e outras oportunidades que tanto aprendizado me trouxeram. Aos residentes e técnicos do HCV-UFRGS que dividiram seu conhecimento durante plantões e estágios.

Agradeço à equipe do Serviço de Oncologia Veterinária do HCV-UFRGS pela oportunidade de trabalhar no setor, especialmente à professora Rosimeri Teresinha de Oliveira pelas incontáveis oportunidades de aprendizado, pelo apoio em todos os sentidos e pelo estímulo incansável. Gostaria de agradecer também à médica veterinária Luciana Oliveira de Oliveira pela paciência e orientações durante a realização do estágio curricular, mas também durante os acompanhamentos de estágio extracurricular no Oncovet.

A todos os animais que já fizeram ou ainda fazem parte da minha vida, o agradecimento mais especial de todos. Vocês são a inspiração, o motivo e o objetivo de chegar até aqui. Muito obrigada por tudo que aprendi com vocês!

Resumo

Linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum dos gatos correspondendo a 90% desses tumores. Correspondendo entre 30 a 50% de todos os tumores malignos encontrado na espécie. Os animais adultos a idosos são mais afetados; porém, existem relatos de linfoma em animais com menos de um ano. Gatos de raças orientais apresentam maiores risco de desenvolver a neoplasia. Relatos mostram uma proporção macho:fêmea de 1,5:1, enquanto outros autores observam risco duplicado nos machos. Em gatos, a imunodeficiência viral felina e a leucemia viral felina (FIV ou e FeLV, respectivamente) são consideradas fatores predisponentes ao linfoma. Recentemente, constatou-se que os carcinógenos químicos presentes na fumaça do cigarro constituem-se em fatores de risco para o desenvolvimento de linfomas em gatos. A classificação mais utilizada na prática é a que divide o linfoma de acordo com o sítio anatômico em multicêntrico, alimentar, mediastinal ou extranodal. As outras classificações, a Revised European American Lymphoma Classification, Kiel e National Cancer Institute Working Formulation, classificam o linfoma canino de acordo com a histologia e demonstram que nos gatos, mais da metade dos linfomas é de alto grau e 1/3 do total é do tipo imunoblástico. A imunofenotipagem apresenta valor prognóstico, assim como o grau histológico, o estágio clínico da doença, o sítio anatômico acometido, presença ou ausência de síndromes paraneoplásicas entre outros fatores. As síndromes paraneoplásicas são menos comuns na espécie felina. Os sinais clínicos estão intimamente ligados com a forma anatômica do linfoma nos gatos. O diagnóstico é realizado através do exame físico, exames complementares, testes para FIV e FeLV, raio X, ultra-sonografia e principalmente através de BAAF, confirmando, sempre que possível, por exames histopatológicos. O tratamento recomendado é a quimioterapia sistêmica, onde os protocolos baseados em doxorrubicina em associação com vincristina, ciclofosfamida e prednisona têm demonstrado os maiores sucessos no tratamento. Em alguns casos de massas solitárias pode-se usar radioterapia e/ou cirurgia. Novas técnicas vem sendo estudadas e testadas como imunoterapia e anticorpos monoclonais. Gatos que não recebem nenhum tipo de tratamento sucumbem à doença em um período de cerca de 4 semanas. Geralmente, em casos em que se utiliza de quimioterapia de combinação, os períodos de remissão e sobrevivência médios relatados são de 4 e 6 meses respectivamente. Isso é afetado pela taxa de remissão relativamente baixa na espécie (50 a 70%); contudo, uma proporção significativa de gatos que atingem a remissão completa sofre remissão durável e sobrevivência prolongada, com relatos de mais de 2 anos. Devido a isso, são necessárias pesquisas em relação a terapias de resgate para reinduzir a remissão.

Lista de Quadros

Quadro 1 -	Quadro 1 - Sistema de agrupamento de estádio clínicos do linfoma proposto pela OMS.....	12
Quadro 2 -	Quadro 2 - National Cancer Institute Working Formulation para linfoma.....	13
Quadro 3 -	Classificação de Kiel de linfoma.....	14
Quadro 4 -	Protocolo OP (LANORE & DELPRAT, 2004).....	30
Quadro 5 -	Protocolo COP (DALEK, 2009).....	31
Quadro 6 -	Protocolo COAP (AMORIM, 2006).....	31
Quadro 7 -	Protocolo ACM (DALEK, 2009).....	32

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	7
1.2	Biologia e Classificação de linfócitos.....	8
1.3	Carcinogenese viral.....	
2	CLASSIFICAÇÃO.....	10
3	SINAIS CLÍNICOS.....	14
3.1	Linfossarcoma alimentar.....	14
3.2	Linfossarcoma mediastinal.....	15
3.3	Linfossarcoma multicêntrico.....	16
3.4	Linfossarcoma extranodal.....	17
3.5.1	<u>Ocular.....</u>	17
3.5.2	<u>Renal.....</u>	18
3.5.3	<u>Cavidade nasal.....</u>	18
3.5.4	<u>Sistema nervoso central.....</u>	18
3.5.5	<u>Cutâneo.....</u>	
4	SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS.....	19
5	DIAGNÓSTICO.....	21
5.1	<u>Citologia.....</u>	
5.2	<u>Histopatologia.....</u>	
6	TRATAMENTO.....	26
6.1	Quimioterapia sistêmica.....	34
6.3	Terapias futuras.....	35
6.4	Toxicidade.....	36
6.6	Cirurgia.....	40
6.7	Radioterapia.....	41
6.8	Tratamento de Resgate.....	42
7	PROGNÓSTICO.....	45
8	CONCLUSÃO.....	48
9	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

Linfomas (Linfossarcoma ou Linfoma maligno) são neoplasias caracterizadas pela proliferação clonal de linfócitos malignos (DALEK, 2009). Originam-se principalmente de órgãos linfóides, como medula óssea, timo, baço, fígado e linfonodos (CÁPUA, 2005; VAIL, 2008; STELL & DOBSON, 2006); contudo, podem se desenvolver em praticamente qualquer órgão (DALEK, 2009; VAIL, 2007; MESTRINHO, 2006; CRYSTAL, 2004), pela migração dos linfócitos pelos tecidos do organismo (STELL & DOBSON, 2006). O tumor pode se desenvolver em um sítio e se espalhar para outros ou pode se desenvolver em locais múltiplos simultaneamente (STELL & DOBSON, 2006). Em gatos, essa neoplasia envolve mais comumente os linfonodos e órgãos internos, e é menos frequentemente encontrado em nódulos linfáticos periféricos, razão pela qual a doença é menos óbvia em gatos do que em cães (AMORIM, 2006).

O linfoma constitui uma das mais comuns neoplasias nos gatos (VAIL, 2007; GABOR, 2006; WANG, 2001), sendo responsável de 1/3 a 1/2 de todas as neoplasias felinas, dependendo do autor, e 90% das neoplasias hematopoiéticas na espécie (CÁPUA, 2005; SOUZA JUNIOR, 2008; STELL & DOBSON, 2006; GABOR, 2006; MESTRINHO, 2006; CRYSTAL, 2004; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). De acordo com a terminologia humana, os linfomas que acometem os animais domésticos são conhecidos como “não-Hodgkin”, cujo comportamento biológico, epidemiologia, morfologia celular e fenotipagem são semelhantes entre os pequenos animais e os seres humanos. Contudo, linfomas do tipo Hodgkin têm sido relatados em cães e gatos e são identificados pela presença de células de Reed-Stemberg, caracterizadas por serem células gigantes multinucleadas, semelhantes a “olhos de coruja” (DALEK, 2009).

A incidência anual é de 200 casos novos para cada 100.000 (CÁPUA, 2005; DALEK, 2009). Os animais adultos e idosos são os mais afetados; porém, existem relatos de linfoma em animais jovens, com menos de um ano. Gatos siameses e de raças orientais apresentam maior risco de desenvolver a neoplasia (DALEK, 2009; AMORIM, 2006), sendo que os siameses são particularmente mais predispostos a desenvolverem linfoma mediastínico (AMORIM, 2006). Relatos mostram uma proporção macho:fêmea de 1,5:1 (VAIL, 2008), enquanto outros autores observam risco duplicado nos machos (AMORIM, 2006).

Em gatos, a imunodeficiência viral felina e a leucemia viral felina (FIV ou FeLV, respectivamente) são consideradas fatores predisponentes ao linfoma (CÁPUA, 2005;

STELL & DOBSON, 2006). Provavelmente a diferença de proporção entre os sexos está ligada à transmissão do FIV e do FeLV. A transmissão do FeLV pela saliva infectada é facilitada pelo comportamento social dos felinos, principalmente em locais com elevada densidade populacional, onde mordeduras e o desfrute dos mesmos fômites e vasilhas sanitárias são freqüentes. As disputas por territórios são freqüentes entre os machos, tornando-os mais suscetíveis à infecção por FIV ou FeLV (AMORIM, 2006). Nas últimas décadas, a incidência de felinos positivos para esses vírus diminuiu consideravelmente com a prática da vacinação (DALEK, 2009; VAIL, 2007) e detecção de gatos positivos, permitindo sua separação da população suscetível (VAIL, 2008). Contudo um fato importante revelado por estudos anteriores é que, apesar de uma queda acentuada no linfoma associado FeLV, a prevalência global de linfoma em gatos está aumentando (VAIL, 2007).

O declínio do linfoma Associado ao FeLV foi acompanhado de uma diminuição da prevalência global por ano de positividade para esse retrovírus em gatos testados, segundo relatos de 1989 e 1997. Também foi constatado um declínio na associação do FeLV em mais de 500 casos de linfoma em gatos levados ao Hospital Veterinário Universitário da Califórnia-Davis. Nesses relatórios, a antigenicidade para FeLV representava apenas 14% a 25% dos gatos com linfoma, sendo uma mudança epidemiológica considerável ao se comparar com a chamada era FeLV, da década de 1960 até os anos 1980, quando 60% a 70% dos casos de linfoma foram associados com a positividade para o vírus da leucemia felina (VAIL, 2007). O FeLV e o FIV apresentam distribuição mundial. Em gatos domésticos, são referidas taxas de infecção de 0 a 2%, atingindo até 18% em gatos doentes, conforme a localidade geográfica. Da mesma forma, são referidas prevalências médias de FeLV em torno de 1% para animais de baixo risco, atingindo até 44% em determinadas populações felinas. Em São Paulo, em uma amostragem de 401 gatos provenientes da região metropolitana do município, foram encontrados 11% de animais infectados pelo FIV e 8% de animais infectados pelo FeLV. No Rio de Janeiro, trabalhos semelhantes também identificaram cerca de 17% (22/126) de gatos infectados por FeLV e cerca de 16% (21/126) infectados por FIV; os animais avaliados eram provenientes de 35 bairros da capital do estado (FILONI & DIAS, 2005).

A leucemia viral felina é causada por um retrovírus que se integra no DNA da célula hospedeira, alterando o crescimento celular, o que pode resultar na transformação maligna (DALEK, 2009). Em contrapartida, a imunodeficiência viral felina (FIV) participa indiretamente da oncogênese (DALEK, 2009; VAIL, 2008), uma vez que, por ser imunossupressor, esse retrovírus compromete a habilidade do sistema imune em destruir as células malignas (DALEK, 2009). Atualmente, aproximadamente 25% dos gatos positivos

para o FeLV desenvolvem linfoma (DALEK, 2009; VAIL, 2008), sendo a incidência dessa neoplasia cinco vezes maior em gatos positivos para FIV em relação aos não-infectados (DALEK, 2009).

Recentemente, constatou-se que os carcinógenos químicos presentes na fumaça do cigarro constituem-se em fatores de risco para o desenvolvimento de linfomas em gatos. Quanto maior o tempo de exposição à fumaça e contaminação ambiental, mais elevado é o risco de os felinos serem acometidos por linfoma (DALEK, 2009; VAIL, 2007).

