

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO LINFOMA ALIMENTAR FELINO
REVISÃO DE LITERATURA**

Jennifer Godoy Kepler da Silva

PORTO ALEGRE

2021/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO LINFOMA ALIMENTAR FELINO
REVISÃO DE LITERATURA**

Autora: Jennifer Godoy Kepler da Silva

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães
Gerardi**

**Coorientadora: Profa. Dra. Anelise
Bonilla Trindade Gerardi**

PORTO ALEGRE

2021/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me ajudaram, direta ou indiretamente, a chegar até aqui, como minha família, amigos, colegas e professores. Em especial, deixo meu agradecimento ao meu namorado, Herber Fontoura, que é uma fonte inesgotável de apoio, e a uma das minhas melhores amigas, Poliana do Prado, que sempre tem uma palavra de conforto. Agradeço também ao professor Daniel Gerardi e a professora Anelise Gerardi pela oportunidade de estar sob sua orientação no desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

O linfoma é a neoplasia mais comum na medicina felina, representando um terço de todas as doenças oncológicas nessa espécie. Anatomicamente, essa doença pode ser classificada como: alimentar, multicêntrico, mediastinal e extranodal. Entre elas, a forma alimentar é a de maior incidência atualmente, sendo que 70% dos animais diagnosticados com linfoma têm envolvimento do sistema gastrointestinal. O linfoma alimentar pode envolver somente o sistema gastrointestinal ou se estender a linfonodos mesentéricos e outros órgãos. Essa doença pode ser classificada histologicamente e pelo exame de imunohistoquímica. Pela histologia, há três divisões: linfoma alimentar de baixo grau, linfoma alimentar de grau intermediário e linfoma alimentar de alto grau; existe ainda uma quarta apresentação menos frequente denominada de linfoma alimentar de grandes células granulares. Imunofenotipicamente, o linfoma pode ser classificado como de origem de célula T, célula B ou célula NK. Os tipos de linfoma são considerados doenças distintas, com apresentações, terapias e prognósticos diferentes. Os gatos afetados são idosos com média de idade de dez a treze anos e negativos para antígenos do vírus da leucemia viral felina; não há predileção para raça e sexo. Os sinais clínicos vão depender do tipo histológico e do órgão acometido, no entanto, os mais comuns são anorexia, perda de peso crônica, diarreia, letargia e, com menos frequência, vômito, poliúria e polidipsia. Alguns fatores de risco para a doença incluem as retrovíroses felinas, a exposição ambiental à fumaça do tabaco, gastrite por *Helicobacter spp.* e a doença inflamatória intestinal, sendo esta última o principal desafio diferencial. A biópsia de todas as camadas do intestino é o padrão ouro para o diagnóstico do linfoma alimentar de baixo grau, enquanto a citologia pode chegar ao diagnóstico do linfoma de alto grau. O tratamento de escolha é quimioterapia e o protocolo instituído depende do grau da doença. O prognóstico está relacionado ao grau histológico, resposta ao tratamento e estado clínico do paciente. Tendo em vista a importância do linfoma alimentar na medicina felina, esse trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre essa patologia com foco principal nas formas de diagnóstico e terapêutica.

Palavras-chave: linfoma gástrico, linfoma intestinal, gatos, quimioterapia, neoplasia, biópsia

ABSTRACT

Lymphoma is the most common neoplasm in feline medicine, representing a third of all feline oncological diseases in third species. Anatomically, this disease can be classified as: alimentary, multicentric, mediastinal and extranodal. Among them, the alimentary form is the one with the highest incidence today, with 70% of animals diagnosed with lymphoma having involvement of the gastrointestinal system. Alimentary lymphoma may involve only the gastrointestinal system or extend to the mesenteric lymph nodes and other organs. This disease can be classified histologically and by immunophenotype. By histology, there are three divisions: low-grade alimentary lymphoma, intermediate-grade alimentary lymphoma, and high-grade alimentary lymphoma; there is also a fourth, less frequent presentation called large granular cell alimentary lymphoma. Immunophenotypically, lymphoma can be classified as of T cell, B cell, or NK cell origin. Types of lymphoma are considered distinct diseases, with different presentations, therapies and prognoses. Affected cats are elderly with a mean age of ten to thirteen years and negative for feline viral leukemia virus antigens; there is no predilection for breed and sex. Clinical signs will depend on the histological type and organ affected, however, the most common are anorexia, chronic weight loss, diarrhea, lethargy and, less frequently, vomiting, polyuria and polydipsia. Some risk factors for the disease include feline retroviruses, environmental exposure to tobacco smoke, gastritis caused by Helicobacter spp. and inflammatory bowel disease, the latter being the main differential challenge. Biopsy of all layers of the intestine is the gold standard for diagnosing low-grade alimentary lymphoma, while cytology can reach the diagnosis of high-grade lymphoma. The prognosis is related to the histological grade, response to treatment and clinical status of the patient. In view of the importance of alimentary lymphoma in feline medicine, this work aims to review the literature on this pathology with a main focus on forms of diagnosis and therapy.

Keywords: *gastric lymphoma, intestinal lymphoma, cats, chemotherapy, neoplasia, biopsy.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Comparação das características clínicas entre as categorias de linfoma alimentar em gatos.....	16
Tabela 2 –	Laparotomia e laparoscopia <i>versus</i> endoscopia – comparação de biópsias intestinais de espessura total e parcial para o diagnóstico de linfoma alimentar de baixo grau em gatos.....	31
Tabela 3 –	Estadiamento clínico dos diferentes tipos de linfoma em gatos.....	38
Tabela 4 –	Protocolo terapêutico baseado em clorambucil associado a prednisolona para linfoma alimentar de baixo grau em gatos.....	40
Tabela 5 –	Protocolo terapêutico de resgate baseado na combinação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (COP) para linfoma alimentar de baixo grau em gatos.....	41
Tabela 6 –	Protocolo terapêutico baseado na combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) para linfoma alimentar de alto grau em gatos.....	43
Tabela 7 –	Protocolo terapêutico Winsconsin-Madison para linfoma alimentar de alto grau em gatos.....	45

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Ultrassonografia intestinal mostrando transição de segmento intestinal saudável para segmento afetado pelo linfoma alimentar em felino doméstico..... 24
- Figura 2** – Algoritmo para diferenciação entre linfoma intestinal de baixo grau e doença inflamatória intestinal em felinos domésticos..... 37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1	Etiologia e epidemiologia do linfoma alimentar em felinos	11
2.2	Fatores de risco para o linfoma em felinos	12
2.3	Classificação do linfoma alimentar em felinos	15
2.3.1	Classificação histológica e imunofenotípica do linfoma alimentar.....	15
2.4	Sinais e manifestações clínicas	18
2.5	Abordagens diagnósticas e diagnóstico diferencial	19
2.5.1	Exames laboratoriais	20
2.5.2	Exame de imagem – radiografia.....	23
2.5.3	Exame de imagem – ultrassonografia abdominal.....	23
2.5.4	Citologia aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia.....	26
2.5.5	Endoscopia no linfoma alimentar felino	28
2.5.6	Laparoscopia e laparotomia no linfoma alimentar felino.....	29
2.5.7	Histopatologia no linfoma alimentar em felinos	32
2.5.8	Imunohistoquímica no linfoma alimentar felino	33
2.5.9	Citometria de fluxo no linfoma alimentar felino.....	34
2.5.10	Teste de clonalidade celular no linfoma alimentar felino	35
2.5.2	Diagnóstico diferencial em linfoma alimentar felino.....	35
2.6	Estadiamento do linfoma alimentar felino	37
2.7	Tratamento do linfoma alimentar felino	38
2.7.1	Quimioterapia no linfoma alimentar felino	38
2.7.1.1	Tratamento quimioterápico para LABG em felinos.....	39
2.7.1.2	Tratamento quimioterápico para LAAG em felinos.....	42
2.7.1.3	Tratamento quimioterápico para LGCG em felinos.....	47
2.7.1.4	Terapia de suporte no linfoma alimentar em felinos.....	47
2.7.2	Radioterapia no linfoma alimentar em felinos	48
2.7.3	Cirurgia no linfoma alimentar em felinos	48
2.8	Prognóstico do linfoma alimentar em felinos	49
3	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1 INTRODUÇÃO

O linfoma é a neoplasia mais comum no gato, podendo representar um terço de todas as doenças oncológicas felinas (HAYES, 2006a; WILSON, 2008; MATIZ, 2016; SCHMIDT, 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). Adenocarcinoma intestinal e mastocitoma seguem, respectivamente, como segundo e terceiro tumores mais incidentes na oncologia felina (BARRS; BEATTY, 2012a). O linfoma é uma neoplasia linfoide originada em órgãos sólidos e tecidos, tais como linfonodos, trato gastrointestinal, fígado, baço, entre outros (COUTO, 2010; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018).

O linfoma felino pode ser classificado por três características principais: localização anatômica, grau histológico e imunofenótipo (ESTEBAN, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a; SCHMIDT, 2018). Existem quatro formas clássicas de apresentação anatômica nos gatos: alimentar, multicêntrico, mediastinal e extranodal (COUTO, 2001; GROVER, 2005; COUTO, 2010; BARRS; BEATTY, 2012a; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018).

Dentre elas, a forma mais comum em felinos é a alimentar (COUTO, 2001; RICHTER, 2003; GROVER, 2005; ESTEBAN, 2008; COUTO, 2010; GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012a; RUSSEL et al., 2012; MATIZ, 2016; TERRAGNI et al, 2016; SCHMIDT, 2018; MARDELL, 2020; NOGUEIRA; MELO, 2020; ECONOMU et al., 2021; KWAK et al., 2021; TANAKA et al., 2021). O linfoma alimentar (LA) pode envolver somente o sistema gastrointestinal ou também linfonodos mesentéricos e outros órgãos (MASON; PITTAWAY, 2022). Essa neoplasia pode ser classificada histologicamente e pelo imunofenótipo (BARRS; BEATTY, 2012a; MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018; MARSILIO, 2021; MASON; PITTAWAY, 2022).

Normalmente, essa doença afeta gatos idosos com média de idade de dez a treze anos ao diagnóstico e negativos para antígenos de FeLV (GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012a; CALAZANS, 2016; MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017; NOGUEIRA; MELO, 2020). Os sinais clínicos nesses pacientes vão depender do tipo histológico e do órgão acometido (MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018). Grande parte dos gatos com LA apresenta sinais clínicos inespecíficos como anorexia, perda de peso crônica, diarreia e letargia e, com menos frequência, vômito, poliúria e polidipsia (COUTO, 2010; BARRS; BEATTY, 2012a; COSTA et al., 2017; NOGUEIRA; MELO, 2020; KWAK et al., 2021).

Para o diagnóstico, é necessária a realização desde exames hematológicos, ultrassonografia abdominal, até a biópsia transmural dos órgãos acometidos (MASON;

PITTAWAY, 2022). O tratamento de escolha para LA é a quimioterapia combinada ou de agente único dependendo da sua classificação (SCHMIDT, 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Tendo em vista a importância do linfoma alimentar na medicina felina, o presente trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre os métodos diagnósticos e tratamento dessa neoplasia em gatos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Atualmente, o câncer é a principal causa de morte em animais de companhia, correspondendo a 32% da causa de óbitos em gatos domésticos (GERVÁSIO et al., 2021). O linfoma alimentar é uma doença de grande importância clínica na medicina felina devido a sua crescente incidência, tornando imprescindível que o médico veterinário saiba diagnosticar essa doença quando o paciente chega ao atendimento.

2.1 Etiologia e epidemiologia do linfoma alimentar em felinos

O linfoma é um distúrbio neoplásico hematopoiético que vem sendo relatado como a neoplasia mais comumente diagnosticada em felinos (ECONOMU et al., 2021). É caracterizado pela proliferação clonal de linfócitos malignos com origem, principalmente, em órgãos linfoides (linfonodos, medula óssea, baço), mas pode se desenvolver em praticamente qualquer estrutura pela constante migração de linfócitos pelos diversos tecidos do organismo (CALAZANS, 2016). Isso diferencia o linfoma das leucemias linfoides, que têm origem na medula óssea (COUTO, 2010; COSTA et al., 2017).

Existem quatro formas anatômicas clássicas de apresentação dessa doença: alimentar, mediastinal ou tímico, multicêntrico e extranodal ou não classificado (COUTO, 2001; GROVER, 2005; COUTO, 2010; BARRS; BEATTY, 2012a; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018). A forma alimentar é a mais frequente na rotina de atendimento de felinos domésticos (ESTEBAN, 2008; GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012a; RUSSEL et al., 2012; MATIZ, 2016; TERRAGNI et al., 2016; SCHMIDT, 2018; MARDELL, 2020; NOGUEIRA; MELO, 2020; ECONOMU et al., 2021; KWAK et al., 2021; TANAKA et al., 2021).

Segundo Willard (2012), até 70% dos gatos com linfoma têm envolvimento do trato gastrointestinal (TGI). Normalmente, o LA afeta gatos de meia-idade a idosos (idade variando de dez a treze anos), sendo a grande maioria negativa para antígenos do FeLV e, podendo ou não, ser positiva para anticorpos contra FIV (COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). Para o LA, não parece haver predisposição racial (LOUWERENS et al., 2005; BARRS; BEATTY, 2012a; RUSSEL et al., 2012).

2.2 Fatores de risco para o linfoma em felinos

A infecção pelo FeLV ainda é considerada um fator desencadeante para o aparecimento do linfoma felino; o FIV também parece estar relacionado ao desenvolvimento dessa doença, no entanto, seu mecanismo de transformação tumoral de linfócitos ainda não é bem compreendido (BEATTY, 2014). O risco relativo de gatos positivos para antígenos de FeLV em desenvolver linfoma é de, aproximadamente, sessenta vezes maior do que animais negativos tanto para FeLV quanto para FIV; em se tratando do FIV, animais positivos para anticorpos contra esse vírus têm risco relativo de, aproximadamente, cinco vezes, provavelmente pelo efeito imunossupressor desse retrovírus (LOUWERENS et al., 2005; BARRS; BEATTY, 2012a; BEATTY, 2014; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018; MARDELL, 2020).

Na ocorrência de anticorpos para FIV e antígenos de FeLV em conjunto, o animal apresenta quase oitenta vezes mais chance de desenvolver linfoma do que gatos negativos para ambos os vírus (COSTA et al., 2017). A associação do FeLV com o linfoma parece estar fortemente relacionada ao tipo anatômico (HAYES, 2006a; STUTZER et al., 2011; BARRS; BEATTY, 2012a). Gatos com linfoma mediastinal ou tímico geralmente são jovens (média de três anos ao diagnóstico) e FeLV-positivos (COUTO, 2001; BARRS; BEATTY, 2012a; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018). O FeLV também parece estar relacionado ao aparecimento de linfoma mediastinal, multicêntrico, renal e do sistema nervoso central (LOUWERENS et al., 2005; WILSON, 2008; SCHMIDT, 2018).

Apesar da maioria dos casos de LA serem de animais negativos para antígenos de FeLV, esse vírus ainda pode estar relacionado à tumorigênese de muitos casos (WILSON, 2008; COSTA et al., 2017). A reação em cadeia da polimerase (PCR) e a imunohistoquímica (IHQ) confirmaram a presença de partículas virais em felinos com LA e negativos para antígenos do FeLV (WILLARD, 2012; COSTA et al., 2017).

Pode haver certa subestimação do diagnóstico de FeLV quando comparamos os resultados do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e IHQ com os de PCR em animais com LA negativos para antígenos do vírus. Isso se deve principalmente à capacidade do teste de PCR identificar FeLV competente para replicação presente em níveis baixos no organismo, indicando que o animal já foi exposto ao vírus apesar de não estar virêmico, como também sugere que o FeLV pode ser um agente indutor de LA em gatos aparentemente FeLV-negativos que, em verdade, apresentam infecção persistente em baixos níveis, deficiência de replicação, indução do tumor por um clone celular ou latência (quando o pró-vírus se integra no genoma celular da medula óssea ou outras células e não há viremia) (RICHTER, 2003; GROVER, 2005;

STUTZER et al., 2011; COSTA et al., 2017). Por meio da técnica de PCR em tempo real (RT-PCR), é possível detectar gatos positivos para o pró-vírus após exposição viral (STUTZER et al., 2011).

O FIV por si só pode dar início para o desencadeamento do linfoma em gatos negativos para FeLV. Similar ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), o FIV leva a uma desregulação celular que resulta em perda parcial da imunidade antitumoral, promovendo a tumorigênese (PAULIN et al., 2018).

No Brasil, os dados epidemiológicos do LA provavelmente diferem dos encontrados em países desenvolvidos, principalmente em Europa e América do Norte, parecendo haver maior incidência de linfoma mediastinal em gatos positivos para FeLV; isso parece estar relacionado à prática deficiente de vacinação e testagem dos gatos brasileiros quando comparados a outras regiões do mundo com menores índices de disseminação das retrovíroses felinas (LEITE-FILHO et al., 2020). Além disso, há poucos estudos que demonstraram o grau de relação entre linfoma e a infecção por FeLV em nosso país (CRISTO et al., 2019).

No estudo realizado por Leite-Filho et al. (2020), dentro do grupo de cento e vinte e cinco gatos com diagnóstico de linfoma avaliados (análise de banco de dados de necrópsia), quarenta e dois animais foram classificados como tendo LA (33,6%). Deles, vinte e sete eram machos, sete eram FeLV-positivos, nove eram FIV-positivos e um era positivo para os dois vírus. De modo geral das classificações, o trabalho mostrou que 63,2% (79/125) apresentaram imunocoloração retroviral positiva por IHQ em tecidos tumorais (52% apenas FeLV, 21,6% apenas FIV e 10,4% coinfeção).

Em contrapartida, no estudo realizado por Cristo et al. (2019) em uma população de cinquenta e três gatos diagnosticados com linfoma no estado de Santa Catarina, linfomas multicêntrico e mediastinal foram os de maior incidência, 24,53% (13/53) e 20,75% (11/53) respectivamente, enquanto o LA foi o de menor incidência ficando em 1,89% (1/53). Outra diferença foi que a maior parte dos casos ocorreu em fêmeas, 50,94% (27/53). Pela IHQ, 56,6% (30/53) apresentaram positividade para antígeno de FeLV. A partir dessa diferença entre estudos, infere-se que são necessárias mais pesquisas no Brasil para estabelecer o quadro exato dessa doença.

Outro fator de risco para linfoma em gatos é a exposição à fumaça de tabaco (BERTONE, 2002; LOUWERENS et al., 2005; GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012a; WILLARD, 2012; COSTA et al., 2017; MARDELL, 2020; ECONOMU et al., 2021; GERVÁSIO et al., 2021). Segundo o estudo conduzido por Bertone et al. (2002), o risco relativo para desenvolvimento de linfoma em gatos com qualquer nível de exposição à fumaça de tabaco

foi de 2,4 vezes a mais do que animais não expostos. Ainda, gatos com cinco anos ou mais de exposição apresentaram risco relativo de 3,2 em comparação a domicílio de tutores não fumantes.

Vários componentes do tabaco podem ser carcinogênicos para o tecido linfoide, causando mutação nos precursores de linfócitos; mais de quarenta componentes mutagênicos e carcinogênicos foram identificados na fumaça do tabaco (GERVÁSIO et al., 2021). Por manterem um comportamento muito próximo ao seu tutor, os gatos são expostos ao tabaco pela inalação da fumaça no ar, absorção transdérmica pelo contato com roupas, tapetes, móveis, dentre outros objetos contaminados e pelo seu hábito natural de higienização (*grooming*) que leva à ingestão desses componentes (MARDELL, 2020; SMITH et al., 2020; GERVÁSIO, 2021). Além disso, tem sido relatado que felinos que mantêm contato constante com a fumaça de tabaco apresentam expressão aumentada do gene p53 mutado (o gene p53 não alterado detecta mutações no genoma celular e induz a apoptose quando isso ocorre; esse mecanismo é inviabilizado quando ocorre a mutação) (GERVÁSIO et al., 2021).

Em um estudo recente (SMITH et al., 2020), buscou-se investigar a relação entre a exposição à fumaça de tabaco e o desenvolvimento de linfoma em gatos utilizando como biomarcador a concentração de nicotina no pelo dos animais. Os pesquisados relataram que a quantidade de nicotina variou com quantidade de cigarros consumidos pelos tutores.

Nesse estudo, os autores não encontraram uma diferença significativa entre gatos em ambientes com exposição à fumaça do tabaco e gatos não expostos (caso-controle), indicando que é necessária a realização de mais pesquisas. Esse resultado pode estar relacionado ao ciclo do pelo, já que medindo a nicotina a partir do pelo se pode aferir somente poucos meses de exposição e esse período mais curto pode não ser o suficiente para avaliar o efeito da fumaça do tabaco no desenvolvimento do linfoma; além disso, há a introdução frequente no cotidiano das pessoas do uso de cigarros eletrônicos, fato que pode alterar os carcinógenos aos quais os gatos domésticos são expostos e essa distinção precisa ser levada em consideração na análise etiológica da doença (MARDELL, 2020).

A inflamação intestinal crônica também pode ser um fator desencadeante para o LA em felinos, embora, sejam necessários mais estudos para compreender essa associação (STUTZER et al., 2011; BARRS; BEATTY, 2012a; PAULIN et al., 2018). Foi relatada a ocorrência da doença intestinal inflamatória (DII) concomitante em até 60% dos casos de LA, indicando que a DII pode preceder ou promover o desenvolvimento neoplásico (PAULIN et al., 2018).

Inflamação crônica e transformação neoplásica podem estar associadas a presença de *Helicobacter* spp. em animais domésticos (BRIDGEFORD et al., 2008). Há indícios de ocorrer

uma relação entre infecção por *Helicobacter* spp. e linfoma gástrico em gatos (GIEGER, 2011; WILLARD, 2012; COSTA et al., 2017). Essa bactéria proporciona estimulação antigênica que pode levar a processos linfoproliferativos que transformam a estrutura do tecido linfoide difuso associado a mucosa (MALT) presente no estômago (BRIDGEFORD et al., 2008).

Bredgeford et al. (2008) realizaram um estudo retrospectivo no qual caracterizaram de forma mais adequada as cepas de *Helicobacter heilmannii* colonizadoras do estômago de felinos e examinaram a ligação entre essa bactéria e o linfoma gástrico em gatos. Como resultado, dos quarenta e sete casos de animais utilizados para biópsia e necropsia suspeitos de gastrite ou neoplasia, foi confirmado linfoma gástrico em trinta e um (66%) e, dentro desse grupo, vinte (62%) foram positivos para a presença de *H. heilmanni*, sendo as cepas mais incidentes a *Hhe2* e *Hhe4* (comum em gatos domésticos). Esses dados sugerem forte relação entre essa doença neoplásica e a infecção por essa bactéria.

2.3 Classificação do linfoma alimentar em felinos

O LA pode ser classificado de acordo com as suas características histopatológicas e imunofenóticas (BARRS; BEATTY, 2012a). O LA é caracterizado pela infiltração solitária, difusa ou multifocal do TGI (estômago, intestino e/ou linfonodos mesentéricos) por linfócitos neoplásicos, podendo ou não apresentar linfadenopatia intra-abdominal com envolvimento de linfonodos mesentéricos (COUTO, 2010; BARRS; BEATTY, 2012a; WILLARD, 2012; MASON; PITTAWAY, 2022); pode haver envolvimento de fígado, baço e pâncreas (PATTERSON-KANE, et al.; 2004). O intestino delgado parece ser uma das regiões mais afetadas pelo LA (GROVER, 2005; WILLARD, 2012; MATIZ, 2016). Ceco, cólon e estômago parecem ser os órgãos menos afetados (GROVER, 2005; MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017).

2.3.1 Classificação histológica e imunofenotípica do linfoma alimentar

O sistema de classificação histológica para LA felino mais utilizado é o *National Cancer Institute Working Formulation* (NCIWF) e o esquema *Revised European-American Lymphoma/World Health Organisation* (REAL/WHO) (ESTEBAN, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a; SATO et al., 2014). Pelo NCIWF, temos a classificação do linfoma de acordo com seu grau de progressão, ou seja, frequência de mitoses, estabelecendo três estágios histológicos: alto, intermediário e baixo (BARRS; BEATTY, 2012a; MATIZ, 2016).

Por meio do REAL/WHO, tem-se a separação da doença em formas específicas baseadas no imunofenótipo (células B ou T) e características morfológicas (linfocítico, linfoblástico ou NK) (BARRS; BEATTY, 2012a; MATIZ, 2016). Essa diferenciação da doença é importante porque os sinais clínicos, comportamento biológico, diagnóstico, terapêutica e prognóstico diferem significativamente entre as formas de linfoma (MARSILIO, 2021). Sendo assim, de um viés clínico, estabeleceu-se três divisões para LA:

- Linfoma alimentar de baixo grau – **LABG**: linfocítico, bem diferenciado e de pequenas células;
- Linfoma alimentar de grau intermediário – **LAGI**: celularidade mista;
- Linfoma alimentar de alto grau – **LAAG**: linfoblástico, pouco diferenciado e de grandes células.

Há ainda uma quarta apresentação menos frequente denominada de linfoma alimentar de grandes células granulares (**LGCG** – células *Natural Killer*) que, pelo sistema REAL/WHO pode apresentar qualquer grau histológico. Nos últimos dez anos, o LABG vem sendo cada vez mais reconhecido em felinos (BARRS; BEATTY, 2012a). A tabela abaixo compara as principais características entre LABG, LAGI/LAAG e LGCG (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação das características clínicas entre as categorias de linfoma alimentar em gatos

	Continua		
	Linfoma alimentar de grau intermediário/alto (LAGI/LAAG)	Linfoma alimentar de baixo grau (LABG)	Linfoma alimentar de grandes células granulares (LGCG)
Idade na apresentação (mediana)	12 anos	13 anos	10 anos
Status antigênico para FeLV	>70% negativo	>99% negativo	>96% negativo

	Conclusão		
	Linfoma alimentar de grau intermediário/alto (LAGI/LAAG)	Linfoma alimentar de baixo grau (LABG)	Linfoma alimentar de grandes células granulares (LGCG)
Achados na palpação abdominal	Lesão focal de massa intestinal típica. Lesões extraintestinais podem ser palpáveis (por exemplo, linfonodo mesentérico, massas hepáticas, esplênicas ou renais)	Espessamento intestinal normal ou difuso. Linfadenomegalia mesentérica palpável ou massa intestinal em 20-30%	Lesão focal de massa intestinal típica. Lesões extraintestinais podem ser palpáveis (por exemplo linfonodos mesentéricos, massas hepáticas, esplênicas ou renais)
Imunofenótipo	Célula B ou T	>90% de células T	>90% de células T
Protocolo de quimioterapia recomendado	Baseado em CHOP multiagente	Prednisolona e clorambucil	Baseado em CHOP multiagente
Principais vias de administrações de quimioterapia	Intravenoso	Oral	Intravenoso
Taxa de remissão completa (RC)	38-87%	56-96%	5%*
Tempo médio de sobrevivência (para gatos que atingem RC)	7-10 meses	19-29 meses	17 dias*

*Resultados de vinte gatos tratados com protocolo terapêutico COP – associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona. Protocolo CHOP: associação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona. **Fonte:** adaptado de Barrs; Beatty, (2012a).

Clinicamente, LABG e LGCG são considerados tipos separados, enquanto LAGI e LAAG podem ser considerados em conjunto por compartilharem semelhanças no grau histológico e alterações clínicas (BARRS; BEATTY, 2012a). Segundo Paulin et al. (2018), LABG teve sua incidência aumentada nos últimos dez anos e vem sendo considerado a neoplasia digestiva mais frequente em felinos, compreendendo 60 a 75% dos casos de LA.

Comumente, o LABG se apresenta como uma infiltração na mucosa de linfócitos T de pequeno a médio tamanho; o LAGI e o LAAG se caracterizam principalmente por uma população maior de células linfoblásticas e elevada tendência de disseminação transmural (mais

de uma camada atingida) quando afeta o TGI (RUSSEL et al., 2012). De forma geral, o LABG acomete maiormente o intestino delgado, já o LAGI e LAAG se apresentam predominantemente em estômago, intestino delgado, válvula ileocecal e intestino grosso (MATIZ, 2016).

No estudo conduzido por Wolfesberger et al. (2018), o fenótipo do linfoma foi significativamente associado à localidade do tumor, apresentando o estômago em sua maioria com classificação de linfócitos B e o intestino delgado com células T. Esse resultado vai de encontro com o que foi mostrado no ensaio elaborado por Pohlman et al. (2009), no qual 24% dos gatos foram diagnosticados com tumor gástrico de células B e o intestino delgado apareceu em 74% dos animais afetados, sendo 52% de células T e 38% de células B.

2.4 Sinais e manifestações clínicas

Os sinais clínicos desencadeados pelo LA vão depender do órgão acometido e tipo histológico (MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017; SCHMIDT, 2018), sendo que essa doença está relacionada a apresentações pouco específicas que podem dificultar o diagnóstico (WILARD, 2012). De forma geral, os animais tendem a mostrar primeiro anorexia e perda de peso crônica, podendo ser esses os únicos indicativos iniciais da doença. Além disso, também se pode observar a ocorrência de diarreia, vômito, letargia, poliúria, polidipsia (RICHTER, 2003; MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017). Gatos geralmente perdem primeiro tecido muscular e podem desenvolver sarcopenia (principalmente ao longo da coluna) antes de mostrarem perda de gordura (MARSILIO, 2021).