1.2 Biologia e Classificação de linfócitos:

Os linfócitos são classificados em B, T e NK (natural killers) (LIPP, 2008; GABOR, 2006). Tanto a célula B quanto a T são produzidas na medula óssea, mas amadurecem em locais diferentes. O linfócito B matura na medula óssea, já o linfócito T matura no timo (LIPP, 2008). Os linfócitos são muito heterogêneos, principalmente em termos de funções. Os linfócitos B são aptos a produzir e secretar anticorpos, que irão, através de vários mecanismos, promover a remoção do antígeno. Os linfócitos T tem a sua classificação dividida em citotóxicos, responsáveis por reconhecer e destruir células anormais (virais ou neoplásicas), ou linfócitos T helper que participam da ativação dos linfócitos B e macrófagos (LIPP, 2008). Os NK possuem receptores antígenos-específicos. Após a maturação, ambos migram para órgãos linfóides periféricos como linfonodos, baço e tecido linfóide associado com mucosa. Dessa forma eles ficam expostos a antígenos circulantes e participam de respostas imunes (FAN & KITCHELL, 2002).

A etiopatogenia molecular do linfoma ainda é desconhecida (LIPP, 2008). Os dados disponíveis referentes a esse assunto são sobre a histogênese do linfoma humano derivado de células B; no entanto, ainda existe pouco conhecimento sobre os linfomas originados das células T. Os linfócitos B originam-se a partir das células pluripotentes na medula óssea como um resultado de um processo de várias diferenciações e, então, migra para um órgão linfóide secundário como os nódulos linfáticos ou como as placas de Peyer do trato gastrointestinal (LIPP, 2008). Vários eventos moleculares, incluindo alteração genética, promove uma transformação para uma célula maligna (DHALIWAL et al, 2003).

1.3 Carcinogenese viral

O avanço das técnicas de investigação biomédica e biologia molecular levou à observação da estreita relação entre certos vírus e alguns tipos de câncer em vários animais (MARTINS & CATROXO, 2009).

Os indícios da participação viral na etiologia dos tumores surgiram a partir de observações em animais, sendo propostos pela primeira vez em 1900. Diversos vírus de DNA e RNA implicam na formação de tumores nos seres humanos e nos animais; portanto, infecções virais constituem um importante fator de risco, passível de controle na etiologia do câncer (RODASKI & PIERKAZ, 2009). Carcinógenos virais causam transformações pela capacidade de integrarem seus genomas ao DNA da célula hospedeira (RODASKI & PIERKAZ, 2009; FILONI & DIAS, 2005). Geralmente, os vírus são responsáveis pela produção de uma proteína transformadora, codificada por um oncogene, que mantém o estado transformado no interior da célula. Para os vírus tumorais de DNA, o oncogene faz parte do genoma viral, já para os vírus de RNA pode ter origem viral ou então ser um gene hospedeiro impropriamente expresso após a infecção viral (RODASKI & PIERKAZ, 2009).

Também há outra diferença fundamental no ciclo biológico dos vírus de DNA e RNA. Para os vírus de DNA, a entrada na célula do hospedeiro é seguida por transcrição de DNA viral em mRNA viral e tradução em proteínas virais (RODASKI & PIERKAZ, 2009; MARTINS & CATROXO, 2009). O DNA celular e o DNA viral são replicados igualmente antes da divisão celular e, finalmente, uma ou mais cópias do genoma viral são integradas ao genoma do hospedeiro. Dessa forma, é replicado junto com o genoma hospedeiro e são produzidas novas partículas virais maduras (RODASKI & PIERKAZ, 2009). Para o vírus de RNA não é possível a integração direta ao genoma hospedeiro, justamente em função do seu genoma ser RNA. O RNA viral é então convertido em uma cópia de DNA, o provírus, utilizando o RNA como modelo e a enzima transcriptase reversa, codificada pelo vírus (RODASKI & PIERKAZ, 2009; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). O provírus é então integrado ao genoma hospedeiro e replicado com ele. Os vírus de RNA de filamento único que usam essa via são denominados de retrovírus (RODASKI & PIERKAZ, 2009).

Os vírus de RNA com potencial carcinogênico são chamados de oncomavírus ou oncovírus, organismos integrantes da subfamília Oncovirinae, em que estão os vírus causadores da leucemia em mamíferos, entre outros. Importante salientar que todos os oncomavírus são retrovírus, mas nem todos retrovírus são oncomavírus (MARTINS E

CATROXO, 2009). Os oncovírus possuem uma enzima denominada DNA polimerase, dependente do RNA viral, também chamada de transcriptase reversa, que produz DNA a partir dos modelos de RNA viral (RODASKI et al, 2009; MARTINS & CATROXO, 2009; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). O DNA assim elaborado contém as informações relativas à produção viral (virógena) e à transformação celular (oncogena) é incorporado ao DNA cromossômico (genoma) do hospedeiro e transmitido de acordo com as leis de Mendel. Tal mecanismo explica a transmissão vertical, da mãe gestante para o feto, conhecida de modo geral nas oncovirose (RODASKI & PIERKAZ, 2009).

Além da acentuada morbidade e mortalidade das retrovirose em gatos, as infecções por vírus de RNA predisõem ao desenvolvimento neoplásico em felinos. A leucemia viral felina e a imunodeficiência viral felina estão entre as três retrovirose de maior importância clínica (RODASKI & PIERKAZ, 2009). O FeLV foi o primeiro retrovirus descoberto nos gatos domésticos por William Jarret, em 1964, sendo isolado durante as investigações clínicas da possível causa da ocorrência de múltiplos casos de linfoma em gatos de um abrigo (FILONI & DIAS, 2005; SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O antígeno de membrana celular por oncomavírus felino (FOCMA) é um antígeno tumoral específico, induzido pelo FeLV encontrado sobre as membranas das células do linfoma induzido pela FeLV (RODASKI et al, 2009; AMORIM, 2006; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Quando o FeLV entra em contato com as células do gato, ele imprime o FOCMA em suas membranas e torna o animal suscetível a desenvolver neoplasias. O animal que produz anticorpos contra o FOCMA está protegido do desenvolvimento das doenças neoplásicas, mas não das doenças não neoplásicas associadas. O FOCMA pode realmente representar antígenos de FeLV endógenos expressados na superfície de células hematopoiéticas e linfóides transformadas pelo FeLV (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

2 CLASSIFICAÇÃO

Existem diversas formas de classificação do linfossarcoma, podendo ser de acordo com a distribuição anatômica, tipo celular morfológico e aparência histológica ou imunofenótipo (MORRIS & DOBSON, 2006).

Tradicionalmente, o linfoma é classificado com base no sítio anatômico em multicêntrico, alimentar, mediastinal ou tímico e extranodal (renal, nervosa, ocular e cutânea) (VAIL, 2008; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). O sistema de estadiamento clínico é feito conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), determinando a infiltração do tumor em outros órgãos e a presença ou ausência de sinais clínicos (**quadro 1**), exceto o linfoma felino cutâneo que recebe estadiamento clínico diferente do recomendado pela OMS (DALEK, 2009). O estadiamento é realizado durante o diagnóstico e serve como parâmetro para o prognóstico e escolha terapêutica.

Quadro 1 - Sistema de agrupamento de estádio clínicos do linfoma proposto pela OMS

ESTÁGIO	EXTENSÃO DA DOENÇA
I	Nódulo solitário (extranodal) ou em um único linfonodo (ou órgão linfóide). Inclui tumores intratorácicos. Presença de um tumor extranodal com envolvimento do linfonodo regional
II	Envolvimento de dois ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma Presença de dois tumores extranodais localizados do mesmo lado do diafragma, com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais. Presença de um nódulo primário localizado no trato gastrointestinal excisável, comumente na região ileocecal, com ou sem envolvimento apenas do linfonodo mesentérico relacionável.
III	Presença de dois tumores extranodais em lados opostos do diafragma Aumento de dois ou mais linfonodos acima e abaixo do diafragma. Nódulo intra-abdominal primário não excisável. Nódulo paraespinal ou epidural, independente das outras áreas tumorais.
IV	Estádios I, II e III, com envolvimento do fígado e/ou baço.
V	Estádios I, II e III e IV com envolvimento inicial do SNC e/ ou medula óssea.
SUBESTÁGIO	EXTENSÃO
A	Sem sinais clínicos da doença
B	Com sinais clínicos da doença

Nos felinos os estádios III, IV e V são os mais frequentes, devido à inabilidade dos proprietários em identificar os estádios iniciais. O estadiamento clínico é fundamental para definição do prognóstico e escolha terapêutica (DALEK, 2009).

Atualmente, são propostos diversos esquemas de classificação histopatológica para o linfoma não-Hodgkin em seres humanos, sendo estes adaptados para os animais domésticos (LIPP, 2008). As classificações histológicas mais apropriadas e que têm sido aplicadas em estudos com cães e gatos são a Kiel, Working Formulation, do National Cancer Institute (WF-NCI), REAL, e a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), embora não haja consenso entre os patologistas. Morfologicamente, são determinados o padrão de crescimento (difuso ou folicular) e a constituição celular (células grandes ou pequenas, clivadas ou não e diferenciação plasmocitária). Com a avaliação histopatológica, é possível agrupar os linfomas em categorias de acordo com o grau de malignidade (DALEK, 2009).

O WF (**quadro 2**) classifica os tumores baseado no padrão tecidual (difuso x folicular) e quanto ao tipo celular (pequena e clivada x grande x imunoblástica) (LIPP, 2008; MACEWEN & YOUNG, 2007). Essa classificação tem maior correlação na determinação do tempo de sobrevivência do animal (MORENO & BRACARENSE, 2006), mas não inclui a imunofenotipagem (ETTINGER, 2003).

Quadro 2 - National Cancer Institute Working Formulation para linfoma

Baixo grau de malignidade
Linfocítico pequeno Folicular predominantemente clivado pequeno Folicular misto clivado pequeno e célula grande
Grau de malignidade intermediário
Folicular predominantemente célula grande Difuso clivado pequeno Difuso misto clivado pequeno e célula grande Difuso célula grande (clivado/não clivado)
Alto grau de malignidade
Imunoblástico Linfoblástico (espiralado/não espiralado) Pequeno não clivado (de Burkitt)

Já o esquema Kiel (**quadro 3**) classifica quanto à morfologia das células. Essa classificação auxilia na determinação do tempo de reincidência nos animais tratados

(MORENO & BRACARENSE, 2006) e inclui a imunofenotipagem (célula B ou T) (ETTINGER, 2003; VAIL, 2007; MILITO, 2002).

Quadro 3 - Classificação de Kiel de linfoma

Baixo grau de malignidade
Linfocítico (CLL, MF, Sézary) Linfoplamático, linfoplasmocitóide Centrocítico Centroblástico/centrocítico (folicular/difuso) Não classificado
Alto grau de malignidade
Centroblástico Linfoblástico (tio de Burkitt, tipo celular espiralado) Imunoblástico Não classificado

Ambos os sistemas classificam se o tumor é de alta ou baixa malignidade, sendo que o WF acrescenta um grau intermediário de malignidade (MORENO & BRACARENSE, 2006). De acordo com essas duas classificações mais da metade dos linfomas em felinos é de alto grau e um terço do total é imunoblástico. Pode ser identificada uma entidade particular ao linfoma em gatos, que compreendo 10% dos casos. Conhecido por linfoma de linfócitos grandes granulares (LLGG), as células são maiores com citoplasma mais abundante e grânulos proeminentes azurofílicos, existindo uma associação entre a morfologia de linfócitos grandes granulares com as células *natural killer* (NK) e linfócitos T citotóxicos (DALEK, 2009).