O acometimento do intestino delgado causa principalmente perda de peso, podendo ou não estar associada à diarreia; a diminuição de peso pode preceder em expressiva quantidade de tempo a diarreia. Em caso de espessamento da parede intestinal acarretando em obstrução de lúmen, é esperada a ocorrência de vômito e anorexia/hiporexia. Já o envolvimento do intestino grosso também pode levar a diarreia e, em casos graves, perda de peso. Ainda, em casos nos quais o LA afeta órgãos extraintestinais, o sinal apresentado dependerá da estrutura afetada; icterícia quando houver comprometimento hepático e aumento de volume abdominal devido à esplenomegalia são comuns (WILARD, 2012). Quando há o desenvolvimento de hipercalcemia pela síndrome paraneoplásica, polidipsia e poliúria são relatadas (MATIZ, 2016).

Em se tratando de LABG, a progressão desses sinais é prolongada com sinais crônicos (mais de um mês com uma média de seis meses), enquanto no LAAG se observa a rápida evolução da doença no animal produzindo sinais mais agressivos (GIEGER, 2011; MATIZ,

2016; PAULIN et al., 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). Segundo Barrs; Beatty (2012a), Os sinais mais comuns do linfoma de baixo grau são: perda de peso (80%), vômito (70%), diarreia (60%) e anorexia parcial ou completa (50%). O animal apresenta apetite normal ou polifagia; menos frequentemente ocorre letargia e polidipsia (BARRS; BEATTY, 2012a; MATIZ, 2016; MASON; PITTAWAY, 2022).

No exame físico, o felino com pode mostrar baixo escore de condição corporal, desidratação, pelagem seca e espessamento difuso intestinal com comprometimento de intestino delgado e essa alteração pode aparecer de um terço a mais da metade dos animais afetados (GROVER, 2005; BARRS; BEATTY, 2012a; NOGUEIRA; MELO, 2020). Na forma difusa do LABG, a palpação pode mostrar espessamento intestinal espaçado semelhante a um cordão, sendo esse um achado comum nessa doença aparecendo em pelo menos 70% dos casos. Contudo, alguns gatos podem não mostrar alterações pela palpação abdominal (GROVER, 2005; HAYES, 2006b; MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017). Já em 20 a 30% dos animais uma massa abdominal é palpável, podendo corresponder a linfonomegalia mesentérica ou massa intestinal focal (menos comum) (BARRS; BEATTY, 2012a).

A presença de massa abdominal é mais sugestiva para a forma de LAAG e LGCG. No estudo conduzido por Russel et al. (2012), 43% dos casos diagnosticados como LAGI/A apresentaram massa abdominal palpável. Intussuscepção, obstrução e perfuração intestinal também são mais comuns nessas formas do LA do que no LABG (WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a; MASON; PITTAWAY, 2022).

Em se tratando especificamente de LGCG, os animais, em geral, apresentam-se muito debilitados. Seus sinais clínicos mais comuns incluem anorexia, perda de peso, letargia e vômito (KRICK et al., 2008; COSTA et al., 2017).

2.5 Abordagens diagnósticas e diagnóstico diferencial

É de extrema importância diferenciar LA de outras doenças primárias e secundárias que acometem o TGI em felinos, principalmente para estabelecimento do tratamento precoce e prognóstico (BARRS; BEATTY, 2012a). O diagnóstico pode ser desafiador, tendo em vista que doenças inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal podem levar a sintomatologia semelhante (ORTIZ, et al., 2019).

Os animais com suspeita de LA devem ser avaliados incluindo, além do exame físico, uma série de exames como: hemograma, bioquímica sanguínea, urinálise, exame de fezes, dosagem de T4 total ou livre sérico, teste de lipase pancreática felina (fPL), dosagem de

cobalamina, dosagem de folato, testes virais (FIV e FeLV), ultrassonografia e radiografia, citologia, biópsia intestinal, histologia, imunohistoquímica, teste de clonalidade (WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a; BARRS; BEATTY, 2012b; MATIZ, 2016; ORTIZ, et al., 2019).

2.5.1 Exames laboratoriais

A maioria dos achados da patologia clínica são inespecíficos, tendendo a mostrar alterações leves em relação aos parâmetros de referência na espécie (WILLARD, 2012). As principais alterações hematológicas encontradas em LA felino são: anemia, hipoproteïnemia, hipoalbuminemia e hipocobalaminemia (COSTA et al., 2017). Pode-se identificar também neutrofilia (BARRS; BEATTY, 2012a).

A anemia pode ser arregenerativa decorrente de anemia da doença crônica, infiltração neoplásica da medula óssea, infecção por FeLV, ou regenerativa quando secundária à perda de sangue pelo TGI (GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012a; WILLARD, 2012; NOGUEIRA; MELO, 2020). A neutrofilia pode ser secundária à inflamação, pela neoplasia ou por estresse (GIEGER, 2011; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Raramente linfoblastos circulantes (isto é, leucemia) são encontrados em felinos com LA (WILLARD, 2012; SCHMIDT, 2018). Contudo, em se tratando da forma LGCG, uma avaliação minuciosa do esfregaço sanguíneo pode auxiliar no diagnóstico, tendo em vista que é possível encontrar linfócitos neoplásicos em sangue periférico (COSTA et al, 2017).

Basofilia e eosinofilia paraneoplásica são raras em felinos, no entanto, no estudo conduzido por Balan et al. (2017), foi encontrado o aumento persistente desses tipos celulares em um gato com diagnóstico final de linfoma alimentar de células T. Os autores ainda relataram que se deve ter cuidado especial à interpretação das contagens manuais e automáticas de amostras sanguíneas para avaliação de felinos, tendo em vista que a diferenciação de basófilos pode ser um desafio por sua semelhança a monócitos, neutrófilos tóxicos e mastócitos. Logo, elevações relativas e absolutas de basófilos devem ser avaliadas quanto a suspeita de uma neoplasia linfoide subjacente nessa espécie (BALAN et al., 2017).

A razão de linfócitos para monócitos (RLM), obtida pela divisão do valor absoluto de linfócitos pelo valor absoluto de monócitos, mostrou valor de prognóstico em doenças neoplásicas em humanos, como em cânceres sólidos ou tumores linfoproliferativos. Os linfócitos fazem parte das respostas imunes antitumorais e, quando ocorre linfopenia, pode ocorrer deficiência da resposta imune do hospedeiro. Já os monócitos estão relacionados à

progressão do câncer por promoverem imunossupressão e angiogênese; essas células são recrutadas para o estroma tumoral e se diferenciam em macrófagos associados ao tumor que podem suprimir a imunidade adaptativa e promover o desenvolvimento cancerígeno (TAGAWA et al., 2021).

Tagawa et al. (2021) conduziram um estudo para avaliar o potencial prognóstico da RLM em felino com linfoma de alto grau. Seus resultados mostraram que pacientes com alta RLM apresentaram um tempo de progressão (intervalo entre o dia do diagnóstico e o dia da progressão do estágio da doença) mais longo do que em gatos com menor RLM. No entanto, essa diferença não foi significativa, indicando que é necessária a realização de mais estudos, já que a RLM tem grande potencial para ser utilizado na avaliação de prognóstico de linfoma em felinos.

Em relação à bioquímica sérica, a anormalidade mais comum em felinos com LA é hipoalbuminemia (BARRS; BEATTY, 2012a; MARSILIO, 2021). Isso se deve principalmente porque o linfoma alimentar é uma causa importante de enteropatia perdedora de proteínas em gatos (WILLARD, 2012). Essa diminuição de albumina acontece quando a perda dessa proteína para o lúmen do intestino por meio de uma parede intestinal comprometida excede a produção hepática. Esse desequilíbrio é menos comum em gatos com LABG quando comparado as demais formas de LA, provavelmente devido ao grau de comprometimento estrutural intestinal (LINGARD et al., 2009; BARRS; BEATTY, 2012a; PAULIN et al., 2018).

No estudo de Russel et al. (2012), tanto a anemia quanto a hipoalbuminemia foram mais comuns em gatos com LAGI/A; 41% (13/32) dos animais com LAGI/A apresentaram anemia e 25% (6/24) mostraram hipoalbuminemia. De acordo com Marsilio (2021), a proteína total em gatos com LA está frequentemente normal ou aumentada devido a uma possível hiperglobulinemia concomitante.

Quando há acometimento hepático devido ao linfoma, as concentrações das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) podem estar alteradas, entretanto, a ausência de alterações nas concentrações séricas dessas enzimas não exclui a possibilidade de ocorrência de linfoma no parênquima hepático (GROVER, 2005). O aumento nas concentrações séricas de bilirrubina, enzimas hepáticas e/ou azotemia podem indicar envolvimento de fígado e rins (BARRS; BEATTY, 2012a).

A hipercalcemia é incomum em gatos (RICHTER, 2003; GROVER, 2005; WILLARD, 2012). Quando presente, é mais comum na forma mediastinal do linfoma (SCHMIDT, 2018). Em caso de apresentação de aumento de cálcio em animais com sinais do TGI, é necessário realizar busca diagnóstica por neoplasia (WILLARD, 2012).

Outros biomarcadores que podem auxiliar na execução do diagnóstico e compreensão do prognóstico de LA são: cobalamina (B12) e folato (B9) séricos (RICHTER, 2003; BARRS; BEATTY, 2012a; PAULIN et al., 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020; MARSILIO, 2021). Ambas as moléculas, quando alteradas, são conhecidas por refletirem má absorção intestinal (RICHTER, 2003; COSTA et al., 2017; PAULIN et al., 2018).

Em gatos, doenças crônicas e graves do intestino delgado e insuficiência pancreática exócrina (IPE) são as principais origens da deficiência de cobalamina (STEINER, 2014). Segundo Barrs; Beatty (2012a), até 80% dos gatos com LABG são hipocobalaminêmicos. Isso é esperado, tendo em vista que jejuno e íleo são locais comuns para o aparecimento desse tipo de LA e o íleo é a porção exclusiva do intestino delgado em que ocorre a absorção de vitamina B12. A falha em determinar e corrigir a hipocobalaminemia pode retardar a recuperação do paciente mesmo quando a terapêutica correta para LA é instituída. Além disso, baixos índices de cobalamina pode exacerbar os sinais clínicos como: diarreia, vômito, anorexia e perda de peso (PAULIN et al., 2018).

Assim como a B12, o folato é essencial para a produção de material genético celular. Os enterócitos são células com alta velocidade de divisão e, conseqüentemente, renovação de DNA, portanto, a hipofolatemia e hipocobalaminemia afetam a integridade intestinal em felinos (MARSILIO, 2021). Outros micronutrientes que podem estar diminuídos são o fósforo inorgânico e a 25-hidroxivitamina D (vitamina D) que funcionam como marcadores de má absorção intestinal (COSTA et al., 2017; MARSILIO, 2021).

A enzima lactato desidrogenase (LDH) também vem sendo avaliada como possível marcador biológico para auxiliar no diagnóstico de LA, principalmente para diferenciar de outros tipos de cânceres e DII, entretanto, ainda faltam estudos para estabelecer completamente sua funcionalidade. A LDH participa do ciclo da glicólise anaeróbica e é encontrada nas células de quase todos os tecidos do corpo. Aumentos de LDH no início da doença servem como indicador de mau prognóstico em felinos com linfoma (TERRAGNI et al, 2016).

A perda de proteína pelo TGI em humanos e cães pode ser detectada utilizando a medição do inibidor da proteinase α_1 fecal que é um marcador de perda proteica gastrointestinal. O estudo conduzido por Burke et al. (2013), avaliou esse biomarcador em felinos com indícios de doenças gastrointestinal crônica e obteve o resultado de que gatos com neoplasia intestinal ou DII tiveram aumento de inibidor da proteinase α_1 fecal quando comparados com animais saudáveis, o que pode servir como fator de triagem para chegar ao diagnóstico de LA em felinos com sinais gastrointestinais crônicos.

2.5.2 Exame de imagem – radiografia

O exame de radiografia do abdômen em pacientes com suspeita de LA traz resultados normais ou inespecíficos, podendo mostrar as seguintes alterações: presença de massa abdominal, espessamento de parede estomacal, perda de detalhamento dos órgãos, organomegalia e obstrução do TGI (GROVER, 2005; GIEGER, 2011; COSTA et al., 2017).

Radiografias torácicas em três posições (ventrodorsal ou dorsoventral, lateral direita e lateral esquerda) devem ser realizadas para exclusão de metástases (GIEGER, 2011). O exame radiográfico auxilia no diagnóstico de perfuração intestinal com peritonite focal ou difusa mais comum em linfomas de alto grau (MATIZ, 2016).

A diminuição do detalhe abdominal à radiografia pode indicar má condição corporal ou ascite (RICHTER, 2003). Esse exame é usado como uma das ferramentas para estabelecer o estadiamento da doença (NOGUEIRA; MELO, 2020).

2.5.3 Exame de imagem - ultrassonografia abdominal

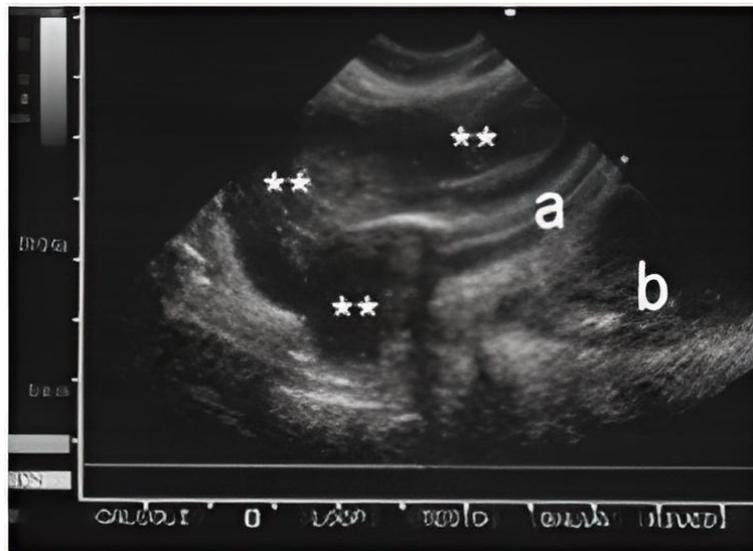
O exame de ultrassonografia abdominal fornece informações sobre espessura da parede do TGI, ecogenicidade e separação das camadas intestinais distintas e permite avaliação do lúmen intestinal e peristaltismo, bem como peritônio e linfonodos regionais. Na imagem ultrassonográfica, é possível identificar a estrutura da parede do TGI com a seguinte constituição (do lúmen para fora): lúmen hiperecoico (vazio), mucosa anecoica, submucosa hiperecoica, muscular própria anecoica e serosa externa hiperecoica (GRIFFIN, 2019).

A ultrassonografia abdominal é imprescindível para diagnóstico, estadiamento e monitoramento do LA (HAYES, 2006b). Outra utilidade sua é auxiliar na localização do LA dentro do TGI (GROVER, 2005).

A partir da ultrassonografia se pode realizar punção aspirativa ou biópsias de órgãos suspeitos (HAYES, 2006b; COSTA et al., 2017). As alterações observadas no LA pelo exame ultrassonográfico podem ser: espessamento transmural gástrico (normal: < 5 mm) e intestinal (normal: < 3 mm), perda da definição das camadas da parede intestinal, presença de massas localizadas no intestino, linfadenopatia mesentérica, hipomotilidade regional, efusão peritoneal; as lesões intestinais geralmente são simetricamente espessadas, enquanto as gástricas podem ser assimétricas. Além disso, também pode haver infiltração de fígado, baço e rins (RICHTER, 2003; GROVER, 2005; WILSON, 2008; COSTA et al., 2017).

Pela ultrassonografia, o LA pode ainda aparecer como: isolado (apenas um segmento intestinal afetado) ou múltiplo (mais de um segmento); expandido simétrico (com aumento de parede proximal e distal proporcionais) ou assimetricamente (com aumento apenas de parede distal ou proximal) ao redor do lúmen intestinal. Além disso, permite a identificação entre o limite do intestino saudável e a porção afetada pelo LA (Figura 1) (FIORETTI, 2014). Dentre essas lesões, a mais comum no LA é o espessamento das alças intestinais (PAULIN et al., 2018). A perda da definição das camadas intestinais na imagem ultrassonográfica se deve à infiltração neoplásica no tecido intestinal, como também a posterior necrose secundária, edema e/ou hemorragia (LINGARD et al., 2009).

Figura 1 – Ultrassonografia intestinal mostrando transição de segmento intestinal saudável para segmento afetado pelo linfoma alimentar em felino doméstico



(a) Segmento saudável. (**) Perda de detalhamento em segmento afetado pelo linfoma alimentar – lúmen e parede intestinal relativamente intactos de repente perdem continuidade. (b) Linfonodo. **Fonte:** Fioretti, (2014).

Cerca de 90% dos gatos com linfoma alimentar mostram alterações ultrassonográficas (WILSON, 2008; WILLARD, 2012; NOGUEIRA; MELO, 2020). A linfadenopatia abdominal é um achado comum no LA felino (GROVER, 2005). Os linfonodos aumentados são hipoeoicos e podem ser confundidos com uma parede intestinal hipoeoica espessada (RICHTER, 2003).

No LABG, a espessura da parede do intestino é normal a aumentada com preservação das suas camadas individuais (BARRS; BEATTY, 2012a). Apesar do exame ultrassonográfico

ser relativamente específico para doenças infiltrativas, essa modalidade diagnóstica tem baixa especificidade para LABG (WILLARD, 2012).

O achado mais comum em LABG é o espessamento da camada muscular do intestino delgado, podendo ser duas vezes mais espessada do que em um gato saudável, mas não é patognomônico da doença (ZWINGENBERGER et al., 2010). Gatos apresentando essa alteração intestinal têm dezoito vezes mais chance de desenvolver LABG do que DII (GIEGER, 2011; NOGUEIRA; MELO, 2020). Dentro dos parâmetros para se considerar o espessamento das alças, tem-se: acima de 2,8 mm para duodeno e jejuno, acima de 3,2 mm para íleo, acima de 1,7 mm para cólon (NOGUEIRA; MELO, 2020).

No estudo conduzido por Zwingenberger et al. (2010), visando a diferenciação das alterações ultrassonográficas na camada muscular entre LA e DII, 48,4% com diagnóstico de LA apresentaram espessamento dessa camada. A similaridade nas desordens clínicas entre essas duas doenças dificulta o diagnóstico (PAULIN et al., 2018; MARSILIO, 2021).

A partir do cálculo da razão entre a largura da camada muscular e a largura da camada submucosa, medidas $\geq 0,5$ mm são consideradas anormais em felinos, sugerindo enteropatia intestinal (PAULIN et al., 2018). Linfonodos mesentéricos aumentados também são comumente encontrados em pacientes com LABG (BARRS; BEATTY, 2012a; PAULIN et al., 2018).

Massas focais e intussuscepção são menos comuns quando se considera LABG (BARRS; BEATTY, 2012a). A ultrassonografia abdominal foi realizada em dezesseis dos dezessete felinos avaliados no estudo de Lingard et al. (2009), no qual se avaliou achados clínicos em animais com LABG. Linfadenomegalia mesentérica foi encontrada em doze felinos, espessamento difuso da parede intestinal (média de 4,3 mm) foi identificado em nove pacientes e uma massa intestinal mural focal com perda em estratificação normal foi observada em um gato apenas. Já no estudo de Russel et al. (2012), 91% (10/11) dos animais com LABG apresentaram espessamento da parede do TGI, enquanto seis animais desse grupo mostraram evidência de linfadenopatia mesentérica.

Cabe ressaltar que a falta de alterações ultrassonográficas não exclui o diagnóstico de LABG, necessitando de outras técnicas para chegar à determinação da doença (RICHTER, 2003; GROVER, 2005; BARRS; BEATTY, 2012a). Além disso, a ultrassonografia é influenciada pelo operador e pela experiência do mesmo com a máquina (RICHTER, 2003).

Para o LAGI/A, as características mais comuns encontradas são espessamento intestinal transmural (geralmente simétrico ou concêntrico o que difere do adenocarcinoma e do mastocitoma) com perda de estratificação das camadas, ecogenicidade da parede diminuída,

redução da motilidade do TGI, lesões em massa e linfadenopatia abdominal. O envolvimento extraintestinal é comum nessa forma do LA (RICHTER, 2003; GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012a).

Dentro dos quarenta e cinco casos avaliados por Russel et al. (2012), trinta e quatro foram diagnosticados como LAAG. Desses, quatorze gatos (31%) apresentaram massa associada à parede gástrica ou intestinal pela ultrassonografia. O espessamento da parede com perda de estratificação foi identificado em 77% dos gatos com LAAG.

Em se tratando de LGCG, há pouca literatura com o detalhamento das suas características ultrassonográficas, mas infere-se que seja semelhante ao LAAG (BARRS; BEATTY, 2012a). No estudo conduzido por Krick et al. (2008), dos quarenta e cinco felinos avaliados, vinte e oito mostraram massa ou espessamento do TGI e vinte e quatro apresentaram linfadenopatia abdominal.

No relato de caso de Akiyoshi et al. (2021), a gata avaliada teve alterações ultrassonográficas mostrando um grande volume irregularmente arredondado (3,5 cm) localizado no íleo com perda completa de estratificação intestinal; os linfonodos jejunais estavam discretamente aumentados. O diagnóstico de LGCG foi feito por meio de citologia.

2.5.4 Citologia aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia

A citologia pode ser utilizada principalmente em casos de massas abdominais e efusão peritoneal visando a busca pelo tipo celular que constitui a amostra (MATIZ, 2016). Entretanto, a citologia se torna pouco específica em casos de LABG porque, a partir da punção de estruturas suspeitas, a diferenciação entre linfócitos neoplásicos bem diferenciados das células típicas da hiperplasia linfoide benigna (inflamação diversa promovendo aumento dos folículos linfoides) não é possível (BARRS; BEATTY, 2012b).

O diagnóstico de LAAG por citologia apresenta maior sensibilidade quando comparado ao LABG porque o linfoma de alto grau mostra sinais de malignidade mais facilmente identificáveis. É importante salientar que a falta de alterações citológicas não exclui o LA, principalmente porque os linfoblastos neoplásicos são muito frágeis e podem se romper com facilidade durante a aspiração por agulha fina ou preparação da lâmina de esfregaço (WILLARD, 2012; VALENCIANO et al., 2018).

Além disso, a citologia de linfonodos mesentéricos pode não ser o melhor material para o diagnóstico porque essas estruturas são tipicamente reativas pela função de drenagem do intestino. Assim, é mais difícil obter células neoplásicas suficientes. Outro fator de confusão na

realização da citologia é o uso prévio corticosteroides, já que esse medicamento pode levar a remissão parcial das alterações celulares intestinais o que influenciará no diagnóstico (WILLARD, 2012). A taxa de resultados falso-negativos para LABG pode chegar a 50% (PAULIN et al., 2018). Sendo assim, a citologia irá ser sugestiva para essa forma de LA caso haja monomorfismo de pequenos e bem diferenciados linfócitos em grande número na amostra coletada e ausência de plasmócitos ou outras células inflamatórias (VALENCIANO et al., 2018).

No LAAG, são identificadas células grandes linfoblásticas, enquanto no LGCG são visualizados grandes linfócitos granulares mononucleares com quantidades moderadas de citoplasma profundamente basofílico com grânulos azuis ou roxos. A melhor coloração para detecção de LGCG é a de Wright-Giemsa modificada (Diff Quik, Dade Shearing) quando comparado à hematoxilina e eosina (HE) usada mais comumente na histologia (BARRS; BEATTY, 2012b).

Ao se identificar que os linfoblastos excedem consistentemente 60% da população linfóide em todas as regiões dos esfregaços realizados, pode-se considerar o diagnóstico de linfoma de alto grau (VALENCIANO et al., 2018). Sendo assim, para lesões em massa, a citologia pode ser um caminho mais fácil, rápido e barato para o diagnóstico. Quando a mesma não for suficiente, opta-se por uma combinação de histopatologia, imunohistoquímica e testes moleculares (MASON; PITTAWAY, 2022).

Com o intuito de tornar o resultado da citologia de amostras de LA mais precisos e refinados, há a técnica denominada de citoinclusão ou “*cell-block*” (*needle rinse cell block* – NRCB). A partir da NRCB, é possível transformar amostras citológicas coletadas por meio da PAAF em histológicas, ampliando a gama de técnicas diagnósticas ao fornecer material para utilizar em análises de microscopia eletrônica e imuno-histoquímica (MARRINHAS, et al., 2021).

A técnica de NRCB, de forma resumida, consiste em lavagem da amostra obtida após a PAAF com solução salina, centrifugação, fixação em parafina do *pellet* celular formado e coloração; com isso, a NRCB permite a observação de padrões arquitetônicos teciduais (vasos sanguíneos, epitélio de revestimento ou diferentes padrões celulares) que muitas vezes a citologia simples não admite e que pode auxiliar no diagnóstico de LA. Essa modalidade diagnóstica facilita a varredura microscópica das lâminas e proporciona que uma menor quantidade de reagentes seja necessária na imunohistoquímica (MARRINHAS, et al., 2021).

2.5.5 Endoscopia no linfoma alimentar felino

A endoscopia é um método diagnóstico que apresenta as vantagens de ser um procedimento relativamente rápido, eficiente para avaliar a mucosa de TGI, bom custo-benefício, menos invasivo quando comparado à celiotomia exploratória, rápida recuperação e o tratamento pode ser iniciado imediatamente após o procedimento com baixa probabilidade de deiscência de ferida cirúrgica, sendo o método de melhor escolha quando o animal estiver muito debilitado (NOGUEIRA; MELO, 2020; MARSILIO, 2021).

A biópsia intestinal para obtenção de material histológico é necessária para diagnóstico de LA, principalmente quando a citologia não é elucidativa, e a endoscopia é uma ferramenta para tanto (GROVER, 2005; WILLARD, 2012). Além disso, a observação das lesões ao longo da mucosa gástrica ajuda a direcionar a região que precisa ser coletada (MARSILIO, 2021).

Os diferentes órgãos presentes no TGI vão requerer diferentes instrumentos e técnicas de amostragem apropriadas; por exemplo, a biópsia de mucosa de estômago, duodeno e cólon é melhor realizada por pinças próprias para biópsias, enquanto lesões localizadas (massas, úlceras, estenoses) são melhor avaliadas pela coleta de tecido normal e anormal imediatamente adjacente à região em análise (JERGENS et al., 2016).

Dependendo do equipamento utilizado com adaptação da técnica endoscópica utilizada (tamanho do tubo de inserção flexível), é possível atingir jejuno proximal e fazer biópsia dessa porção (BARRS; BEATTY, 2012b; MARSILIO, 2021). A partir da endoscopia é possível alcançar um diagnóstico precoce antes da detecção por meio da palpação abdominal e ultrassonografia, diminuindo a chance de metástase e aumentando a probabilidade de cura do animal (COSTA et al., 2017).

Contudo, a endoscopia possui valor limitado para diagnosticar LA em felinos. Isso se deve principalmente porque as amostras para biópsia obtidas pela técnica são de tamanho reduzido e superficial, ou seja, a coleta irá se limitar à camada mucosa, ocasionalmente submucosa, não conseguindo fazer o diagnóstico de lesões extramurais. Além disso, não é possível avaliar de maneira precisa jejuno (porção média e distal) e íleo, principais regiões para o surgimento do linfoma; por conseguinte, a endoscopia não é adequada para diferenciar DII e LABG (COSTA et al., 2017; NOGUEIRA; MELO, 2020; MARSILIO, 2021).

Sendo assim, muitas vezes é necessário que, junto à endoscopia gastroduodenal, seja realizada colonoscopia para garantir uma avaliação mais precisa (NOGUEIRA; MELO, 2020). A endoscopia também não permite que sejam coletadas amostras fora do TGI, como fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos por exemplo (MATIZ, 2016; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Na maioria dos casos, os animais com LABG apresentam lesões em mucosa do TGI, por isso, a biópsia endoscópica pode ser uma alternativa diagnóstica (GROVER, 2005; WILSON, 2008). Recomenda-se que se colete no mínimo seis fragmentos de biópsia de qualidade adequada da mucosa de estômago e duodeno e três a cinco de íleo para obter um resultado de confiança (WILLARD, 2012; JERGENS et al., 2016; MARSILIO, 2021). Caso sejam coletadas somente amostras gástricas, o resultado obtido pode ser equivocado, tendo em vista que o LABG tende a afetar o intestino delgado. Além disso, a experiência de quem realiza o exame tem efeito direto na qualidade do resultado gerado (BARRS; BEATTY, 2012b).

Amostras endoscópicas adequadas devem conter a espessura da mucosa e ter largura suficiente para abranger pelo menos três a quatro vilosidades intactas e preferencialmente contíguas. Fragmentos incluindo a camada submucosa são de maior qualidade. Essas amostras são frágeis e pequenas, sujeitas a artefatos de manuseio, montagem e processamento. Sendo assim, é necessário manuseio cuidadoso e destino imediato ao tratamento escolhido (histologia, imunohistoquímica, entre outros) para obter um resultado melhor (JERGENS et al., 2016).

Como o LAAG tem a tendência de afetar todas as camadas intestinais, a biópsia endoscópica não é adequada para sua avaliação quando a citologia também traz resultados indefinidos (GROVER, 2005; BARRS; BEATTY, 2012b). Logo, há a necessidade de realização de biópsia por laparotomia exploratória.

2.5.6 Laparoscopia e laparotomia no linfoma alimentar felino

A laparoscopia é uma medida diagnóstica minimamente invasiva para a avaliação da cavidade abdominal por meio de trocartes e uma câmera de vídeo. Além disso, também é possível fazer coleta de amostras para histopatologia de fígado, pâncreas e órgãos do TGI, assim como realização de alguns procedimentos cirúrgicos, servindo como uma alternativa à laparotomia em animais clinicamente não estáveis, com tempo de recuperação mais curto (WEBB, 2008; GIEGER, 2011; PAULIN et al., 2018). As amostras para biópsia obtidas por essa técnica em LA felino geralmente são de espessura total e de local único, sendo o jejunum a principal estrutura escolhida (BARRS; BEATTY, 2012b).