Outra classificação importante no diagnóstico do linfoma é a determinação de imunofenótipo T ou B, podendo ser determinado a partir de diferentes técnicas, como a citometria de fluxo e a reação em cadeia da polimerase (PCR, *polimerase chain reaction*). A imunoistoquímica e a imunocitoquímica são as mais realizadas, utilizando-se anticorpos antiCD3e antiCD79a. Linfomas de origem B apresentam imunorreatividade positiva para CD 79a e negativa para CD3 (CD79a+/CD3-), ao passo que os de origem T são positivos para CD3 e negativos para CD79a (CD3+/CD79a-). É possível observar-se imunorreatividade positiva para ambos os anticorpos, confirmando celularidade mista. Quando não há imunorreatividade para esses anticorpos, o imunofenótipo é considerado “nulo”. O imunofenótipo mais comum em pequenos animais é o B. Pacientes com linfoma de células T apresentam prognóstico desfavorável e tempo em remissão e de sobrevida mais curtos, além de não responderem bem à quimioterapia antineoplásica. Contudo, para felinos, o

imunofenótipo não é considerado fator prognóstico tão seguro, como se tem demonstrado nos cães e nos seres humanos (DALEK, 2009).

3 SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos associados com o linfoma felino são variáveis e dependem da forma anatômica e o estágio clínico da doença (DALEK, 2009). Anteriormente a utilização de meios de diagnóstico e controle contra a infecção do FeLV, as formas que predominavam eram a mediastinal e a multicêntrica, e o linfoma era associado com animais mais jovens, FeLV positivos. Atualmente, a forma alimentar é a mais comum em países com controle de FeLV (TEIXEIRA, 2008); contudo, o linfoma mediastínico continua sendo a forma mais comum da doença em gatos de regiões com alta prevalência de FeLV (AMORIM, 2006).

3.1 Linfoma alimentar

O linfoma alimentar, também conhecido como gastrointestinal, pode se manifestar simplesmente como uma infiltração intestinal ou como uma combinação de envolvimento intestinal, linfonodos mesentéricos e hepático (VAIL, 2007; AMORIM, 2006; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). A maioria dos pacientes são idosos e este tipo de apresentação da neoplasia raramente está associado à antigenia para Felv (VAIL, 2007; AMORIM, 2006; WANG, 2001).

O sítio mais comum do linfoma alimentar em gatos é o intestino delgado (50% a 80% dos casos), seguido pelo estômago (aproximadamente 25%), junção íleo-cólica e colon (VAIL, 2007). O tumor pode ser solitário ou disseminado por todo o trato intestinal, camada muscular e submucosa, podendo resultar em obstrução intestinal parcial ou completa. Os sinais clínicos mais comuns são: perda de peso, vômitos e / ou diarreia, melena, anorexia e letargia (VAIL, 2008; VAIL, 2007; SOUZA & TEIXEIRA, 2003; MAHONY, 1995), sendo crônicos na maioria dos casos (LINGARD et al, 2009). A palpação pode mostrar-se anormal, incluindo espessamento intestinal difuso, presença de massa abdominal devido ao alargamento de linfonodos mesentéricos ou massa intestinal focal (LINGARD et al, 2009; CRYSTAL, 2004). Aproximadamente dois terços dos casos reportados são de imunofenótipo de células B; embora exista muita controvérsia quanto a esse ponto na literatura (VAIL, 2007; WANG, 2001).

Segundo WILSON (2008), pode ser difícil diferenciar essas doenças malignas de outras enfermidades, tais como a doença inflamatória intestinal e outras condições

inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal. Em gatos, o linfoma constitui a segunda neoplasia mais comum do trato digestório (41%), superado apenas pelo adenocarcinoma (VAIL, 2007).

3.2 Linfossarcoma mediastinal

O linfoma mediastinal é caracterizado por uma linfadenopatia mediastinal, com ou sem infiltração da medula óssea (CÁPUA, 2005; DAMICO, 2006; MORRIS & DOBSON, 2006; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). As estruturas envolvidas podem ser os linfonodos do mediastino e remanescentes do timo. Gatos de todas as idades podem ser afetados; porém, o linfoma mediastinal é mais comumente diagnosticado em animais mais jovens, com menos de 3 anos (CÁPUA, 2005; DAMICO, 2006; AMORIM, 2006; SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Esporadicamente a massa surge como achado incidental no exame radiográfico do tórax; contudo, os animais são frequentemente encaminhados para atendimento clínico por apresentarem sinais inespecíficos, tais como perda de peso, anorexia, letargia, tosse, ptialismo, engasgos, podendo apresentar também aumento de linfonodos, deslocamento caudal do coração, além dos sons pulmonares na auscultação, cianose, efusão pleural e dispnéia (MORRIS & DOBSON, 2006; AMORIM, 2006; CÁPUA, 2005; CRYSTAL, 2004; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). É típico o padrão respiratório restritivo, caracterizado por movimentos respiratórios superficiais e taquipnéicos, e por expiração ligeiramente forçada (CÁPUA, 2005).

A dispnéia pode ser devido à presença da massa no mediastino ou pela efusão pleural (DAMICO, 2006; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Na maioria das vezes, a efusão pleural é secundária à obstrução da drenagem linfática, causada pelo aumento do linfonodo, que também pode levar a edema e obstrução das vias aéreas. A regurgitação, disfagia e engasgos indicam compressão esofágica que pode também afetar a inervação simpática dos olhos, provocando “síndrome de Horner” uni ou bi lateral. Alguns autores descrevem a linfadenopatia, principalmente afetando os linfonodos da cabeça, pescoço e axila, como achados comuns (DAMICO, 2006).

No exame físico, as anormalidades são normalmente vinculadas com cavidade torácica e consiste diminuição dos sons broncovesiculares, uni ou bi lateral, em animais com efusão pleural (AMORIM, 2006; DAMICO, 2006). Segundo Souza & Teixeira (2003), as anormalidades estão quase sempre associadas à cavidade torácica em função do deslocamento pulmonar e cardíaco pela massa e presença de efusão torácica contendo linfócitos malignos. À

palpação, o mediastino não se encontra compressível, e à percussão se observa som maciço da cavidade torácica ventral. O linfoma mediastinal é o tipo mais comumente associado ao FeLV, sendo que aproximadamente 70% dos gatos com linfoma no mediastino são soropositivos para o vírus da leucemia felina. A infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) aumenta o risco relativo de desenvolver linfoma (AMORIM, 2006; DAMICO, 2006; WANG, 2001). Essa forma anatômica do linfoma felino é associada com frequência ao imunofenótipo T (CÁPUA, 2005; MORRIS & DOBSON, 2006).

3.3 Linfossarcoma multicêntrica

Segundo MORRIS & DOBSON (2006), os animais apresentam linfadenopatia solitária ou generalizada, podendo ser acompanhada por hepatomegalia e/ou esplenomegalia (CRYSTAL, 2004) e envolvimento da medula óssea ou outros órgãos (DALEK, 2009; AMORIM, 2006). A linfanodomegalia é o principal sinal quando a suspeita refere-se ao linfoma multicêntrico, sendo caracterizado principalmente por linfadenopatia bilateral dos linfonodos superficiais, principalmente do poplíteo, mandibular, pré-escapular e axilar (SOUZA JUNIOR, 2008). Os linfonodos são aumentados e duros, mas usualmente não doloridos à palpação (MORRIS & DOBSON, 2006). Contudo, autores afirmam que a ocorrência de linfadenopatia periférica é rara nos gatos (AMORIM, 2006; CRYSTAL, 2004).

O linfoma multicêntrico caracteriza-se pelo desenvolvimento de lesões neoplásicas em linfonodos e órgãos como fígado, baço e rins. Os sinais clínicos variam de acordo com o órgão afetado, mas incluem anorexia, caquexia, mucosas pálidas, depressão e perda de peso (SOUZA JUNIOR, 2008; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Poucos animais mostrarão distúrbios de sangramento, tromboembolia, lesões oculares (deslocamento de retina, vasos sanguíneos tortuosos), sinais neurológicos e infecções (MORRIS & DOBSON, 2006). Segundo WANG (2001), a forma multicêntrica está relacionada ao imunofenótipo T. Em mais da metade dos casos os linfomas multicêntricos são negativos para FeLV (CRYSTAL, 2004); contudo, existem relatos de que na maioria dos linfomas multicêntricos, os gatos são FIV positivos (AMORIM, 2006)

3.5 Linfossarcoma extranodal

Pode acometer qualquer tecido corporal e os sinais estarão relacionados com o(s) órgão(s) acometido(s) (LIPP, 2008). Frequentemente envolvem os olhos, sistema nervoso e pele (SOUZA & TEIXEIRA, 2003) e são normalmente solitários (AMORIM, 2006). As

formas extranodais são mais comuns em gatos do que em cães, embora o linfoma cutâneo seja menos comum (KNOTTENBELT & BLAKWOOD, 2006).

3.5.1 Ocular:

O linfoma extranodal que acomete o globo ocular é mais comum em gatos que em cães (MORRIS & DOBSON, 2006); e os sinais clínicos associados a ele incluem fotofobia, blefarospasmo, epífora, hifema, hipópio, massa ocular, uveíte, conjuntivite, glaucoma, exoftalmia e sinéquia (DALEK, 2009; LIPP, 2008; MORRIS & DOBSON, 2006; CARDOSO *et al.*, 2004), mas geralmente aparece como uma forma secundária do linfoma multicêntrico (LIPP, 2008). Os sinais clínicos ainda podem incluir, hemorragia ou deslocamento da retina, afecção retinal e infiltração do nervo óptico (DALEK, 2009; BERGER, 2005).

3.5.2 Renal:

O gato com linfoma renal pode apresentar renomegalia unilateral ou bilateral (CRYSTAL, 2004); entretanto, DALEK (2009) afirma que o linfoma renal em gatos é sempre bilateral. Essa localização anatômica é relativamente comum nos felinos e os sinais clínicos são relacionados à insuficiência renal, uma vez que a doença é usualmente bilateral (MORRIS & DOBSON, 2006). Os gatos acometidos apresentam emagrecimento e palidez (anemia), e rins grandes e irregulares que podem ser sentidos à palpação (MORRIS & DOBSON, 2006), podendo levar à hematúria de origem renal (FIGHERA *et al.*, 2002). A progressão do tumor no SNC é comumente relatada em associação com o linfoma renal (MORRIS & DOBSON, 2006). Segundo Crystal (2004), a probabilidade de um gato com linfoma renal vir a apresentar subsequentemente, envolvimento do SNC é de 40 a 50%. Em mais da metade dos casos os linfomas renais são negativos para FeLV (CRYSTAL, 2004).

3.5.3 Cavidade nasal:

Linfoma é o tumor mais comum da cavidade nasal em gatos (LITTLE *et al.*, 2007). A faixa etária de ocorrência dos tumores intranasais em gatos é de 8 a 10 anos (DALEK, 2009; NORSWORTHY, 2004; BURKHARD *et al.*, 2003); contudo, existem relatos em felinos com 3 anos de idade (VAIL, 2007). Gatos siameses podem estar em risco maior de desenvolver esse tipo de neoplasia (MORRIS & DOBSON, 2007); assim como os machos apresentam chance maior de desenvolverem tumores nas vias nasais (DALEK, 2009; BURKHARD *et al.*, 2003). Os sinais clínicos mais comuns são dispnéia, epistaxe e corrimento nasal (CRYSTAL,

2004; FIGHERA *et al.*, 2002). Também podem apresentar deformidades nasais, além da secreção nasal ou espirros (MORRIS & DOBSON, 2006). Sinais neurológicos geralmente ocorrem devido à expansão do tumor através da placa cribiforme (MELLANBY, 2002). A obstrução da cavidade nasal pelo tumor causa diminuição ou interrupção da passagem de ar pela narina. Perda de peso, letargia e anorexia acompanham os sinais respiratórios (DALEK, 2009; VAIL, 2007). Em geral, os linfomas nasais são negativos para FeLV (CRYSTAL, 2004).

3.5.4 Sistema nervoso central:

O linfoma maligno é o segundo tumor espontâneo mais comum do sistema nervoso central (SNC) em gatos. O envolvimento do SNC ocorre geralmente como parte de um processo multicêntrico e frequentemente ocorre em gatos com linfoma primário renal (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006). Os tumores primários do SNC são extremamente raros, especialmente no gato (FONDEVILA, 1998). Pode ser solitário ou difuso, apresentando como principais achados convulsões, deambulação, paralisia e paresia (CARDOSO *et al.*, 2004). Pode envolver os sistemas nervoso central e periférico, sendo os sinais apresentados bastante variáveis incluindo claudicação, atrofia muscular (MORRIS & DOBSON, 2006), ou ainda, desconforto respiratório, anorexia, letargia e mudanças comportamentais (FONDEVILA, 1998). Os linfomas do SNC são geralmente positivos para FeLV (CRYSTAL, 2004).