Por meio da laparotomia exploratória (técnica cirúrgica para abertura do abdômen com o objetivo de visualização e avaliação das suas estruturas), é possível coletar amostras de espessura total/transmural para biópsia, possibilitando a visualização da infiltração neoplásica mesmo nas regiões mais profundas da parede intestinal (GROVER, 2005; BARRS; BEATTY, 2012b; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Vários motivos levam a escolha da biópsia cirúrgica pela biópsia endoscópica, tais como: análise histológica da infiltração neoplásica nas camadas intestinais ou gástricas auxiliando na diferenciação para DII, possibilidade de retirada de amostra dos linfonodos mesentéricos, fígado, pâncreas e porções do intestino que não são alcançadas com facilidade pela endoscopia (MATIZ, 2016; PAULIN et al. 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). A técnica, em geral, é considerada segura, sendo incomuns complicações pós-operatórias (PAULIN et al., 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020).

No estudo conduzido por Kleinschmidt et al. (2009) com o intuito de avaliar as vantagens diagnósticas das biópsias de espessura total por laparotomia em doenças inflamatórias e não inflamatórias crônicas do TGI em felinos, 23,3% (10/43) dos animais tiveram como diagnóstico o linfoma difuso; a idade média desses pacientes foi de 9,3 anos. Dentro da amostragem do estudo, foi possível observar a infiltração de células neoplásicas em submucosa e muscular. Jejuno e íleo foram os locais mais comuns em que o LA foi encontrado (6/10). Se em três gatos do estudo somente estômago, duodeno e/ou cólon fossem coletados (alcance da endoscopia), o diagnóstico seria erroneamente o de enterite linfocítico-plasmocitária, já que as células com alteração neoplásica foram encontradas no intestino delgado. Em outro felino, se amostras extraintestinais não fossem coletadas, perder-se-ia o diagnóstico de LA porque a infiltração neoplásica foi constatada apenas no tecido mesentérico.

Nos resultados diagnósticos do estudo de Lingard et al. (2010), também foi possível observar a importância da biópsia por laparotomia para o diagnóstico de LABG, já que a neoplasia foi encontrada também em sítios extraintestinais. Foi detectado LABG no estômago em 33% dos animais, no duodeno em 83%, no jejuno em 100%, no íleo em 93%, nos linfonodos mesentéricos em 59%, no fígado em 27%, no cólon em 20% e no pâncreas em 7%.

Contudo, as biópsias cirúrgicas também apresentam suas desvantagens: o processo de coleta é feito “as cegas”, ou seja, sem visualização da mucosa para localização das lesões, podendo não representar a doença; quando tomadas em forma de cunha as amostras podem apresentar a porção da mucosa pequena, danificada ou mesmo ausente; é necessário maior tempo de recuperação do animal e atraso na instituição da terapêutica pelo tempo de cicatrização; sua realização depende da estabilidade do paciente e necessita de tempos anestésicos mais longos; pode haver deiscência de sutura por conta da cicatrização tardia ou ineficiente secundária ao próprio LA, principalmente em pacientes hipoalbuminêmicos (WILSON, 2008; WILLARD, 2012; JERGENS et al., 2016; MARSILIO, 2021). A tabela abaixo (Tabela 2), traz uma comparação entre biópsias intestinais de espessura total e parcial para diagnóstico de LABG.

Tabela 2 – Laparotomia e laparoscopia *versus* endoscopia – comparação de biópsias intestinais de espessura total e parcial para o diagnóstico de linfoma alimentar de baixo grau em gatos

	Biópsias de espessura total		Biópsia de espessura parcial
	Laparotomia	Laparoscopia	Endoscopia
Camadas da parede intestinal amostradas	Mucosa, submucosa, muscular e serosa	Mucosa, submucosa, muscular e serosa	Mucosa e submucosa apenas
Avaliação de outros órgãos	Inspeção visual da superfície serosa do TGI e inspeção/biópsia de outros órgãos abdominais	Inspeção visual da superfície serosa do TGI e inspeção/biópsia de outros órgãos abdominais	Avaliação visual da superfície mucosa do TGI
Grau de invasão	Altíssimo, internação mais longa	Intermediário	Mais baixo, estadia hospitalar mais curta
Regiões gastrointestinais acessadas	Todo o TGI	Todas as regiões, com jejuno sendo o local mais biopsiado	Estômago, duodeno (gastroduodenoscopia), cólon e íleo (colonoscopia) Jejuno dificilmente é acessado
Requisitos para o momento da quimioterapia	Atraso (7 dias) necessário devido ao risco de deiscência intestinal durante a cicatrização pós-operatória		Não requer atraso
Habilidade do operador	Não é necessário treinamento avançado	Necessário treinamento avançado	Necessário treinamento avançado para acessar de forma confiável duodeno e íleo para obter amostras de boa qualidade. O diagnóstico pode não ser possível se as biópsias forem subótimas
Habilidade e interpretação do patologista	As biópsias de espessura total são mais propensas a serem orientadas no plano correto do que as biópsias endoscópicas, auxiliando na interpretação. Menos sujeito a artefatos		Biópsias de baixa qualidade dificultam a interpretação. Maior nível de experiência do patologista necessária para a interpretação correta de biópsias endoscópicas de baixa qualidade

Fonte: adaptado de Barrs; Beatty, (2012b).

Mesmo com amostras de boa qualidade, casos de LABG podem ser desafiadores para chegar ao diagnóstico. Em especial, a infiltração de células T no TGI é difícil de distinguir do linfoma linfocítico, já que as células mostram o mesmo fenótipo. O LA também pode apresentar composição mista de linfócito T e B, fazendo com que a biópsia de espessura total não ajude na diferenciação para DII. Além disso, essas duas doenças podem coexistir no mesmo paciente, aumentando o grau de complexidade da avaliação e tornando outras técnicas diagnósticas necessárias (WILLARD, 2012).

2.5.7 Histopatologia no linfoma alimentar em felinos

A avaliação histológica é essencial para o diagnóstico de LA em felinos, em especial no LABG (NOGUEIRA; MELO, 2020). O diagnóstico de linfoma de baixo grau é dificultado principalmente porque os infiltrados neoplásicos de pequenos linfócitos são muitas vezes morfológicamente indistinguíveis daqueles presentes no tecido linfoide ao longo do TGI de gatos saudáveis ou gatos com DII (BARRS; BEATTY, 2012b).

Pela histologia do LA, é obtido o grau de progressão da doença. Também se faz a classificação quanto a morfologia celular (linfocítica, linfoblástica, célula NK, imunoblástico, centroblástico, entre outras) (BARRS; BEATTY, 2012a; CHINO et al., 2013; MATIZ, 2016). Essa classificação citomorfológica é baseada na Classificação Atualizada de Kiel utilizada em cânceres humanos e extrapolada para medicina veterinária, auxiliando em determinar as características clínico-patológicas dos subtipos celulares de LA (CHINO et al., 2013).

No LABG, as lesões são caracterizadas por uma infiltração de linfócitos neoplásicos pequenos a intermediários que envolvem o epitélio e a lâmina própria das vilosidades intestinais com distribuição tecidual irregular. Alterações em submucosa e muscular também podem ser encontradas (RICHTER, 2003; PAULIN et al., 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). Pode haver agrupamento discreto de linfócitos entre as células epiteliais ou infiltração difusa nos vilos e criptas intestinais que caracterizam o epiteliotropismo observado em alguns casos (RICHTER, 2003; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Gatos mais velhos sem alterações patológicas possuem maior concentração de pequenos linfócitos na lâmina própria das criptas externas na base das vilosidades intestinais, mas não dentro das vilosidades propriamente ditas, sendo uma característica importante ao fazer o exame da amostra coletada. A quantidade de células alteradas dentro dos vilos varia de estrutura para estrutura, principalmente no início da doença (RICHTER, 2003).

Grupos de células linfoides (cinco ou mais) em aposição direta e localizadas entre células epiteliais e presença de células neoplásicas em linfonodos mesentéricos são sugestivas de linfoma. O LABG parece ter início na mucosa superficial e progride lentamente até envolver toda mucosa e submucosa, podendo avançar em um padrão perivascular para a camada muscular e progredindo ou não para infiltração transmural. Para o diagnóstico definitivo de LABG podem ser necessárias outras técnicas aliadas à histologia (RICHTER, 2003; BARRS; BEATTY, 2012b).

Quanto ao LAGI e LAAG, o diagnóstico geralmente se alcança por meio da citologia, fazendo com que não se progrida para avaliação histológica (BARRS; BEATTY, 2012a). Essas formas de LA, normalmente, são caracterizadas por uma proporção maior de células linfoblásticas médias a grandes e uma tendência maior a disseminação transmural nas camadas do TGI (RUSSEL et al., 2012). Essas células podem ter tamanho nuclear intermediário podendo ou não ser clivado, cromatina dispersa, nucléolos indistintos e citoplasma mínimo (POHLMAN et al., 2009).

Em relação ao LGCG, ou neoplasia de leucócitos globosos, que é classificado como de alto grau e desenvolve infiltração transmural, as células apresentam características morfológicas distintas das demais formas do LA. Os linfócitos vão apresentar múltiplos grânulos azurófilos intracitoplasmáticos que variam em quantidade e tamanho. Além disso, também podem mostrar grandes núcleos redondos e ovoides, cromatina finamente pontilhada, único nucléolo basofílico proeminente e citoplasma abundante (KRICK et al., 2008; COSTA et al, 2017).

2.5.8 Imunohistoquímica no linfoma alimentar felino

A imunohistoquímica (IHQ) é uma ferramenta para determinar o imunofenótipo no LA felino, ou seja, determinar quais tipos de linfócitos, T e/ou B, estarão compondo a doença (RICHTER, 2003; MASON; PITTAWAY, 2022). Essa técnica utiliza anticorpos (AC) marcados que se ligam a receptores de membrana específicos nos linfócitos (reação de antígeno-anticorpo) em tecido fixado em formalina. Assim, AC primários vão se ligar a antígenos (AG) de superfície celular que são chamados de *clusters* de diferenciação (CD).

Os AC anti-CD3 reconhecem células T por conta desse receptor de membrana CD3 presente em sua estrutura. Para linfócitos B são utilizados anti-CD79, CD21, CD45 e BLA36 (PAULIN et al. 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). Os marcadores mais utilizados são CD3 para linfócitos T e CD79 para linfócitos B (MASON; PITTAWAY, 2022).

Segundo Barrs; Beatty (2012a), 90% dos LABG e dos LGCG têm imunofenótipo de células T, enquanto LAGI/A são de origem variável de T ou B. Essa técnica é de grande importância para a diferenciação entre LABG e DII, já que, na maioria das vezes, a população de células T ou B no linfoma são monoclonais (GIEGER, 2011; BARRS; BEATTY, 2012b; PAULIN et al., 2018; NOGUEIRA; MELO, 2020). Contudo, somente a presença de linfócitos T na imunohistoquímica não garante o diagnóstico de linfoma porque essas células fazem parte em grande quantidade da MALT e podem estar em maior número em casos de inflamação intestinal (MOORE et al., 2012; NOGUEIRA; MELO, 2020).

No estudo conduzido por Waly et al. (2005) com avaliação de trinta e dois felinos, houve prevalência de linfoma de linfócitos B. Em 47% dos casos houve marcação de CD79a para células B sem expressão de CD3, 25% dos casos tiveram representatividade para linfócitos T (CD3c e CD79aK) e 12,5% das amostras apresentaram resultado de população celular mista que expressavam tanto CD3 quanto CD79a.

No LGCG a expressão de CD3 é variável, já que essa forma do LA pode se originar de dois tipos celulares e a que responde a esse marcador é o linfócito T citotóxico (NOGUEIRA; MELO, 2020). O marcador CD57 pode ser usado para identificação de células NK (PAULIN et al., 2018). Outra possibilidade para marcação de casos suspeitos de LGCG é o CD18 (ROCCABIANCA et al., 2006).

2.5.9 Citometria de fluxo no linfoma alimentar felino

A citometria de fluxo também pode ser uma ferramenta para determinar o imunofenótipo do LA. A técnica utiliza o mesmo princípio da imunohistoquímica ao usar AC para marcar diferentes tipos de linfócitos que foram separados por suas características de dispersão luminosa, tendo a capacidade de confirmar que todas células da amostra avaliada expressam o mesmo fenótipo ou não (NOGUEIRA; MELO, 2020; MASON; PITTAWAY, 2022). Esse método pode utilizar amostras obtidas por aspiração de agulha fina, ou seja, em lesões que podem ser mais facilmente coletadas, mas precisa ser realizado em laboratórios com estrutura específica e os AC próprios para felinos ainda são limitados (MASON; PITTAWAY, 2022).

2.5.10 Teste de clonalidade celular no linfoma alimentar felino

O teste de clonalidade consiste na amplificação por PCR de genes receptores de anticorpos. Essa técnica é utilizada principalmente quando as anteriores não foram suficientes para chegar ao diagnóstico final. Os linfócitos têm diferentes arranjos em seus receptores de membrana o que os permite se ligarem a praticamente quaisquer antígenos. Sendo assim, como o LA se origina de uma única célula, as demais células que compõem a população neoplásica devem ter a mesma constituição de receptor, ou seja, uma população clonal (MASON; PITTAWAY, 2022).

Essa é a base para a amplificação de DNA por meio de PCR, tendo uma sensibilidade de até 70% e especificidade de até 90% de acordo com o tipo de linfoma (MASON; PITTAWAY, 2022). Para linfócitos T, pode-se utilizar para avaliação por PCR a junção V-J do receptor gama (TCRG), já para células B, pode-se utilizar regiões variáveis da cadeia pesada de imunoglobulina (IgH). O resultado da amplificação é submetido à eletroforese em gel e a clonalidade da amostra é determinada pela quantidade e tamanho bandas geradas. A PCR tem grande valor para diferenciação entre LABG e DII (BARRS; BEATTY, 2012b).

Em algumas patologias infecciosas do TGI, também pode haver população celular clonal, o que serve como diagnóstico diferencial para LA. Além disso, essa técnica deve ser sempre associada a citologia/histopatologia para minimizar a chance de resultados não precisos, principalmente no LABG (BEATTY, 2012b; MASON; PITTAWAY, 2022), entretanto, seu uso é limitado no Brasil (MATIZ, 2016).

2.5.11 Diagnóstico diferencial em linfoma alimentar felino

Para um diagnóstico preciso, é necessário descartar doenças com sinais clínicos semelhantes ao LA em felinos, já que essa neoplasia não possui sinais patognomônicos. Em gatos com massas intestinais murais, neoplasias epiteliais e mastocitomas são diferenciais (BARRS; BEATTY, 2012a; PAULIN et al., 2018). Em contraste com LA, o adenocarcinoma é comumente assimétrico ou excêntrico, tem ecogenicidade heterogênea e raramente afeta linfonodos mesentéricos (GROVER, 2005).