3.5.5 Linfossarcoma cutâneo:

Na espécie felina, ocorre em animais idosos e negativos para FeLV. A forma cutânea do linfoma pode ser primária (originado na pele) ou secundária (associado a linfoma predominante em outro sítio anatômico) (MORRIS & DOBSON, 2006). Embora o linfoma cutâneo primário origine-se na pele, podendo apresentar-se como lesões isoladas, ele pode se espalhar posteriormente para vísceras abdominais como baço e fígado, linfonodos e medula óssea (DALEK, 2009; VAIL, 2007; MORRIS & DOBSON, 2006; ETTINGER, 2003).

O linfoma cutâneo primário é classificado em epiteliotrópico; presença de linfócitos neoplásicos na epiderme, geralmente de origem T; e não-epiteliotrópico presença de linfócitos neoplásicos na derme, geralmente de origem B (MORRIS & DOBSON, 2006; DALEK, 2009). A forma epiteliotrópica apresenta as variantes: micose fungóide, síndrome de Sézari e reticulose pagetóide (FIGHERA *et al.*, 2002; DALEK, 2009).

As lesões de micose fungóide são com frequência ao redor das junções mucocutâneas ou na cavidade oral (DALEK, 2009; MORRIS & DOBSON, 2006), sendo que a progressão da doença pode ser particularmente rápida em formas orais (DHALIWAL et al, 2003). O tamanho das áreas afetadas vão desde pequenas (milímetros) até grandes placas e nódulos (vários centímetros). Inicialmente aparecem lesões eritematosas com alopecia e escaras, na face e na cabeça, que progridem para o corpo. Esta forma evolui para placas eritematosas circulares e irregulares, algumas com ulceração central e formação de crostas em bordas mucocutâneas. O prurido é variável. É comum encontrar infecções bacterianas secundárias, que ocasionam um maior prurido e mau cheiro. Nesse estágio, infiltração nos gânglios linfáticos ou outros órgãos podem ocorrer. Em mais de um terço dos casos a cavidade oral está envolvida e apresenta lesões em forma de nódulos ou placas eritematosas na mucosa (BERGER, 2005). A síndrome de Sézari é mais agressiva e se caracteriza por eritroderma difuso, esfoliativo, pruriginoso e eritematoso (FIGHERA *et al.*, 2002).

O linfoma cutâneo secundário é apresenta imunofenótipo de células B ou T, dependendo de qual linfoma está no local primário (MORRIS & DOBSON, 2006).

4 SÍNDROME PARANEOPLÁSICA

As síndromes paraneoplásicas constituem sinais e sintomas presentes nos pacientes com câncer, distantes do tumor primário e de suas metástases, e que não são causados por invasão, obstrução ou efeito da neoplasia. Representam um conjunto de manifestações extremamente complexas, podendo envolver vários sistemas do organismo (DALEK, 2009).

As síndromes podem ocorrer devido à produção de substâncias pelo tumor que diretamente ou indiretamente causam sinais distantes, a diminuição de substâncias que levam a uma síndrome paraneoplásica ou uma resposta do hospedeiro ao tumor, resultando na síndrome. Proteínas derivadas do tumor relacionadas às síndromes paraneoplásicas vêm sendo identificadas e incluem vários fatores de crescimento e citoquinas, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (LIPP, 2008).

As síndromes paraneoplásicas mais comumente descritas em associação com o linfoma em pequenos animais incluem hipercalcemia, anemia normocítica normocrômica arregenerativa, anemia hemolítica, trombocitopenia, gamopatia monoclonal, neuropatia, miastenia gravis e caquexia cancerosa (DHALIWALL *et al.*, 2003). A hipercalcemia, freqüente em cães com linfoma, é rara em gatos (DALEK, 2009; VAIL, 2007), e quando presente na espécie é mais comum na forma mediastinal (CRYSTAL, 2004). A hipercalcemia é uma síndrome paraneoplásica relativamente comum em gatos com mieloma múltiplo (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006).

A hipergamaglobulinemia (gamopatia monoclonal) provoca hiperviscosidade sanguínea (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006; CARDOSO *et al.*, 2004); contudo esse não é um achado comum nos gatos (CRYSTAL, 2004). O linfoma é conhecido como um tumor secretor de imunoglobulina, assim como outras neoplasias. Chamadas de paraproteínas ou componente M, essas imunoglobulinas podem ser Ig M, Ig G e Ig A (LIPP, 2008). Tumores produtores de IgA e IgM resultam em hiperviscosidade mais grave que a IgG, pois se tratam de moléculas multimétricas. Têm sido relatados tumores produtores de IgA e IgG em gatos (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006). Quando produzidas em grandes quantidades, podem provocar a chamada síndrome da hiperviscosidade sangüínea, levando a distúrbios neurológicos, cardíacos e renais, interferindo na função plaquetária e levando a trombocitopatias, inibindo alguns fatores de coagulação e ocasionando diátese hemorrágica. Clinicamente podem ocorrer epistaxe; sangramento gengival, gastrointestinal (FIGHERA *et al.*, 2002) e descolamento de retina (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006).

Os pacientes com linfoma podem desenvolver anemia de leve à moderada, decorrente da liberação de fatores neoplásicos que deprimem a eritropoiese (anemia hipoplásica). A infiltração da medula óssea pelo tumor está relacionada à anemia mielotísica, agravando o processo. Outras formas de anemia são também descritas, dentre elas: anemia hemolítica auto-imune, anemia hemorrágica e anemia das doenças crônicas (FIGHERA *et al.*, 2002). De acordo com VAIL (2007), a anemia é uma condição comum ao linfoma e pelo menos 50 % dos gatos apresentam anemia não regenerativa moderada a severa. Para LIPP (2008), a anemia é uma das alterações mais frequentemente associadas ao linfoma. Geralmente é do tipo normocítica, normocrômica arregenerativa; contudo, ainda não foi encontrada uma causa clara dessa anormalidade. Essa anemia pode ser secundária a uma inflamação crônica associada com a doença, a um tempo de vida diminuído dos eritrócitos, a um metabolismo anormal ou a uma resposta diminuída da medula óssea a eritropoietina (LIPP, 2008).

A trombocitopenia é relatada em mais de 58% dos casos em cães, não sendo tão comum em gatos, geralmente relacionada por uma diminuição na produção plaquetária secundária a uma invasão direta da medula óssea e uma capacidade diminuída da medula de produzir megacariócitos. Segundo WITHROW & MACEWENS (2007), trombocitopenia tem sido descrito em 20% dos gatos com linfoma

5 DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica e a anamnese podem sugerir fortemente um diagnóstico de linfoma; contudo, torna-se essencial uma confirmação por exame citológico ou histológico (DALEK, 2009; LIPP, 2008; KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006). A realização de exames complementares é importante para o estabelecimento do estadiamento clínico e na investigação de informações sobre a extensão da doença no paciente (DALEK, 2009). Segundo CARDOSO et al (2004), os achados dos exames complementares estão diretamente relacionados com a localização anatômica da neoplasia e a gravidade dos sinais sistêmicos. Eles devem ser realizados para detectar e avaliar o envolvimento de outros órgãos cujas funções estejam alteradas devido à infiltração de células neoplásicas (MORENO & BRACARENSE, 2006). Os exames de auxílio diagnóstico mais utilizados compreendem hemograma, análise bioquímica, proteinograma, mielograma, exames radiográficos de tórax, ultra-som abdominal e, especialmente em gatos, testes sorológicos para FIV e FeLV (DALEK, 2009). As alterações secundárias, relacionadas ou não ao linfoma, devem ser controladas e tratadas antes de instituir um tratamento antineoplásico (BERGER, 2005).

Ao exame físico deve-se realizar palpação de todos os linfonodos acessíveis a procura de aumento de volume (LIPP, 2008); entretanto, autores afirmam que nos gatos o linfoma não é comumente encontrado em nódulos linfáticos periféricos (AMORIM, 2006). Também é importante inspecionar as mucosas, observando principalmente a coloração que poderá indicar anemia, assim como envolvimento de outros órgãos ou sítios. A palpação abdominal é necessária para revelar organomegalias, espessamento da parede intestinal ou linfadenopatia mesentérica (VAIL, 2003). Animais com doença avançada ou severa poderão necessitar de transfusão sanguínea, antibióticos de amplo espectro ou fatores estimulantes, aumentando assim as chances da sua recuperação e melhorar a qualidade de vida (FAN & KITCHELL, 2002).

Hemograma completo e perfil bioquímico sérico devem ser realizados, para melhor definição do estadiamento e do estado geral do animal (LIPP, 2008); contudo raramente possui valor diagnóstico, pois apenas a minoria dos gatos apresenta um quadro sanguíneo leucêmico (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006). A análise hematológica é de extrema importância também para estabelecer os parâmetros hematológicos, para comparações futuras de amostras sanguíneas e observar a mielossupressão induzida pelo tratamento (MORRIS & DOBSON, 2006).

As anormalidades hematológicas resultam do comprometimento da medula óssea pelo linfoma, levando a redução da hematopoiese, mas também podem ocorrer por destruição (imunomediada) das células ou seqüestro esplênico (DALEK, 2009). Os achados típicos são: anemia normocítica normocrômica arregenerativa (comum e geralmente de caráter crônico), leucocitose neutrofílica (comumente associada com linfopenia), eosinopenia, monocitose e trombocitopenia (DALEK, 2009; LIPP, 2008; KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006). Em animais com anemia ou evidência de sangramento devem ser realizados contagem de reticulócitos, contagem de plaquetas e tempo de coagulação (VAIL, 2007). A trombocitopenia pode ser devido à infiltração da medula óssea pelas células tumorais (diminuição da produção), trombocitopenia imunomediada (destruição) ou seqüestro esplênico (consumo) (ETTINGER, 2003). Nos gatos são incomuns os linfoblastos circulantes (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006; CRYSTAL, 2004).

A avaliação bioquímica deve incluir parâmetros renais e hepáticos, cálcio, eletrólitos, albumina e globulina ou proteína total. As anormalidades tendem a refletir um envolvimento tecidual específico, podendo auxiliar na classificação tumoral e na identificação de doenças concomitantes que afetam o tratamento ou prognóstico (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006). A hipoproteinemia é mais encontrada em animais com linfoma alimentar (VAIL, 2003).

As elevações no nitrogênio da uréia sanguínea e na creatinina sérica, podem ocorrer secundariamente à infiltração renal pelo tumor, à nefrose hipercalcêmica (mais comum nos cães) ou à desidratação pré-renal (VAIL, 2003). A azotemia poderá ser pré-renal devido às perdas ocorridas pelo vômito e/ou diarreia, ou renal (especialmente em cães com hipercalcemia). Íons provenientes do cálcio podem precipitar nos túbulos renais e levar à insuficiência renal (ETTINGER, 2003).

As elevações nas enzimas hepáticas ou na bilirrubina podem resultar de infiltração tumoral no parênquima hepático, característica do estágio IV (DALEK, 2009; LIPP, 2008). O fígado deve ser avaliado, pois determinadas drogas, como a vincristina, são metabolizadas pelo fígado (ETTINGER, 2003).

Urinalise é importante na observação de anormalidades no caso de linfoma renal para identificar azotemia e a capacidade do rim em concentrar urina (CRYSTAL, 2004; ETTINGER, 2003); e também no caso de linfoma multicêntrico, avaliando as enzimas hepáticas (CRYSTAL, 2004).

O mielograma é necessário para confirmar o diagnóstico de linfoma de medula óssea e comprovar o envolvimento do órgão com outras formas de linfoma. Tal exame é

realizado a partir de material aspirado da medula óssea. Nessa situação a diferenciação entre linfoma e leucemia torna-se, algumas vezes, complicada (DALEK, 2009). Um hemograma normal não exclui o envolvimento medular (ETTINGER, 2003). De acordo com VAIL (2003), o envolvimento da medula óssea apresenta valor prognóstico.

A biópsia de pele é indicada quando houver suspeita de linfoma cutâneo, realizadas preferencialmente em áreas com uma lesão infiltrativa e representativa, mas que não esteja infectada (LIPP, 2008).

As alterações mais comuns em radiografias torácicas de pacientes com linfoma incluem linfadenopatia mediastinal ou esternal, infiltrado pulmonar, massas mediastínicas e/ou efusão pleural. Nas radiografias abdominais, as anormalidades mais comumente observadas são hepatoesplenomegalia e linfadenopatia sublombar (DHALI WAL & KITCHELL, 2003), mas também são encontradas, organomegalias, linfadenomegalia e ascite (ETTINGER, 2003).

Embora o exame radiológico possa mostrar aumento macroscópico ou alterações na forma dos órgãos, a ultra-sonografia é mais útil na demonstração de infiltração neoplásica ou alteração da arquitetura, sendo importante no estadiamento da doença. A ultra-sonografia também pode ser utilizada para guiar aspirados ou biópsias a fim de confirmar o diagnóstico (MORRIS & DOBSON, 2006), principalmente em órgãos internos como baço, fígado ou linfonodos mesentéricos (DHALI WAL & KITCHELL, 2003).

É extremamente recomendável a realização de eletrocardiograma e ecocardiograma para auxiliar na escolha do protocolo quimioterápico (MORENO & BRACARENSE, 2006), principalmente em animais com doença cardíaca pré-existente (ETTINGER, 2003).

5.1 Citologia

A maneira mais rápida e fácil de confirmar o diagnóstico de linfoma é realizar avaliação citológica através de biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF) do linfonodo aumentado, massa ou órgão afetado (LIPP, 2008). Alternativamente ou adicionalmente, o material de biópsia pode ser examinado histologicamente, servindo também para classificação histológica completa por tipo celular e padrão de crescimento e também para imunofenotipagem (MORRIS E DOBSON, 2006).

A BAAF tem sido utilizada no diagnóstico de diversas enfermidades, inclusive neoplásicas, sendo as vantagens relacionadas com a rapidez do diagnóstico, ao baixo custo e à sua eficácia. Nas linfadenopatias, esse exame permite a diferenciação rápida entre processos

reacionais benignos e neoplásicos. Alguns autores indicam a BAAF para punções de massas internas nos casos em que há grandes riscos cirúrgicos e quando o paciente não apresenta massas superficiais, devido à técnica não necessitar de qualquer tipo de sedação. A principal limitação desse método é a impossibilidade de obter dados sobre a arquitetura da lesão. No entanto, para animais domésticos, tem sido bem aceita como um eficiente método de diagnóstico (SUZANO et al, 2008). As áreas reativas de linfonodos drenantes devem ser evitadas já que a hiperplasia reativa pode mascarar ou mimetizar a verdadeira condição neoplásica (VAIL, 2003).

Nos gatos, os aspirados de linfonodos são frequentemente não-diagnósticos, devido à dificuldade de diferenciação entre hiperplasia benigna e linfoma. A avaliação de fluido cerebrospinal pode ser útil, mas muitos linfomas espinhais nos gatos são extradurais, de maneira que as células não descamarão no CSF, a menos que ocorra destruição da dura-máter. Torna-se especialmente importante um bom citologista no envio de amostras felinas. Gatos geralmente possuem muitos linfócitos normais ou reativos em derrames torácicos e em menor extensão, abdominais, em decorrência de uma ampla variedade de processos patológicos, exigindo cuidado na interpretação (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006).

5.2 Histopatologia

A citologia por aspiração é considerada uma boa forma de diagnóstico; contudo, não permite uma diferenciação nos graus do linfoma (baixo, intermediário ou alto), sendo a confirmação histológica necessária para diagnóstico conclusivo (LIPP, 2008). Deve-se enviar linfonodo completo, deixando a cápsula intacta, para não modificar a sua estrutura e, se possível, evitar os linfonodos de áreas reativas como os mandibulares; os linfonodos pré-escapulares e poplíteos são preferidos. (LIPP, 2008; MACEWEN & YOUNG, 2007).

Biópsia com agulha *Trucut* de linfonodos deve ser evitada, pois não permite avaliação suficiente da arquitetura linfonodal. Linfomas alimentares e extranodais podem exigir biópsia para o diagnóstico; isso é especialmente válido para os linfomas renais (KNOTTENBELT & BLACKWOOD, 2006).

As amostras histológicas e citológicas podem ser analisadas por diversas técnicas histoquímicas e imunohistoquímicas para determinação de imunofenótipo, taxa de proliferação tumoral e subtipo histológico, sendo apenas a primeira técnica utilizada como forma de prognóstico (CARDOSO *et al.*, 2003). Imunohistoquímica pode ser usada em amostras fixadas em formalina para diferenciar em imunofenótipo B ou T. As características imunofenótípicas também podem ser caracterizadas por citometria de fluxo (DHALIWAL &

KITCHELL, 2003), sendo que essa técnica também funciona como forma de diagnóstico (SUZANO et al, 2008).

A técnica de Reação da cadeia polimerase (PCR) pode ser utilizada na detecção de subtipos celulares específicos. Também ajuda na diferenciação de linfomas de baixo grau de linfócitos reativos causados por infecções ou estimulação antigênica de longo prazo. A PCR também tem se demonstrado útil na monitoração da resposta de um tratamento a um nível molecular (DHALIWAL & KITCHELL, 2003).

6 TRATAMENTOS

6.1. Quimioterapia sistêmica

O linfoma é uma doença de comportamento sistêmico, na maioria dos casos; portanto, a quimioterapia sistêmica é a modalidade de tratamento mais apropriada, sendo o método mais comumente utilizado para esse tipo de neoplasia (DALEK, 2009; MORRIS & DOBSON, 2006). O tratamento tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de sobrevivência (VAIL, 2008). A quimioterapia combinada permite o extermínio das células cancerosas por diversos mecanismos. O objetivo é evitar a resistência, ao mesmo tempo em que são minimizados os efeitos colaterais, que ocorreriam com maior facilidade com doses maiores de agentes isolados (CRYSTAL, 2004).

A quimioterapia antineoplásica é fundamentada em três etapas: indução, manutenção e reindução da remissão ou terapia de resgate. Na fase de indução, cujo objetivo é alcançar a remissão do quadro clínico (VAIL, 2008), as doses são maiores e o intervalo entre as sessões são mais curtos (DALEK, 2009). Após a remissão, durante a fase de manutenção, as doses usadas são menores e o intervalo entre as sessões são maiores. O objetivo nessa fase é manter a remissão clínica da doença (DALEK, 2009; VAIL, 2008). A terapia de resgate é uma tentativa de obter nova remissão com um curso agressivo de quimioterapia (DALEK, 2009). Para AMORIM (2006), o tratamento quimioterápico para gatos com linfoma pode ser dividido em 4 fases estratégicas: indução da remissão, intensificação, manutenção e resgate. Se ao final da fase de indução o paciente obteve apenas remissão parcial, é recomendada a intensificação do tratamento antes que se inicie a fase de manutenção. Se o paciente apresentar recidiva, a reindução da remissão, com um dos protocolos de resgate, deve ser implementado (AMORIM, 2006). Dados atuais indicam que, na maioria dos cães e gatos, o tratamento intensivo “de ataque”, com intuito de induzir uma boa remissão, é tão efetivo quanto os protocolos menos intensivos com tratamento de manutenção contínuo (VAIL, 2008).

Ainda existem dúvidas em relação da necessidade e da durabilidade da fase de manutenção depois de alcançada a remissão completa (VAIL, 2003). Quimioterapia de manutenção já se demonstrou ser ineficaz em humanos para o tratamento da doença de Hodgkin, do linfoma não Hodgkin e para o mieloma múltiplo, sendo a terapêutica reinstalada

no momento em que a recidiva é observada. No entanto, também vale ressaltar que a quimioterapia de indução é mais agressiva nos humanos quando comparado com o protocolo utilizado em pacientes veterinários (MACEWEN & YOUNG, 2007; VAIL, 2003). É importante também ressaltar que a chance de desenvolver resistência múltipla aos fármacos com protocolos de quimioterapia agressiva de curta duração é menor do que quando exposição a baixos níveis de drogas num período prolongado (DHALIWALL *et al.*, 2003). Protocolos quimioterápicos de altas doses podem ser utilizados, com doses mais altas das drogas na fase de indução, não apresentando diferenças significativas no intervalo livre da doença e na sobrevida. No entanto a mortalidade devido à toxicidade foi mais alta quando comparada com o protocolo padrão. Protocolos intensivos são boas opções para proprietários que estão dispostos a arriscar um tratamento com alta toxicidade por um período mais curto, sabendo que não haverá melhora no tempo de sobrevida (FAN & KITCHELL, 2002). MOORE *et al.* (2001) afirmou em seu experimento que redução das doses devido ao aparecimento de toxicidade não reduziu fortemente o tempo de remissão. Afirmou também que adiar a quimioterapia de manutenção até a segunda remissão não afeta o controle da doença.

A remissão completa é mais difícil de ser obtida em gatos; contudo, quando é alcançada e mantida por cerca de seis meses, os gatos apresentam chances maiores de sobrevida prolongada em relação aos cães (VAIL, 2008). Os resultados das observações dos proprietários sugerem que gatos geralmente suportam bem altas doses de quimioterápicos e têm boa qualidade de vida (DAMICO, 2006), sendo mais resistentes aos efeitos adversos da quimioterapia do que cães. A exceção a essa regra é o gato tratado com doxorrubicina, como parte de seu protocolo (VAIL, 2008). Segundo DALEK (2009), nos felinos, o índice de resposta é menor e o tempo de remissão é mais curto em relação à resposta dos cães ao tratamento do linfoma. A resposta da doença ao tratamento é monitorada por tamanho do linfonodo ou redução visível na massa tumoral (MORRIS & DOBSON, 2006). Os linfonodos devem ser medidos antes de iniciar o protocolo para que a resposta ao tratamento possa ser determinada (ETTINGER, 2003).

Pelo caráter mielossupressivo dos agentes antineoplásicos, deve-se realizar hemograma completo do paciente a cada sessão de quimioterapia, uma vez que leucopenia é um fator limitante do tratamento. Os fármacos quimioterápicos levemente mielossupressivos e que são geralmente mais seguros em contagem baixas de leucócitos e plaquetas incluem prednisona, vincristina e L-asparaginase. Preconiza-se que os pacientes apresentem contagem de leucócitos acima de 2.000/ μL e plaquetas acima de 70.000/ μL para administração dos

antineoplásicos. Caso a contagem dessas células se encontre menor que esses valores, a quimioterapia deve ser interrompida por uma semana e restituída posteriormente, com doses e frequência menores (DALEK, 2009). Antes de iniciar a terapia com drogas, é essencial estabelecer uma linha de parâmetros hematológicos para monitoramento futuro da mielossupressão associada ao tratamento (MORRIS & DOBSON, 2006). Um suporte nutricional é essencial nas primeiras semanas de tratamento para todos os pacientes com linfoma (DAMICO, 2006).

Gatos que não recebem nenhum tipo de tratamento sucumbem à doença em um período de 4 a 6 semanas (VAIL, 2008; STELL & DOBSON, 2006). Geralmente, em casos em que se utiliza de quimioterapia de combinação, os períodos de remissão e sobrevivência médios relatados são de 4 a 6 meses e 5 a 7 meses, respectivamente (VAIL, 2008; STELL & DOBSON, 2006). Isso é afetado pela taxa de remissão relativamente baixa na espécie (50 a 70%); contudo, uma proporção significativa de gatos que atingem a remissão completa sofre remissão durável e sobrevivência prolongada, com relatos de mais de 2 anos (STELL & DOBSON, 2006). Curas ainda são raras. O período médio de remissão é de 251 dias, dependendo da forma anatômica e da situação da positividade para o vírus da leucemia felina. Provavelmente, a razão mais importante para o tempo de sobrevida ser menor em gatos do que em cães com linfoma é a dificuldade em induzir após a recidiva (DAMICO, 2006).