Quando o animal apresentar diarreia sanguinolenta é importante realizar exame de fezes, principalmente quando associado a um leucograma inflamatório, para detecção de bactérias enteropatogênicas (por exemplo *Salmonella* spp., *Clostridium* spp., *Campylobacter* spp.) (BARRS; BEATTY, 2012a). Infecções crônicas por *Mycobacteria* spp., *Helicobacter* spp.,

Giardia spp., *Histoplasma* spp., *Toxoplasma* spp., entre outros, podem mostrar uma manifestação clínica semelhante ao linfoma (WILSON, 2008).

É necessário realizar teste de sorologia de FIV e FeLV para que, se o animal for positivo, seja possível iniciar a terapia de suporte e determinar se uma dessas retrovíroses pode ter sido a origem do LA (WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a). Gatos FeLV-positivos devem ser submetidos à radiografia torácica para eliminar a presença de linfoma mediastino concomitante (GIEGER, 2011).

A dosagem hormonal de T4 é importante para descartar hipertireoidismo; a avaliação clínica do paciente, exames sanguíneos e urinálise auxiliam a excluir a doença renal crônica. O teste de dosagem da fPLI e da Imunorreatividade Semelhante à Tripsina Sérica felina (fTLI) serve para detectar pancreatite e/ou insuficiência pancreática (WILSON, 2008).

Em se tratando principalmente em LABG, deve haver diferenciação de outras doenças do TGI, como enteropatia responsiva a alimentos (ERA) e DII. Para ERA, é possível instituir testes dietéticos que ajudem a eliminar a doença utilizando alimentação com nova proteína, carboidrato único e/ou dieta de proteína hidrolisada (BARRS; BEATTY, 2012a; PAULIN et al., 2018).

Contudo, DII é um dos principais desafios de diagnóstico diferencial para LABG, já que achados clínicos e de diagnóstico podem se sobrepor (PAULIN et al., 2018). Ambas as doenças desencadeiam enteropatia crônica felina (ECF) que é um dos principais distúrbios do TGI em gatos idosos (MARSILIO, 2021). Exame físico, ultrassonografia, avaliação macroscópica (endoscopia ou laparotomia exploratória) e avaliação de amostras coletadas por meio de endoscopia, demonstram capacidade limitada na diferenciação entre essas duas patologias (KIUPEL et al., 2011; COSTA et al., 2017).

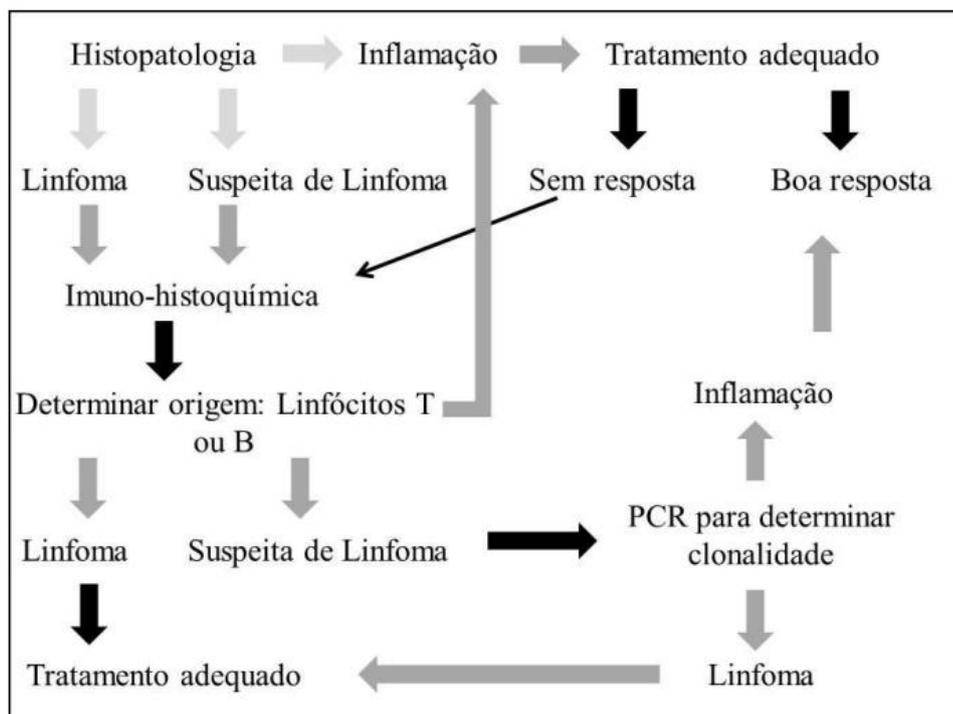
Difícilmente se consegue excluir DII dos casos suspeitos de LABG pelo histomorfologia celular. A MALT é povoada principalmente por linfócitos T normais e em ambas as doenças, há proliferação de linfócitos a partir desse tecido linfoide intestinal (KIUPEL et al., 2011). O diagnóstico se complica ainda mais quando levamos em conta que DII pode ser um precursor para LABG (BARRS; BEATTY, 2012a; MATIZ, 2016; MARSILIO, 2021). A idade média de acometimento em felinos de DII é de oito anos, enquanto para LABG é de doze anos e meio, no entanto, as faixas etárias se sobrepõem, não sendo possível usar esse dado como fator de diferenciação com confiança (MARSILIO, 2021).

Histologicamente, a DII é caracterizada como a enterite linfocítico-plasmocitária. A inflamação é encontrada na camada mucosa e às vezes se estende até o epitélio, mostrando linfócitos e plasmócitos bem diferenciados. Além disso, quando submetido a ampliação por

PCR, essa patologia irá apresentar uma população policlonal (MARSILIO, 2021). A camada intestinal submucosa geralmente não é afetada por DII, sendo essa uma característica do LABG (COSTA et al., 2017; MARSILIO, 2021).

Kiupel et al. (2011) desenvolveu um algoritmo para auxiliar na diferenciação passo a passo entre LABG e DII (Figura 2). Nessa perspectiva, os autores propõem uma combinação entre a avaliação histológica de amostras de biópsias de intestino delgado com a análise de clonalidade por PCR, levando a uma diferenciação mais precisa da população celular avaliada. A proposta do trabalho é, em casos de felinos idosos com sinais crônicos do TGI como diarreia, realizar a seguinte linha diagnóstica: exame histológico, imunofenotipagem (geralmente por IHQ) e PCR, interpretando seus resultados dentro do contexto do quadro do paciente em questão.

Figura 2 – Algoritmo para diferenciação entre linfoma intestinal de baixo grau e doença inflamatória intestinal em felinos domésticos



Por meio desse algoritmo, sugere-se um passo a passo para chegar a um diagnóstico diferencial mais assertivo para linfoma alimentar de baixo grau em gatos, incluindo desde a avaliação histológica de amostras de biópsia de intestino delgado até o teste de clonalidade por PCR. **Fonte:** adaptado de Kiupel et al., (2011).

2.6 Estadiamento do linfoma alimentar felino

Após a obtenção do diagnóstico definitivo do LA felino, é necessário realizar o estadiamento do paciente que consiste na determinação da extensão da doença da sua localidade

de origem e a presença ou não de metástases. O estadiamento deve ser feito, idealmente, antes de se instituir o protocolo terapêutico para evitar resultados falso-negativos. Esse processo deve incluir toda a análise do paciente e isso irá ajudar a estabelecer o tratamento correto para cada paciente, assim como auxiliar a determinar o prognóstico esperado (MASON; PITTAWAY, 2022).

Testes adicionais, como aspirado de medula óssea, que pode indicar disseminação da doença neoplásica, podem ser necessários para definir o estadiamento em alguns animais (WILSON, 2008). Abaixo, segue-se a Tabela 3 que propõe os graus de estadiamento para o linfoma felino de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Tabela 3 – Estadiamento clínico dos diferentes tipos de linfoma em gatos

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

Fonte: Costa et al., (2017).

2.7 Tratamento do linfoma alimentar felino

2.7.1 Quimioterapia no linfoma alimentar felino

O tratamento de escolha para o LA felino é a quimioterapia (COSTA et al., 2017; PAULIN et al., 2018). Em geral, os gatos são tolerantes aos efeitos colaterais dessa modalidade terapêutica (RICHTER, 2003; COSTA et al., 2017). É importante ressaltar que o uso de terapia

imunossupressora, como o uso de corticoides, antes do diagnóstico e instituição da terapia quimioterápica pode influenciar negativamente na resposta do animal aos fármacos, já que existe a possibilidade de desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos escolhidos (WILSON, 2008; COSTA et al., 2017).

O tratamento por quimioterapia para linfoma felino se divide em quatro etapas: indução da remissão, intensificação, manutenção e resgate. O sucesso da terapia se alcança quando há indução da remissão completa da neoplasia, seguindo a partir daí para a manutenção. Caso haja remissão parcial, é realizado uma intensificação da terapia antes da manutenção. Os protocolos de regates são instaurados quando ocorre recidiva da doença (COSTA et al., 2017).

A resposta total ao tratamento (desaparecimento dos sinais clínicos e das evidências da neoplasia) é nomeada como remissão completa (RC). A remissão parcial (RP) é quando há redução de 50% da evidência clínica da neoplasia, enquanto na remissão nula (RN) é quando há menos de 50% da redução dos sinais ou nenhuma resposta. Sendo assim, os animais devem ser sempre acompanhados para verificação da progressão do tratamento. A taxa de remissão completa para linfoma em geral em felinos é de 65% a 79% (COSTA et al., 2017).

A escolha do protocolo quimioterápico deve ser baseada no grau histológico, nas características do paciente e dos seus tutores. De forma geral, LABG apresenta melhor resposta ao tratamento do que LAAG, apresentando taxa de RC, período livre da doença e sobrevida maiores (MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017).

2.7.1.1 Tratamento quimioterápico para LABG em felinos

Nessa forma do LA, normalmente se utiliza medicação por via oral com agente quimioterápico único. Um protocolo amplamente utilizado para LABG em felinos consiste na associação de clorambucil e prednisolona (WILSON, 2008; MATIZ, 2016; NOGUEIRA; MELO, 2020; CANAVARI; FILHO, 2021).

As doses recomendadas para clorambucil são 2 mg/gato por via oral (VO) a cada 48 horas ou 72 horas e prednisolona 2 mg/kg por VO a cada 24 horas. Outra alternativa é aplicação de bolus de clorambucil a cada duas semanas na dose de 20 mg/m² por VO. O protocolo se estende até a RC da doença. A prednisolona deve ser reduzida gradualmente ao longo do tratamento (MATIZ, 2016; NOGUEIRA; MELO, 2020; FERREIRA; NARDI, 2021). Há outras dosagens presentes na literatura para clorambucil (Tabela 4), como 45 mg/m² a cada três semanas (NOGUEIRA; MELO, 2020).

Tabela 4 – Protocolo terapêutico baseado em clorambucil associado a prednisolona para linfoma alimentar de baixo grau em gatos

Dose de clorambucil (VO)	Dose de prednisolona (VO)	Taxa de resposta	Duração média da resposta (meses)	Média de tempo de sobrevivência (meses)
2 mg/48-72h	5 ou 10 mg/gato/dia	56% de RC 39% de RP	30 meses se RC 14 meses se RP	Não tabelado
15 mg/m ² a cada 24h por 4 dias a cada 3 semanas	3 mg/kg/24h seguido por 1-2 mg/kg quando a remissão é alcançada	69-76% de RC	16-19 meses	19-23 meses se RC 4 meses se RP
20 mg/m ² a cada 2 semanas	Variável	96% RC	26 meses	Não tabelado

Fonte: adaptado de Gieger, (2011).

Como efeito colateral, o clorambucil pode causar mielossupressão reversível quando aplicado em doses mais elevadas a que recomendada, além disso, também pode ser tóxico para outros órgãos linfoides. O uso desse medicamento pode levar ao aparecimento de anorexia, vômito e diarreia. A utilização muito prolongada pode resultar em alteração de material genético de células saudáveis, o que, por sua vez, pode ocasionar o aparecimento de outras neoplasias. Há também evidências de efeitos como hepatotoxicidade, convulsões, infertilidade, entre outros (FERREIRA; NARDI, 2021). Uma queda nas contagens de neutrófilos ou plaquetas abaixo dos níveis de referência seguida de recuperação, indica uma necessidade de diminuição da dosagem do quimioterápico, mas não a descontinuidade do tratamento (WILSON, 2008).

O tempo médio de sobrevivência (TMS) para gatos que respondem ao tratamento com clorambucil associado a prednisolona é de um ano e meio a dois anos (WILLARD, 2012; MASON; PITTAWAY, 2022) e a taxa média de RC de 56-96%. Quando atingem a RC, o TMS melhora para, em média, um ano e sete meses a dois anos e dois meses; esses dados podem variar de acordo com o protocolo escolhido (MASON; PITTAWAY, 2022).

Em caso de recidiva dos sinais clínicos da doença, institui-se a terapia de resgate. A primeira escolha é a reintrodução com clorambucil mais prednisolona (NOGUEIRA; MELO, 2020). Também pode ser feita com ciclofosfamida (200 mg/m², VO, dividido em dois a três dias a cada duas a três semanas), vincristina (0,5 a 0,7 mg/m² por via intravenosa (IV) semanalmente), doxorrubicina (25 mg/m² ou 1 mg/kg, IV, a cada três semanas) ou uma

combinação de prednisolona, ciclofosfamida e vincristina no protocolo denominado de COP (também utilizado para tratamento do LAAG) (Tabela 5) (WILSON, 2008; MATIZ, 2016).

Tabela 5 – Protocolo terapêutico de resgate baseado na combinação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (COP) para linfoma alimentar de baixo grau em gatos

Dia	Prednisolona 2 mg/kg/VO	Ciclofosfamida 300 mg/m²/VO ou IV (a dose total pode ser dividida em 2 a 3 dias por VO)	Vincristina 0,75 mg/m²/IV
Indução			
1°	X	X	X
2°	X		X
3°	X		X
4°	X	X	X

Manutenção

Vincristina e ciclofosfamida continuam a cada 3 meses depois da quarta semana indefinidamente. A prednisolona deverá ser continuada com a mesma dosagem durante, pelo menos, o tempo com tratamento com vincristina e ciclofosfamida.

Fonte: Matiz, (2016).