Autores relatam a utilização de prednisona isoladamente como tratamento paliativo, obtendo-se um período de cerca de 2 a 3 meses de sobrevida (STELL & DOBSON, 2006). Contudo, se a quimioterapia for pretendida, os corticóides não devem ser iniciados antes das drogas citotóxicas, uma vez que induzem resistência e diminuem significativamente a taxa de resposta e tempo de sobrevida (STELL & DOBSON, 2006).

Segundo LANORE & DELPRAT (2004), na espécie felina, o tratamento dos linfomas consiste essencialmente no emprego dos protocolos de Cotter ou COP, com utilização dos quimioterápicos ciclofosfamida, vincristina e prednisona; e da doxorrubicina; contudo, em razão da toxicidade em gatos, a ciclofosfamida é retirada do protocolo Cotter, resultando no protocolo OP (**quadro 4**), que é menos mielotóxico.

Quadro 4 – Protocolo OP (LANORE & DELPRAT, 2004).

DROGAS QUIMIOTERÁPICAS	DOSE, INTERVALO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Vincristina Prednisona	0,75 mg/m ² a cada 7 dias, IV 1 mg/kg/dia nos 7 a 28 primeiros dias, depois segue a mesma dose a cada 48 horas, VO

A indução com o protocolo COP ou com o OP apresenta remissão completa em 75% a 80% dos casos, dependendo do autor (DALEK, 2009; LANORE & DELPRAT, 2004), mostrando-se eficiente no tratamento de linfomas felinos (CÁPUA, 2005). Melhores resultados são obtidos adicionando ao protocolo OP, na manutenção, doxorrubicina na dose de 25mg/m², caracterizando o protocolo OPA, que pode representar o protocolo do futuro para felinos (LANORE & DELPRAT, 2004).

Segundo Dalek (2009), o protocolo COP (**quadro 5**) é bem tolerado pelos gatos. Espera-se que 75% dos animais alcancem remissão completa (DALEK, 2009).

Quadro 5 – Protocolo COP (DALEK, 2009)

DROGAS QUIMIOTERÁPICAS	DOSE, INTERVALO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
INDUÇÃO	
Ciclofosfamida	300 mg/m ² a cada 15 dias, IV ou VO
Vincristina	0,75 mg/m ² a cada 15 dias, IV
Prednisona	2mg/kg/dia, VO
MANUTENÇÃO	
Continuar por um ano	

Deve-se administrar a ciclofosfamida preferencialmente por via intravenosa, uma vez que a administração oral desse fármaco frequentemente promove anorexia na espécie felina. A adição da doxorrubicina (25mg/m²) na manutenção, após alcançar remissão completa com o protocolo COP, contribui para que ocorra aumento da taxa de remissão e do tempo de sobrevivência. Deve-se administrar a doxorrubicina a cada 3 semanas, num total de 9 sessões, durante 6 meses (DALEK, 2009).

Para AMORIM (2006), o protocolo mais indicado é o COAP (**quadro 6**), que inclui os quimioterápicos: vincristina, ciclofosfamida, prednisona e citarabina.

Quadro 6 – Protocolo COAP (AMORIM, 2006)

DROGAS QUIMIOTERÁPICAS	DOSE, INTERVALO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Ciclofosfamida	200 mg/m ² a cada 3 semanas, VO
Vincristina	0,5 mg/m ² a cada 7 dias, IV
Citosina arabinosídeo (citarabina)	100 mg/m ² por 2 dias consecutivos, a cada 7 dias, IV, lentamente
Prednisona	40 mg/m ² /dia nos 7 primeiros dias, depois 20 mg/m ² a cada 48 horas, VO

A aplicação de citosina arabinosídeo por via intravenosa em gatos com linfoma renal foi eficaz na prevenção de metástases no sistema nervoso central (RODASKI et al, 2009). Para MORRIS & DOBSON (2006), os protocolos COAP e COP de baixa dose são freqüentemente selecionados para indução, pois são baratos e de baixa toxicidade.

De acordo com DALEK (2009), a maioria dos gatos com linfoma alimentar responde bem ao protocolo ACM, utilizando-se das drogas vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona e metotrexato (**quadro 7**). O tempo médio de sobrevida é de 40 semanas. Os gatos apresentam remissão completa por mais tempo são os que apresentam maior tempo de sobrevida. O protocolo ACM pode ser modificado de maneira que exija um número menor de visitas ao médico veterinário; contudo, as altas doses de prednisona administradas no início do tratamento potencializam o efeito mielossupressivo.

Quadro 7 – Protocolo ACM (DALEK, 2009)

DROGAS QUIMIOTERÁPICAS	DOSE, INTERVALO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
INDUÇÃO	
Vincristina	0,025 mg/kg, a cada 4 semanas, IV
L-asparaginase	400UI/kg, no primeiro dia, IM
Prednisona	5mg/kg/b.i.d., VO
Ciclofosfamida	0,025mg/kg a cada 21 dias, começando a partir da segunda semana, IV ou VO
Doxorubicina	20mg/m ² IV na quarta e na sexta semana
Metotrexato	0,8mg/kg IV ou VO
MANUTENÇÃO	
Repetir o esquema da oitava a décima quarta semana (vincristina e prednisona) a cada duas semanas, durante 12 meses; depois a cada três semanas, durante 6 meses; e finalmente a cada quatro semanas, durante 6 meses. Totalizar dois anos de tratamento.	

ETTINGER (2003) ainda relata que um protocolo quimioterápico complexo incorpora um grande número de agentes quimioterápicos e oferecem uma longa remissão e um maior tempo de sobrevivência, no entanto, maior a toxicidade. Esses protocolos complexos também requerem um maior poder financeiro e tempo por parte do proprietário. Ao contrário dos protocolos mais simples que são mais baratos e apresentam menor toxicidade, mas são associados com menores remissão e tempo de sobrevivência.

O protocolo de Madison-Wisconsin e o protocolo ACM são constituídos pelos mesmos agentes antineoplásicos, sendo que o protocolo de WM é ainda mais exigente que o protocolo ACM em relação ao número de visitas ao médico veterinário (DALEK, 2009)

O Linfoma é considerado como a neoplasia maligna mais responsiva a quimioterapia (LIIP, 2008). A maioria dos gatos com linfoma tem expectativa de vida de seis a nove meses quando tratados com múltiplos agentes quimioterápicos, associados ou não ao tratamento cirúrgico ou radioterápico. Aproximadamente 20% dos animais sobrevivem por mais de um ano. Para gatos FeLV-positivos o prognóstico é pior, com sobrevida de três a quatro meses. Felinos FeLV negativos sobrevivem mais tempo, chegando de 9 a 18 meses de vida, dependendo da forma anatômica (AMORIM, 2006). O linfoma mediastínico é a forma de linfoma mais responsiva ao tratamento com quimioterápicos (AMORIM, 2006; DAMICO, 2006). As taxas de resposta variam de 45% a 90% em alguns estudos; contudo, o êxito do tratamento é frequentemente dificultado pelo tempo de apresentação da doença e pela dispnéia aguda causada pela efusão pleural. Os gatos que não alcançam remissão completa, normalmente não sobrevivem mais que um ano (AMORIM, 2006). A resposta do paciente pode variar desde uma resposta completa (remissão completa), resposta parcial, doença estável ou doença progressiva (LIPP, 2008; FAN & KITCHELL, 2002). De acordo com MORRIS & DOBSON (2006), a resposta da doença é monitorada através do tamanho dos linfonodos e/ou da massa tumoral.

Alguns fatores podem influenciar a resposta à quimioterapia e devem ser considerados na escolha do protocolo instituído. São eles: a localização anatômica, a classificação citohistológica, o imunofenótipo, o estágio clínico, a presença ou ausência de síndromes paraneoplásicas, das condições fisiológicas do paciente, das condições financeiras do proprietário e sua disponibilidade de tempo, além da localização do tumor (LIIP, 2008; FAN & KITCHELL, 2002).

Aqueles animais que apresentam linfossarcoma de grau intermediário a alto se apresentam altamente responsivos à quimioterapia devido à velocidade de proliferação (alta proliferação promove melhor resposta), no entanto uma recaída mais cedo é comum com menor tempo de sobrevida (DALEK, 2009; VAIL, 2003). Já os animais que apresentam linfossarcoma de baixo grau apresentam menor resposta à quimioterapia, mas apresentam uma sobrevida maior (FAN & KITCHELL, 2002). Pacientes com linfoma de células T não respondem bem à quimioterapia antineoplásica, apresentando tempo de remissão mais curto em relação aos de células B. Pacientes que não apresentam sinais sistêmicos da doença (subestágio a) estão mais aptos a tolerar protocolos agressivos na indução da quimioterapia (DALEK, 2009).

Outro fator decisivo na resposta do paciente ao tratamento é a “resistência a múltiplos fármacos”, fenômeno de resistência cruzada das células a uma variedade de agentes

que não estão estrutural ou funcionalmente relacionados (DALEK, 2009). A resistência aos agentes quimioterápicos é um grande desafio para o sucesso do tratamento de cânceres (LIPP, 2008). O principal mecanismo conhecido está relacionado a uma glicoproteína de membrana conhecida como glicoproteína-P. As células que expressam essa proteína, após o primeiro contato com o quimioterápico, apresentam capacidade de expulsá-lo para o meio extracelular. Assim o potencial de ação dos antineoplásicos torna-se bastante reduzido. Por essa razão, a prednisona se administrada anteriormente à quimioterapia, pode causar resistência aos fármacos e diminuir o tempo de sobrevivência do paciente (DALEK, 2009). Outra causa de resistência aos fármacos é chamada de hipótese de Goldie-Coleman que relata a tendência de mutação espontânea das células neoplásicas formando um fenótipo de resistência (MACEWEN & YOUNG, 2007). No começo de um protocolo quimioterápico, as células mais quimiossensíveis são facilmente mortas. No entanto, durante o tratamento, as células do linfoma se tornam mais resistentes aos agentes quimioterápicos. Outros motivos para recaída dos animais é uma dose ou frequência inadequada de administração do quimioterápico. Recaídas também podem ocorrer por falha ao atingir a concentração necessária da droga em certos sítios anatômicos, como o SNC (ETTINGER, 2003). A maioria dos casos de linfoma irá eventualmente recidivar ou ter recaída assim que houver parada no tratamento ou em virtude do desenvolvimento de resistência às drogas citotóxicas, sendo essa recidiva uma forma mais resistente aos fármacos (MORRIS & DOBSON, 2006; VAIL, 2003).

Na primeira recidiva do tumor, recomenda-se a reindução através da reintrodução do protocolo que anteriormente se mostrou eficaz. Se a reindução falhar, assim como se o animal apresentar-se resistente à indução inicial, poderá empregar as chamadas terapias ou protocolos de salvamento ou de resgate. Estes protocolos utilizam fármacos ou combinações de fármacos que não são encontrados nos protocolos tipicamente usados, sendo reservados para quadros de resistência medicamentosa (VAIL, 2003).

A utilização da lomustina é uma opção na terapia de resgate, podendo ser utilizada em outros protocolos, substituindo a ciclofosfamida. A dose de lomustina para gatos é 50 a 60mg/m² a cada 21 dias. Essa dose geralmente induz poucos efeitos colaterais (DALEK, 2009). Segundo STELL & DOBSON (2006), as tentativas de terapia de resgate em gatos frequentemente não obtêm sucesso.

Os custos para o tratamento dependem das drogas escolhidas, na frequência de administração e dos testes laboratoriais necessários (MACEWEN & YOUNG, 2007). O investimento econômico com o tratamento encontra-se no limite possível para muitos clientes, especialmente com a disponibilidade de marcas genéricas (VAIL, 2008).