Como resgate, é possível também utilizar a combinação de COP mais L-asparaginase e doxorubicina (PAULIN et al., 2018). Há também do uso do quimioterápico lomustina em dose de 40 a 60 mg/m²/VO a cada quatro a seis semanas como alternativa de tratamento ou protocolo de resgate para LABG. Esse fármaco tem boa resposta em LA, podendo ser utilizado por um a quatro anos sem grandes efeitos adversos e vem sendo usado bastante na terapia de resgate (COSTA et al., 2017; NOGUEIRA; MELO, 2020). Esse fármaco apresenta efeitos colaterais como: mielossupressão, vômito, anorexia, diarreia, toxicidade para fígado e rins (CANAVARI; FILHO, 2021)

No estudo conduzido por Stein et al. (2010), vinte e oito animais foram diagnosticados com LABG e receberam protocolo terapêutico com clorambucil e prednisolona. Todos os animais receberam 20 mg/m² por VO uma vez a cada duas semanas, enquanto a dose do glicocorticoide variou conforme o clínico responsável julgou necessário. A taxa de resposta clínica geral foi de 96%; a duração média de remissão foi de 786 dias; sete gatos apresentaram recidiva, recebendo ciclofosfamida e glicocorticoide e alcançando uma taxa de resposta de 100%; quatro gatos foram diagnosticados com uma segunda neoplasia.

No relato de caso de Ortiz et al. (2019), a terapia instituída após estabelecimento do diagnóstico definitivo para LABG por biópsia intestinal em uma gata com sete anos de idade e positiva para FIV e FeLV, foi com lomustina 10 mg/gato/VO a cada quatro semanas e prednisona em 4 mg/kg/VO, SID por 1 semana; sequencialmente, utilizou-se 2 mg/kg/VO, SID, por mais 2 semanas de prednisona e, após esse período, a mesma dose a cada 48 horas até o final do protocolo com retirada gradual. A paciente apresentou hiporexia na primeira semana, fato que se normalizou na segunda semana com tratamento de suporte.

Após três semanas do início da terapia, foi possível identificar, por meio de ultrassonografia, redução significativa do espessamento da mucosa intestinal. Até a data de publicação do trabalho, o animal estava vivo e com TMS de sete meses.

Em um estudo com avaliação de vinte animais com LABG que foram tratados com ciclofosfamida por conta de recidiva após tratamento com clorambucil, 90% (19/20) alcançaram RC por uma duração de 239 dias. O tempo de sobrevivência global do estudo foi de 1065 dias. Houve poucos e reversíveis efeitos colaterais relacionados ao uso de ciclofosfomida, sendo uma boa primeira opção terapêutica para terapia de resgate em felinos (KIM et al., 2021).

O monitoramento do paciente (exames laboratoriais e exame físico) deve ser realizado a cada duas semanas no primeiro mês de tratamento e, posteriormente, a cada quatro a seis semanas conforme necessidade clínica do paciente (FERREIRA; NARDI, 2021). Pode levar até três ou quatro sessões quimioterápicas para haver efeitos completos. Os animais que não respondem dentro desse período devem passar por uma reavaliação de protocolo e, possivelmente, instituir terapia mais agressiva (WILSON, 2008).

2.7.1.2 Tratamento quimioterápico para LAAG em felinos

Quando se trata da terapia quimioterápica, a forma de LAAG recebe um protocolo mais agressivo quando comparado ao LABG e, geralmente, multiagente quimioterápico. O protocolo mais utilizado é a combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona chamado de CHOP (MATIZ, 2016; MASON; PITTAWAY, 2022), sendo instituído nas primeiras nove semanas de tratamento e, posteriormente, a cada duas semanas até fechar vinte e cinco semanas (Tabela 6) (WILSON, 2008; MATIZ, 2016).

Tabela 6 – Protocolo terapêutico baseado na combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) para linfoma alimentar de alto grau em gatos

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

A partir da quarta semana a prednisolona se administra a cada dois dias até acabar o protocolo. **Fonte: adaptado de Matiz, (2016).

O TMS para felinos submetidos ao protocolo CHOP é de quatro a seis meses, enquanto a taxa média de RC é de 11 a 54% (WILSON, 2008). Os principais sinais adversos da terapia com CHOP são: imunossupressão por toxicidade na medula óssea e gastrointestinais (vômito, diarreia, hiporexia). Às vezes pode ocorrer perda de pelo e bigode. Os neutrófilos e plaquetas tendem a ser mais afetados devido ao menor tempo de sobrevivência dessas células. Sendo assim, antes de cada sessão de tratamento, é necessário coletar sangue para hemograma e, se a concentração de neutrófilos estiver abaixo de 2000 células/μL e/ou a de plaquetas menor do que 75000/μL não é indicado fazer a administração do quimioterápico; passada uma semana, refaz-se o exame e se avalia a realização da sessão quimioterápica (MATIZ, 2016).

A doxorubicina não é cardiotoxicidade para felinos como é para cães. São necessárias doses acumulativas de 180 a 240 mg/m² para haver dano no miocárdio. Contudo, a doxorubicina é nefrotóxica, por isso, deve haver acompanhamento renal como urinálise e dosagem de creatinina (creatinina antes de cada tratamento quimioterápico e creatinina mais urinálise antes da utilização de doxorubicina), principalmente em animais que já possuem patologias renais, e também pode levar à cistite hemorrágica (MATIZ, 2016; COSTA et al., 2017).

Além disso, tanto a doxorubicina quanto a vincristina causam irritação tecidual severa que pode culminar em necrose e amputação de membro se forem administradas de forma errada e ocorrer extravasamento do vaso sanguíneo para o tecido subcutâneo (WILSON, 2008; MATIZ, 2016). Uma veia que foi cateterizada deve ficar sem uso por pelo menos 48 horas (WILSON, 2008). Uma alternativa em pacientes renais para a doxorubicina é a mitoxantrona, uma antraciclina sintética que tem menor toxicidade renal e cardíaca (COSTA et al., 2017). A dose da mitoxantrona em felinos é de 6,5 mg/m² a cada três semanas ou 5 a 6,5 mg/m² a cada três a quatro semanas por via IV. Esse antineoplásico também pode ser usado para terapia de resgate com repetição da aplicação a cada três semanas (CANAVARI; FILHO, 2021).

O protocolo COP (Tabela 5) também pode ser usado em LAAG (MASON; PITTAWAY, 2022). Após a quarta semana de indução, a manutenção é feita a cada três semanas e se mantém por um ano ou até recidiva. A administração de ciclofosfamida é feita após um dia do uso de vincristina (FERREIRA; NARDI, 2021). Quando se usa COP, a doxorubicina não parece ser boa para terapia de resgate (BARRS; BEATTY, 2012b).

No estudo conduzido por Gouldin et al. (2015), avaliou a eficiência de terapia do protocolo CHOP em vinte gatos após passarem por cirurgia para o LA. O TMS global do estudo foi de 417 dias (intervalo de 12 a 2962 dias). O período médio livre da doença foi de 357 dias com seis gatos ainda considerados em remissão antes do óbito. Essa combinação (procedimento cirúrgico associado a CHOP) aparentou ter bom resultado na sobrevivência dos animais.

Outro protocolo que pode ser utilizado é o desenvolvido pela Universidade de Wisconsin-Madison (Tabela 7). Ele inclui uma diversidade de fármacos e, se o animal estiver em RC no final da 9ª semana, o protocolo segue na 11ª semana (semanadas alternadas). Caso o animal não esteja em RC na 9ª semana, deve-se estabelecer um protocolo de resgate. Se o animal alcançar a 25ª semana em RC, o tratamento tem prosseguimento a cada três semanas, seguindo a mesma sequência de fármacos utilizados no início da terapia entre a 11ª e a 25ª, até a 51ª semana. Chegando a 51ª com RC, o tratamento segue com intervalo de quatro semanas (COSTA et al., 2017).

Tabela 7 – Protocolo terapêutico Winsconsin-Madison para linfoma alimentar de alto grau em gatos

Fármacos e dosagens	SEMANAS																
	1	2	3	4	6	7	8	9	11	13	15	17	19	21	23	25	
Vincristina (0,5-0,7 mg/m ² IV)																	
L-asparaginase (400 UI/kg IM)	X																
Prednisona (2 mg/kg/VO 1x/dia)																	
Ciclofosfamida (200 mg/m ² IV)																	
Prednisona (2 mg/kg/VO 1x/dia)		X															
Vincristina**																	
Prednisona (1 mg/kg/VO 1x/dia)			X														
Doxorrubicina (25 mg/m ² /IV)																	
Prednisona (1 mg/kg/VO 1x/dia)***				X													
Vincristina**					X												
Ciclofosfamida**						X											
Vincristina**							X										
Doxorrubicina**								X									
Vincristina**									X								
Clorambucil (1,4 mg/kg/VO)										X							
Vincristina**											X						
Metotrexato (0,5-0,8 mg/kg/IV)												X					
Vincristina**													X				
Clorambucil**														X			
Vincristina**															X		
Doxorrubicina**																	X

Seguir a mesma dose já citada anteriormente. *A prednisona continua a ser administrada durante todo o protocolo na mesma dosagem e frequência. **Fonte:** Costa et al., (2017).

A L-asparaginase, que é uma enzima, deve ser administrada por via intramuscular (IM), pois dessa forma há redução do risco de anafilaxia que geralmente ocorre se for administrada por via IV. Além disso, o uso desse fármaco também pode levar à anorexia, náusea e vômito. O ideal é que se administre esse fármaco 48 horas após a vincristina para evitar toxicidade digestiva grave e mielossupressão (COSTA et al., 2017; CANAVARI; FILHO, 2021). O metotrexato apresenta toxicidade gastrointestinal e medular semelhante a maioria dos quimioterápicos (WILSON, 2008).

No estudo de Collette et al. (2016), avaliou-se gatos com linfoma de intermediário-alto grau submetidos ao protocolo Wisconsin-Madison (utilizando L-asparaginase, vincristina ou vimblastina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona ou prednisolona). Para os cento e dezenove animais avaliados, o período sem progressão da doença foi de 56 dias (intervalo de 2 a 2019), enquanto o TMS foi de 97 dias (intervalo de 2 a 2019). Em 38% dos animais houve RC, 27% alcançaram a RP e 38% foram considerados não responsivos ao protocolo.

Dentro do grupo avaliado, vinte e oito animais (63,6%) foram diagnosticados com linfoma abdominal. Desses, dezenove (45%) alcançaram RC, sendo o tipo de linfoma que mais chegou ao estágio de RC entre as formas diagnosticadas; 71,4% dos felinos morreram como resultado da progressão da neoplasia.

Kwak et al. (2021) realizou um estudo em dezesseis gatos com LAGI/A utilizando dois tipos de protocolos quimioterápicos diferentes, COP em seis gatos e Wisconsin-Madison modificado (vincristina, ciclofosfamida, L-asparaginase, doxorrubicina e prednisolona) em dez gatos. Dos gatos que receberam Wisconsin-Madison modificado, 2/10 (20%) alcançaram RC, 4/10 (40%) chegaram a RP e 4/10 (40%) não responderam ao tratamento. A taxa global de remissão (RC+RP) foi de 60%, enquanto o TMS foi de 65 dias.

Já os gatos tratados com COP, a RC ocorreu em 3/6 animais (50%), a RC em 2/6 (33%) e 1/6 não respondeu ao tratamento. A taxa de remissão global foi de 83% e o TMS foi de 172 dias. Com base nos resultados, os autores concluíram que não houve diferença significativa entre os dois protocolos.

Terapias de agente único não demonstram ter grande valor para LAAG (MASON; PITTAWAY, 2022). A combinação de doxorrubicina com outros agentes quimioterápicos parece aumentar o TMS (RICHTER, 2003). A adição de L-asparaginase ao protocolo COP também demonstra influenciar positivamente a sobrevivência dos animais. Pode-se utilizar uma associação entre L-asparaginase, lomustina e prednisolona (BARRS; BEATTY, 2012b).

Assim como na terapia de LABG, os animais com LAGI/A precisam ser monitorados durante todo o tratamento. As terapias de resgate para LAAG não são bem definidas devido ao

curto TMS dos animais, geralmente de quarenta a cem dias (MATIZ, 2016). Em caso de recidiva, a reintrodução do protocolo de indução é considerada a medida mais eficaz. Para animais que não respondem a CHOP ou COP padrão, L-asparaginase, lomustina e doxorrubicina podem ser alternativas. A citarabina parece útil em pacientes com envolvimento de sistema nervoso central (MASON; PITTAWAY, 2022).

No estudo de Smallwood et al. (2021) avaliando a terapia de resgate utilizando lomustina, metotrexato e citarabina em treze gatos, seis (46%) apresentam resposta à quimioterapia (aqueles que receberam a combinação dos três fármacos), sendo que quatro atingiram RC. O TMS foi de 61 dias (intervalo de 16 a 721 dias).

2.7.1.3 Tratamento quimioterápico para LGCG em felinos

O tratamento de LGCG segue os mesmos protocolos utilizados em LAGI/A (BARRS; BEATTY, 2012b; MATIZ, 2016; MASON; PITTAWAY, 2022). Essa é a forma mais agressiva da doença e parece ser pouco responsiva à quimioterapia com TMS curto (BARRS; BEATTY, 2012b; AKIYOSHI et al., 2021).

O tratamento para essa forma de LA varia, incluindo a cirurgia, quimioterapia, (como protocolo CHOP, lomustina, nimustina), radioterapia. No entanto, a resposta em geral é baixa e o TMS é de 57 dias para animais tratados (AKIYOSHI et al, 2021).

No relato de caso de Akiyoshi et al. (2021), um gato foi diagnosticado com LGCG e submetido a ressecção cirúrgica com retirada de massa em região de jejuno. Após a cirurgia, o animal recebeu protocolo com nimustina, L-asparaginase e prednisolona. Transcorridos 410 dias de acompanhamento, o animal não apresentou recidiva mesmo com a interrupção das medicações.

2.7.1.4 Terapia de suporte no linfoma alimentar em felinos

No geral, os gatos toleram bem a quimioterapia, no entanto, terapia de suporte pode ser necessária para otimizar a qualidade de vida do animal durante o tratamento. Modificações na dieta devem ser consideradas, disponibilizando uma dieta de alta palatabilidade e digestibilidade. Para gatos anoréxicos, o suporte nutricional enteral com sondas esofágicas ou gástricas deve ser instituído. Estimulantes do apetite como ciproheptadina e mirtazapina também podem ser alternativas para esses animais (HAYES, 2006a; GIEGER, 2011; BARRS;

BEATTY, 2012b; NOGUEIRA; MELO, 2020). Outra opção de orexígeno em felinos é a capromorelina (*capromorelin*) que, além de estimulação do apetite, também auxilia no ganho de peso nos animais, mas ainda não está disponível no Brasil (ZOLLERS et al., 2015). Os antieméticos, como a metoclopramida por exemplo, podem ser fornecidos em caso de náusea ou vômito e deve ser realizada a correção da desidratação, hipercalcemia e azotemia com fluidoterapia (HAYES, 2006a).

A suplementação parenteral de cobalamina deve ser realizada, principalmente se a concentração sérica não for mensurada (GIEGER, 2011; NOGUEIRA; MELO, 2020). Assim como também deve ser realizado a suplementação de folato com ácido fólico oral, caso o animal apresente baixos níveis desse composto (BARRS; BEATTY, 2012b). Quando há presença de ulceração gastrointestinal, deve-se adicionar ao tratamento inibidores de bomba de prótons, como omeprazol, ou antagonistas H₂, como cimetidina ou famotidina, e protetores de mucosa, como o sucralfato. Probióticos e prebióticos também devem ser considerados no tratamento (BARRS; BEATTY, 2012b). A analgesia deve ser um ponto importante na terapia de suporte (HAYES, 2006a).