6.4 Toxicidade

A maior parte dos quimioterápicos são bem tolerados pelos animais de companhia (LIPP, 2008). Utilizando-se protocolos padrão o índice de toxicidade fica entre 10 e 15% associado com uma ou mais drogas quimioterápicas (MACEWEN & YOUNG, 2007).

Alguns sinais comuns relatados na literatura são: neutropenia com ou sem febre, sinais gastrointestinais (vômito, diarreia), trombocitopenia, cistite hemorrágica e problemas cardíacos. Os efeitos adversos mais comuns são: enterotoxicidade, mielossupressão, mal-estar e anorexia não específica (ETTINGER, 2003).

A seguir serão descritos os principais efeitos colaterais da drogas mais utilizadas nos protocolos de quimioterapia em gatos com linfoma.

A ciclofosfamida é empregada em vários protocolos para o tratamento de linfoma. A leucopenia ocorre entre o oitavo e o décimo quarto dia após o início da terapia, iniciando-se a recuperação medular dez dias após o nadir. O tempo transcorrido entre a aplicação do quimioterápico e a ocorrência do menor valor de contagem de leucócitos é denominado nadir. Em tratamentos prolongados, a ciclofosfamida pode provocar grave imunossupressão, inclusive aplasia de medula óssea. A cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida é mais freqüente após a administração intravenosa, ocorrendo mais em cães (RODASKI et al, 2009). Antibioticoterapia deve ser realizada quando for percebida piúria ou bacteriúria (ETTINGER, 2003). Para LANORE & DELPRAT (2004), os felinos tem baixa tolerância a ciclofosfamida. É comum observar nos gatos uma anorexia significativa, que poderia ser o resultado da toxicidade da droga na mucosa oral (LANORE & DELPRAT, 2004), portanto, recomenda-se a sua administração pela via IV (DALEK, 2009).

A vincristina é empregada com freqüência em combinação com a ciclofosfamida e prednisona para tratamento do linfoma em cães e gatos. Apesar de não ser freqüente a supressão de medula óssea em pacientes tratados com vincristina, essa toxicidade é potencialmente maior quando o fármaco associado é a L-asparaginase. A neurotoxicidade pode resultar em neuropatia periférica, determinando parestesia, déficit proprioceptivo, íleo paralítico e constipação (RODASKI et al , 2009). A vincristina faz parte dos fatores que favorecem a lise tumoral aguda, sendo uma complicação rara observada nos linfomas volumosos. Nesses casos, prefere-se utilizar a L-asparaginase no início da indução para evitar o desenvolvimento dessa síndrome (LANORE & DELPRAT, 2004). Agregação plaquetária pode ocorrer após aplicação de vincristina (ETTINGER, 2003).

A doxorubicina é um agente citostático amplamente utilizado em linfomas, podendo ser empregados na mono ou na poliquimioterapia. Ocorre leucopenia, anemia e trombocitopenia, com nadir de 7 a 14 dias e recuperação medular 21 dias após a última aplicação. A cardiotoxicidade é dose-dependente, pois concentrações iguais ou acima de $180\text{mg}/\text{m}^2$ são cardiotóxicas. A toxicidade cardíaca associada à doxorubicina é representada por arritmias, taquirritmias, congestão cardíaca e morte, sendo atribuída à liberação de radicais livres. As lesões cardíacas progridem mesmo com o encerramento das sessões, por isso a monitoração cardíaca deve ser realizada em animais que receberam no total uma dose maior que $150\text{mg}/\text{m}^2$ ou que receberam mais de 5 sessões (ETTINGER, 2003). Pode ocorrer alopecia tanto em cães quanto em gatos. A nefrotoxicidade da droga é responsável por alterações, como glomerulopatia e fibrose intersticial, principalmente em gatos. A dose cumulativa de $80\text{mg}/\text{m}^2$ induz toxicidade renal em gatos (RODASKI et al, 2009).

A citosina arabinosídea tem sido empregada com maior frequência em combinação para o controle de linfomas. Os efeitos possíveis decorrentes da administração da citarabina são mielossupressão, anorexia, náusea, emese e diarreia. Além disso, o agente antineoplásico pode provocar estomatite, disfagia, mucosite, esofagite, hemorragia e ulcerações gastrointestinais (RODASKI et al, 2009).

É costume adiar o cronograma quimioterápico quando mielossupressão é observada e as doses dos quimioterápicos são reduzidas em 50% quando for percebida alguma disfunção hepática ou renal. Sinais gastrointestinais comuns de serem observados são diarreia, vômito e náusea iniciando de 3 a 5 dias após o tratamento. Outros sinais de toxicidade podem incluir hipertermia, dermatites e eritemas, alopecia, hemorragia venosa periférica e reação anafilática. A toxicidade das drogas varia e podem ocorrer imediatamente após o tratamento ou apenas após tratamento crônico com a droga. Se o paciente desenvolver sinais de sepse (incluindo vômito, diarreia sanguinolenta, taquicardia, fraqueza, desmaios, pirexia severa ou hipoglicemia) o animal deverá ser hospitalizado e receber tratamento de suporte. Redução das doses deve ser considerada (ETTINGER, 2003).

6.6 Cirurgia

Se realizada com fim terapêutico, é eficaz apenas nos estádios iniciais (I ou II) ou para nódulos isolados; por tanto, geralmente a cirurgia não é a forma de escolha para o tratamento de linfoma (DALEK, 2009). No linfoma mediastinal anterior em que o diagnóstico não foi confirmado por aspirado ou biópsia, pode ser necessário toracotomia para coleta de

material do tumor para fins diagnósticos ou remoção da massa (LIPP, 2008). Nos pacientes portadores de linfoma alimentar, celiotomia pode ser necessária para obter material para biópsia ou, no caso de massas solitárias, ressecção cirúrgica e anastomose intestinal podem ser opções de tratamento. Em alguns casos de linfoma espinal ou massas cutâneas solitárias, cirurgia também pode ser uma boa escolha. Quando não for possível o tumor ser totalmente ressecionado ou se a doença multicêntrica se desenvolver, a quimioterapia poderá ser associada como forma de prevenção num curso de seis meses (MORRIS & DOBSON, 2006).

Indica-se a esplenectomia nos linfomas esplênicos não responsivos a quimioterapia, parecendo ser efetiva no tratamento de citopenias secundárias em humanos. Em alguns casos, os pacientes com linfomas esplênicos apresentam aumento de sobrevida quando submetidos à quimioterapia antineoplásica associada à esplenectomia. Em geral, realiza-se o procedimento cirúrgico após o término do protocolo quimioterápico (DALEK, 2009). Ela também deve ser considerada em casos de anemia hemolítica não controlada ou em trombocitopenia persistente (LIPP, 2008).

6.7 Radioterapia

A radioterapia apresenta utilização limitada para o tratamento do linfoma pela natureza sistêmica da neoplasia (DALEK, 2009; LIPP, 2008). No entanto, linfoblastos são radiosensíveis, podendo essa técnica ser usada em alguns casos (ETTINGER, 2003). No entanto, como os efeitos colaterais da radioterapia são muitos, as formas multicêntricas ou cutâneas disseminadas não são usualmente tratadas dessa forma (MORRIS & DOBSON, 2006).

As formas tratadas com sucesso com esse método incluem massas cutâneas solitárias em áreas não tratáveis por cirurgia, linfoma nasal, alguns casos de linfoma mediastinal anterior, lesões orais no caso de micoses fungóides (MORRIS & DOBSON, 2006) tumor localizado, em estágio I ou II; paliativo para tumores locais (MACEWEN & YOUNG, 2007) e linfoma do SNC (ETTINGER, 2003).

Alguns efeitos colaterais da radioterapia incluem: alopecia auto-limitante, febre e anorexia (FAN & KITCHELL, 2002). Quando utilizada sozinha, a radioterapia de meio corpo não apresenta remissão por longo período e podem ocorrer complicações como: diarreia ou vômito agudo, supressão da medula óssea ou pneumonia crônica por radiação (ETTINGER, 2003). Atualmente, radiação de meio corpo aparentemente é bem tolerado pelos animais e apresenta-se eficaz para manutenção de forma similar ou superior a utilização de drogas quimioterápicas (DHALIWLL *et al.*, 2003).

6.3 Terapias futuras

Os objetivos futuros são aumentar o período de remissão enquanto se diminui o custo, a toxicidade e o tempo envolvidos para tratar o paciente (LIPP, 2008). Já é possível utilizar terapias mais avançadas na medicina veterinária, como por exemplo, os transplantes de células de sangue periférico ou autólogo de medula óssea após remissão por quimioterapia e radioterapia de corpo inteiro (LIPP, 2008). Esse tratamento tem prolongado o tempo de sobrevida em alguns casos (DHALIWALL et al., 2003).

A utilidade de marcadores tumorais ainda é limitada quando comparada à medicina humana, cujo diagnóstico precoce é comum. O fato de a maioria dos animais encontrarem-se em estágios avançados ao diagnóstico e tempo de remissão relativamente curto, o “custo-benefício” é um fator limitante na monitoração da doença mediante o uso de tais marcadores; contudo, são crescentes as pesquisas na área.

MACEWEN & YOUNG (2007) relatam a utilização de vacinas autólogas que tem apresentado bons resultado quando combinada com quimioterapia. Essas vacinas são produzidas usando células do linfoma com adjuvante de Freud e melhoram o tempo de sobrevida. Essa mesma vacina tem sido usada de forma a ser injetada intralinfaticamente em cães em remissão juntamente com a quimioterapia. Estudos demonstraram um aumento no período de remissão.

Com o conhecimento dos genomas e a evolução de metodologias em genética molecular, surgem novos esquemas de classificação, cada vez mais específicos, que se baseiam na genética e biologia do câncer. Terapias direcionadas a vias ou estruturas moleculares alteradas são mais eficientes e menos tóxicas comparadamente à quimioterapia com agentes citotóxicos não específicos. A tendência dos tratamentos antineoplásicos é de se tornarem personalizados, de acordo com as alterações genéticas de cada indivíduo. Fármacos com alvo molecular específico, imunoterapia e terapia gênica constituem as modalidades de tratamento do câncer no futuro (DALEK, 2009).

7 PROGNÓSTICO

Usando-se a maior parte dos protocolos quimioterápicos de combinação, pode-se esperar que aproximadamente 60 a 75% dos gatos com linfoma atinjam remissão, com períodos de sobrevivência médios de cinco a nove meses, dependendo do autor (STELL & DOBSON, 2006; MORRIS & DOBSON, 2006). Em gatos soropositivos para FeLV, o prognóstico é pior, de três a quatro meses de sobrevida. Gatos não tratados o tempo de sobrevida é de quatro a oito semanas (DAMICO, 2006; MORRIS & DOBSON, 2006). Animais soropositivos para os retrovírus têm prognóstico desfavorável, pois terão período de vida menor que a população de gatos em geral, contudo, a resposta ao tratamento é igual aos animais negativos e, por isso, um resultado positivo do teste para FIV/FeLV não deve levar a uma desistência no tratamento (DAMICO, 2006; STELL & DOBSON, 2006). Para STELL & DOBSON (2006), gatos FeLV positivos podem ser tratados com quimioterapia, contanto que pareçam estar bem, mas devem ser instituídas medidas de controle para evitar transmissão desses vírus para outros gatos.

Em muitos estudos, o indicador mais significativo para um prognóstico positivo é a resposta inicial à quimioterapia (DALEK, 2009; DAMICO, 2006). Em geral, gatos que sobrevivem ao período de indução e têm remissão completa, têm melhor resultado a longo prazo, apresentando tempo de sobrevida significativamente maior em relação aos que apresentam remissão parcial (DALEK, 2009). Embora possa parecer intuitivamente óbvio, isso pode dar ao clínico e ao proprietário encorajamento para continuar o tratamento quimioterápico em gatos que obtém remissão completa. Enquanto gatos com resposta parcial à terapia (redução de mais de 50% do tamanho do tumor) gozam de melhor qualidade de vida, gatos com remissão completa com a terapia inicial têm tempo de sobrevida maior (12 a 18 meses x 6 a 8 meses) (DAMICO, 2006). Gatos com linfoma nasal, de linfonodo periférico e mediastinal (em alguns casos) vivem mais, quando comparados a gatos com linfoma renal, no sistema nervoso central, no canal espinhal e leucemia linfoblástica não aguda, que têm curto tempo de vida (DALEK, 2009; DAMICO, 2006). Em gatos, o estágio da doença é considerado importante para o prognóstico, juntamente com gravidade das anormalidades hematológicas e bioquímicas e condição clínica geral (MORRIS & DOBSON, 2006). Em cães e gatos com linfomas de grau histopatológico intermediário a alto, bem como em estádios clínicos mais avançados ou o subestágio b, o tempo de sobrevida é menor e o prognóstico é, geralmente, desfavorável (DALEK, 2009).

De acordo com a OMS, quanto mais alto o estágio clínico (IV ou V) pior o prognóstico (MORRIS & DOBSON, 2006). Quanto ao subestágio, animais com sinais sistêmicos da doença, ou seja, subestágio clínico b, apresentam um pior prognóstico, não respondendo ao tratamento, quando comparados com os animais com subestágio a (FAN & KITCHELL, 2002). Subestágio b leva a intervalos livre da doença e sobrevida mais curtos (MORRIS & DOBSON, 2006). Animais que em algum momento da vida apresentaram determinadas doenças inflamatórias crônicas são mais propensos a ter recaídas (DHALIWAL & KITCHEL, 2003).

Recentemente vem sendo estudadas as regiões organizadoras de nucléolos (AgNORs) que medem a atividade proliferativa das células tumorais. Quanto maior a frequência de AgNORs melhor o prognóstico (MACEWEN & YOUNG, 2007).

No entanto esses fatores prognósticos não nos informa com certeza sobre a reposta do animal ao tratamento, devido à natureza heterogênea do câncer. Por isso estão sendo estudados marcadores para tentar fornecer um prognóstico mais preciso (FAN & KITCHELL, 2002).

8 CONCLUSÃO

O linfoma é a neoplasia mais comumente encontrada nos felinos, existindo variadas formas de apresentação da doença. O decréscimo do número de casos relacionados à soropositividade para FeLV nos últimos anos, indica como principais fatores o confinamento dos animais, o aumento dos gatos testados para FeLV e FIV e da vacinação contra o vírus da leucemia felina. Ainda sim, restam muitas dúvidas no que diz respeito ao verdadeiro papel dos retrovírus na etiologia do linfoma felino. As limitações encontradas em muitos estudos publicados incluem a classificação inconsistente e incompleta dos linfomas e a falta de pesquisas randomizadas sobre a perspectiva dos diferentes protocolos quimioterápicos com grupo controle e um grupo de confirmação de remissão por meio de biópsias. Ainda são necessárias pesquisas para estabelecer a etiologia do linfoma, para classificação dos linfomas por meio da utilização de marcadores imunofenotípicos e marcadores moleculares e aprimorar o tratamento dos animais, a fim de podermos buscar um melhor prognóstico, tempo e qualidade de vida para esses pacientes (DAMICO, 2006). Prognóstico deve ser estabelecido para ajudar ao clínico veterinário e ao proprietário na escolha do protocolo quimioterápico e também para informar sobre respostas ao tratamento, intervalos livre da doença, tempo de sobrevida e qualidade de vida. (FAN & KITCHELL, 2002). Apesar de raramente curado, resposta completa e qualidade de vida podem ser alcançadas (VAIL, 2007). O tratamento de linfoma felino pode ser bastante recompensador para o gato, para o proprietário e para o clínico veterinário.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, F.V.; ANDRADE, V.M.; SOUZA, H.J.M.; FERREIRA, A.M.R. Linfoma mediastinal em gatos – relato de caso. **Clínica Veterinária**. Guará. Ano XI, n. 63, julho/agosto, 2006. p. 68 – 74.

BURKHARD, M.J.; VALENCIANO, A.; BARGER, A. In: RASKIN, R.E.; MEYER, D.J. **Atlas de citologia de cães e gatos**. São Paulo: ROCA, 2003. cap. 5. p. 124-126.

BERGER, F. J. A. Linfoma canino y felino. Curso de Oncologia em Pequenas Especies. Las Asociaciones de Médicos Veterinarios Especialistas em Pequenas Especies y Los Colegios de Médicos Veterinarios Zootecnistas Del Área Metropolitana de la Cd. De México. México, 2005.

CÁPUA, M.L.B. et al. Linfoma mediastinal em felino persa – relato de caso. **ARS Veterinária**. Jaboticabal, SP, Vol. 21, nº3, 311-314, 2005.

CARDOSO, M. J. L.; MACHADO, L. H. A.; MOUTINHO, F. Q.; PADOVANI, C. R. Linfoma canino – achados clínico-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, p. 25-29. Botucatu, 2004.

CARDOSO, M. J. L.; MACHADO, L. H. A.; MOUTINHO, F. Q.; PADOVANI, C. R. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, p. 19-24. Botucatu, 2004.

CARVALHO E SUZANO, S. M. de; SEQUEIRA, J. L.; ROCHA, N. S. Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) nos linfomas caninos – revisão. **Clínica Veterinária**. Guará. Ano XIII, n. 72, janeiro/fevereiro, 2008.

CRYSTAL M.A., G. D. Linfoma. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M.A.; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P.. **O paciente felino**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2004. cap 89, p. 386-389.

DALEK, C.R.; CALAZANS, S.G.; NARDI, A.B. Linfomas. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: ROCA, 2009. Cap. 31, p. 482-499.

DAMICO, C.B.; SOUZA, H.J.M.; CORGOZINHO, K.B. Linfoma mediastinal em gatos. **Médvep. Bio.** V.4. n.11. 2006. p. 35 –43.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Canine Lymphosarcoma: Clinical Features. **Small Animal/Exotics**, vol. 25, n 8, Compendium August 2003, p.572 – 583.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Canine Lymphosarcoma: Diagnosis and Treatment. **Small Animal/Exotics**, vol. 25, n 8, Compendium August 2003, p.584 – 600.

ETTINGER, S. N. Principles of Treatment for Feline Lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p. 98-192. Maio, 2003.

FAN, T. M.; KITCHELL, B. E. An update on diagnosing and treating canine lymphosarcoma. **Veterinary Medicine**. January 2002.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M. de; BARROS, C. S. L. de. Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural**, v. 32, n. 5, p. 895-899. Santa Maria, 2002.

FILONI, C. & DIAS, J.L.C. Infecções por retrovirus (FeLV e FIV) em felídeos selvagens – revisão- parte 1. **Clínica Veterinária**. Guará. Ano X, n. 54, janeiro/fevereiro, 2005. p. 55 – 63.

FONDEVILA, D.; VILAFRANCA, M.; PUMAROLA, M. Primary Central Nervous System T-cell Lymphoma in a Cat. **Vet Pathol**. 1998. 35:550-553.

GABOR, L.J.; MALIK, R.; CANFIELD, P.J. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. **Aust Vet J**. Vol 76, No 11, November 2006.

KNOTTENBELT, C.M. & BLACKWOOD, L. Sangue. In: CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: ROCA, 2006. 3ª.ed. Cap. 9. p. 194-224.

LANORE, D; DELPRAT, C. Exemplos de indicações de quimioterapia. In: **Quimioterapia anticancerígena**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004. cap.6, p.126-131.

LANORE, D; DELPRAT, C. Princípios gerais para memorizar. In: **Quimioterapia anticancerígena**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004. cap.1, p.7.

LIPP, V.B. **Monografia**: Linfossarcoma em cães. Porto Alegre: UFRGS, Faculdade de Medicina Veterinária, 2008

LINGARD, A.E. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **J Feline Med Surg**. 2009. Aug;11(8):692-700. Epub 2009 Jul 2.

LITTLE, L.; PATEL, R.; GOLDSCHIMIDT, M. Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 cases (1989-2005). **Vet Pathol**. Nov. 44 (6): 885-92.

MAHONI, O.M.; MOORE, A.S.; COTTER, S.M.; ENGLER, S.J.; BROWN, D.; PENNINGCK, D.G. Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). **J Am Vet Assoc**. 1995. Dec. 15; 207 (12): 1593-8.

MACEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 4^a ed., editora W. B. Saunders Company, 2007. cap. 31, p. 712-733.

MARTINS, A.M.C.R.P.F.M. & CATROXO, M.H.B. Divulgação técnica: vírus oncogênicos em animais. **Biológico**, São Paulo, v.71, n.1, p.21-27, jan./jun., 2009.

MELLANBY, R.J.; HERRTAGE, M.E.; DOBSON, J.M. Long-term outcome of eight cats with non-lymphoproliferative nasal tumors treated by megavoltage radiotherapy. **Journal of feline medicine and surgery**. October, 2002. v. 4. p. 77-81.

MESTRINHO, L.A. ALVES, A.C.; PARREIRA, P.; ONÇA, R.J.; SOUSA, M.J. Linfoma de células B localizado na cavidade oral num felídeo – relato de caso. **Revista Lusófona Ciência e Medicina Veterinária**. 2007. p 16-20.

MILITO, C.B.; MORAIS, J.C.; NUCCI, M.; PULCHERI, W.; SPECTOR, N. Classificação dos linfomas não-Hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. v.38 n.4. Rio de Janeiro, 2002.

MOORE, S. A.; COTTER, S. M.; RAND, W. M.; WOOD, C. A.; WILLIAMS, L. E.; LONDON, C. A.; FRIMBERGER, A. E.; L'HEUREUX, D. A. Evaluation of a discontinuous treatment protocol (VELCAP-S) for canine lymphoma. **Journal Veterinary International Medicine**, v. 15, n. 4, p. 348-354. North Grafton, 2001.

MORENO, K; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Linfoma Canino – revisão. **Clínica Veterinária**. Ano XI, n. 62, maio/junho, 2006.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Sistema hematopoiético. In: **Oncologia em pequenos animais**. 1^a ed., editora Roca, cap. 15, p. 229-252. São Paulo, 2007.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C.H. **Quimioterapia Antineoplásica**. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: ROCA, 2009. Cap. 09, p. 162-173.

RODASKI, S. & PIEKARZ, C.H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: ROCA, 2009. Cap. 01, p. 02-21.

SOUZA H.J.M. & TEIXEIRA C.H.R. Leucemia Viral Felina. In: **Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina**. L.F. Livros. Rio de Janeiro, 2003.

SOUA JUNIOR, A.M.; SILVA, T.D.P.; HELOU, J.B.; SOARES, L.K.; ORLANDO, C.F.P.; COELHO, C.M.M.; SILVA, L.A.F. Linfoma Multicêntrico em Onça Preta (*Panthera Onca*)-Relato de Caso. **Conbravet**, 2008.

STELL, A.; DOBSON, J.M. Quimioterapia no tratamento de neoplasias In: CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: ROCA, 2006. 3ª.ed. Cap. 3. p. 16-26.

TEIXEIRA, T.S. **Monografia**: Imunofenotipagem: ferramenta prognóstica para linfoma em cães e gatos. Rio de Janeiro: UNIVERSIDADE CASTELO BRANCO - INSTITUTO QUALITTAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA - CURSO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA, 2008

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. January, 2001

WILSON, H.M. Feline Alimentary Lymphoma: desmystifying the enigma. **Top Companion Anim Med**. 2008. Nov;23(4):177-84

VAIL, D. M. Neoplasias linfóides. In: BIRCHRD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders - Clínica de Pequenos Animais**. 3ª ed., São Paulo: ROCA, 2008. cap.27, p. 297-305.

VAIL, D. M. Feline lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 4ª ed., editora W. B. Saunders Company, 2007. cap. 31, p. 733-752.

VAIL, D. M.; OGILVIE, G. K. Neoplasias linfóides. In: BIRCHRD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders - Clínica de Pequenos Animais**. 2ª ed., editora Roca, cap.25, p. 227-236. São Paulo, 2003.