2.7.2 Radioterapia no linfoma alimentar em felinos

A radioterapia é utilizada com sucesso em linfomas localizados, como nasal e espinhal (GIEGER, 2011). Para o LA, ainda há poucos estudos da relevância dessa técnica no tratamento, necessitando de mais investigação (BARRS; BEATTY, 2012b). Um estudo avaliando uma combinação da quimioterapia com a radioterapia mostrou remissão por pelo menos 266 dias após o início do tratamento em cinco dos onze animais avaliados (WILLIAMS et al., 2010).

Outro estudo avaliou a irradiação como terapia de resgate em onze felinos com LA. A resposta ao tratamento foi observada em dez dos onze animais com TMS de 214 dias a partir da administração da radiação. Os efeitos colaterais da radiação não foram observados, com exceção de um animal que mostrou perda de apetite (PARSHLEY et al., 2011).

2.7.3 Cirurgia no linfoma alimentar em felinos

A cirurgia é indicada quando há obstrução parcial ou completa, intussuscepção ou perfuração do TGI, geralmente em casos de LAGI/A e LGCG. Como o LA é uma doença

sistêmica, a quimioterapia deve ser realizada em conjunto com a ressecção cirúrgica. No entanto, deve-se avaliar quando realizar o procedimento cirúrgico e estabelecer a quimioterapia para se evitar complicações no período pós-operatório, como atraso na cicatrização e deiscência de feridas (RICHTER, 2003; GROVER, 2005).

Segundo o estudo de Tidd et al. (2019), a ressecção cirúrgica em gatos com LA com massas intestinais é uma medida razoável, principalmente naqueles com grandes massas. De quarenta animais avaliados pelos autores, trinta e um estavam vivos no momento da remoção da sutura. Esses animais tiveram um TMS de 185 dias. A ressecção cirúrgica total em vinte gatos foi associada a maior sobrevida (370 dias).

2.8 Prognóstico do linfoma alimentar em felinos

A resposta inicial ao tratamento é um fator de prognóstico importante para felinos com linfoma alimentar, animais responsivos apresentam maior tempo de sobrevivência. O grau histológico também influencia no prognóstico, sendo que LABG tem melhor prognóstico e LAGI/A e LGCG têm pior prognóstico, além disso, o linfoma de baixo grau mostra maior período de sobrevivência, melhor resposta ao tratamento e maior tempo de remissão (BARRS; BEATTY, 2012b; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Em geral, animais que sobrevivem ao início da indução da quimioterapia e atingem remissão tem melhor prognóstico (RICHTER, 2003). Gatos que atingem RC tem melhor prognóstico do que aqueles que não alcançam. A hipoalbuminemia também parece ser um marcador de prognóstico ruim. Felinos positivos para retrovíroses ou clinicamente instáveis ao diagnóstico têm pior prognóstico (NOGUEIRA; MELO, 2020). Marcadores de proliferação, como a proteína Ki-67, são referidos como possíveis indicadores de prognóstico, mas ainda necessitam de mais estudos em relação ao seu uso em felinos (KIUPEL et al., 2011).

Animais clinicamente doentes durante o tratamento também apresentam mau prognóstico, apesar dessa característica não ser de grande valia, já que a maioria dos animais com LA se mostra debilitado. Gatos com piora do escore de condição corporal antes e durante a terapia têm prognóstico negativo (GROVER, 2005). É importante sempre deixar claro ao tutor o real prognóstico e chance de cura do paciente.

3 CONCLUSÃO

O linfoma alimentar é uma das doenças neoplásicas mais importantes na medicina felina de gatos idosos. Essa neoplasia deve ser considerada pelo clínico ao realizar o atendimento de animais com sinais gastrointestinais crônicos com média de idade entre dez a treze anos e com sorologia negativa para FIV e FeLV. Como os sinais do linfoma alimentar são inespecíficos, é importante que exames complementares sejam realizados para chegar ao diagnóstico definitivo. A biópsia cirúrgica é o padrão ouro para diagnosticar essa doença, principalmente para diferenciar a forma histológica de baixo grau da doença inflamatória intestinal.

O tratamento para essa doença neoplásica é a quimioterapia. O protocolo quimioterápico deve ser escolhido de acordo com o grau do linfoma alimentar e o estado clínico do gato. A terapia de suporte é fundamental para garantir qualidade de vida do paciente. O prognóstico do linfoma alimentar em felinos irá variar de acordo com a forma da doença, a resposta do animal ao tratamento e o estado clínico do paciente. O linfoma de baixo grau apresenta prognóstico melhor do que o de alto grau. É essencial que o tutor seja sempre informado da condição do seu gato e quais as reais chances de tratamento a cada caso em específico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIYOSHI, M. et al.; Presumptive precursor-targeted immune-mediated anemia concurrent with gastrointestinal lymphoma in a cat. **J. Vet. Med. Sci.** v. 82, n. 11, p. 1570-1576, ago. 2021.
- BALAN, M.; et al.; Marked paraneoplastic basophilia accompanying eosinophilia in a cat with alimentary T-cell lymphoma. **Journal OF Feline Medicine and Surgery Open Reports.** p. 1-6, ago. 2017.
- BARRS, V.; BEATTY, J.; Feline alimentary lymphoma – 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **JFMS Clinical Practice.** v. 14, p. 182-190, 2012a.
- BARRS, V.; BEATTY, J.; Feline alimentary lymphoma – 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. **JFMS Clinical Practice.** v. 14, p. 182-190, 2012b.
- BEATTY, J.; Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal.** v. 201, p. 174-180, 2014.
- BERTONE, E. R.; et al.; Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. **Am. J. Epidemiol.** v. 156, n. 3, 2002.
- BRIDGEFORD, E. C.; et al.; Gastric Helicobacter species as a cause of feline gastric lymphoma: a viable hypothesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology.** v. 123, p. 106-113, 2008.
- BURKE, K. F; et al.; Evaluation of fecal α -1 proteinase inhibitor concentrations in cats with idiopathic inflammatory bowel disease and cats with gastrointestinal neoplasia. **The Veterinary Journal.** v. 196, p. 189-196, 2013.
- CANAVARI, I. C.; FILHO, N. P. R.; Classificação dos quimioterápicos antineoplásicos. *In:* FERREIRA, M. G. P. A.; NARDI, A. B.; **Manual prático de quimioterapia antineoplásica em cães e gatos.** 1. ed. São Paulo. MedVet, 2021. cap. 2, p. 9-78.
- CALAZANS, S. G.; et al.; Linfomas. *In:* DALCK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos.** 2. ed. Rio de Janeiro. Roca, 2016. cap. 49, p. 930-954.
- CHINO, J.; et al.; Cytomorphological and immunological classification of feline lymphomas: clinicopathological features of 76 cases. **J. Vet. Med. Sci.** v. 75, n. 6, p. 701-707, 2013.
- COLLETTE, S. A.; et al.; Treatment of feline intermediate to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012). **Vet Comp Oncol.** v. 14, p. 136-146, ago. 2016.
- COSTA, F. V. A.; et al.; Linfoma e desordens mieloproliferativas em felinos. *In:* COSTA, F. V. A.; SOUZA, H. J. M.; CUNHA, S. C. S.; CORGOZINHO, K. B. **Oncologia felina.** 1. ed. Rio de Janeiro. L. F. Livros de veterinária, 2017. cap. 15, p. 315-356.

COUTO, C. G.; What is new on feline lymphoma?. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 3, p. 171-176, 2001.

COUTO, C. G.; Linfoma no cão e no gato. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2010. cap. 80. p. 1176-1188.

CRISTO, T. G.; et al.; Feline lymphoma and a high correlation with feline leukaemia virus infection in Brazil. **J. Comp. Path.** v. 166, p. 20-28, 2019.

ECONOMU, L.; et al.; Incidence and risk factors for feline lymphoma in UK primary-care practice. **Journal of Small Animal Practice**. v. 62, p. 97-106, 2021.

ESTABAN, D.; Linfoma alimentario felino: inmunofenotipo, quimioterapia y evolución de 9 casos clínicos. **Clin. Vet. Peq. Anim. - AVEPA**. v 28, n. 2, p. 109-114, 2008.

FERREIRA, M. G. P. A.; NARDI, A. B.; Protocolos quimioterápicos antineoplásicos. *In*: FERREIRA, M. G. P. A.; NARDI, A. B.; **Manual prático de quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo. MedVet, 2021. cap. 4, p. 91-159.

FIORETTI, M.; Il linfoma addominale felino. **AIVPA Journal – Italian journal of companion animal practice**. v. 3, 2014.

GERVÁSIO, M. L.; et. al; Influence of environmental tobacco smoke on the etiology of lymphoma in domestic cats. **PUBVET**. v. 15, n. 09, p. 1-7, 2021.

GIEGER, T.; Alimentary lymphoma in cats and dogs. **Vet Clin Small Anim**. v. 41, p. 419-432, fev. 2011.

GOULDIN, E. D.; et al.; Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 15, n. 2. P. 328-335, 2015.

GRIFFIN, S.; Feline abdominal ultrasonography: what's normal? What's abnormal? – The normal gastrointestinal tract. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 21, p. 1039-1046, 2019.

GROVER, S.; Gastrointestinal lymphoma in cats. **Compendium**. p. 741-751, out. 2005.

HAYES, A.; Feline lymphoma – 1. Principles of diagnosis and management. **In Practice**. v. 28, p. 516-524, out. 2006a.

HAYES, A.; Feline lymphoma – 2. Specific disease presentations. **In Practice**. v. 28, p. 5578-585, out. 2006b.

JERGENS, A. E.; et al.; Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. **The Veterinary Journal**. v. 214, p. 50-60, 14 abr. 2016.

KIM, C.; et al.; et al.; Cyclophosphamide rescue therapy for relapsed low-grade alimentary lymphoma after chlorambucil treatment in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 23, n. 10, 19 jan. 2021.

KIUPEL, M.; et al.; Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in felino small intestinal biopsy samples. **Veterinary Pathology**. v. 48, n. 1, p. 212-222, 2011.

KLEINSCHMIDT, S.; et al.; Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. **Journal of Medicine Surgery**. v. 12, p. 97-103, 2010.

KRICK, E. L.; et al.; Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 6, n. 2, p. 102-110, 2008.

KWAK, D. H.; et al.; A retrospective study of 16 cats with intermediate to high-grade alimentary lymphoma. **Korean J Vet Res**. v. 61, n. 1, p. 1-10, fev. 2021.

LEITE-FILHO, R. V.; et al.; Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Vet Comp Oncol**. v. 18, p. 224-230, 2020.

LINGARD, A. E.; et al.; Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 11, p. 692-700, maio. 2009.

LOUWERENS, M.; et al.; Feline lymphoma in the post-feline leucemia vírus era. **J Vet Intern Med**. v. 19, p. 329-335, 2005.

MARDELL, E.; Is there a link between tobacco smoke exposure and the development of alimentary lymphoma in cats?. **Vet Record**. v. 4. p. 411-413, 11 abr. 2020.

MARSILIO, S. Differentiating inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in cats: does it matter?. **Elsevier Inc**. v. 51, n. 1, p. 93-109, jan. 2021.

MARRINHAS, C.; et al.; Needle rinse cell blocks as na ancillary technique: diagnostic and clinical utility in gastrointestinal neoplasia. **Vet Clin Pathol**. p. 1-8, 29 ago. 2021.

MASON, S.; PITTAWAY, C.; Feline lymphoma: diagnosis, staging and clinical presentations. **In Practice**. p. 4-20, jan/fev. 2022.

MATIZ, O. R. S.; Linfoma alimentar. *In: Medicina felina essencial – guia prático*. 1. ed. Curitiba. Equalis, 2016. cap. 23. p. 137-144.

MOORE, P. F.; et al.; Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. **Veterinary Pathology**. v. 49, n. 4, p. 658-668, 2012.

NOGUEIRA, M. M.; MELO, M. M.; Linfoma alimentar linfocítico felino – uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**. v. 14, n. 3, p. 1-15, jul./set. 2020.

ORTIZ, B. C.; et al.; Linfoma alimentar linfocítico em um felino: terapia com lomustina e prednisona – relato de caso. **PUBVET**. v. 13, n. 6, p. 1-5, jun. 2019.

PARSHLEY, d. l.; et al.; Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: a retrospective study of 11 cats (2001-2008). **Journal os Feline Medicine and Surgery**. v. 13, p. 63-68, 2011.

PATTERSON, J. C.; et al.; The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. **J. Comp. Path.** v. 130, p. 220-222, 2004.

PAULIN, M. V.; et al.; Feline low-grade alimentary lymphoma: na emerging entity and a potencial animal model for human disease. **BMC Veterinary Research**. v. 14, n. 306, p. 2-19, 2018.

POHLMAN, L. M.; et al.; Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. **Vet Pathol**. v. 46, p. 259-268, 2009.

RICHTER, K. P.; Feline gastrointestinal lymphoma. **Vet Clin Small Anim**. v. 33, p. 1083-1098, 2003.

ROCCABIANCA, P.; et al.; Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8 phenotype. **Vet Pathol**. v. 43, p. 15-28, 2006.

RUAX, C. G.; et al.; Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. **J Vet Intern Med**. v. 19, p. 155-160, 2005.

RUSSEL, K. J.; et al.; Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it?. **Journal of Feline Medicine and Sugery**. v. 14, n. 12, p. 910-912, jun. 2012.

SATO, H; et al.; Analyses on anatomical and morphological classification of feline lymphoma. **J. Vet. Med. Sci**. v. 76, n. 6, p. 807-811, 10 fev. 2014.

SCHMIDT, R. B.; Lymphoma. *In*: NORSWORTHY, G. D. **The feline patient**. 5. ed. Hoboken, USA. John Wiley & Sons, Inc., 2018. cap. 132. p. 980-987.

SMALLWOOD, K. et al.; Lomustine, methotrexate and cytarabine chemotherapy as a rescue treatment for feline lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 23, n. 8, p. 722-729, 2021.

SMITH, V.; et al.; Hair nicotine concentration of cats with gastrointestinal lymphoma and unaffected control cases. **Veterinary Record**. p. 1-8, 2020.

STEIN, T. J; et al.; Treatment of feline gastrointestinal small-cel lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. **J Am Anim Hosp Assoc**. v. 46, n. 6, p. 413-417, 2010.

STEINER, J. M.; Why measure vitamin B12?. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings**. 2014. Disponível em:

<<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7054721&pid=12886&>>. Acesso em: 03 de abr. 2022.

STUTZER, B.; et al.; Incidence of persistent viraemia and latent feline leukemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 13, p. 81-87, 2011.

TAGAWA, M.; et al.; Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio in feline high-grade lymphomas. **Can Vet J**. v. 62, p. 1095-1103, out. 2021.

TANAKA, T.; et al.; Preliminary study of CT features of intermediate and high-grade alimentary lymphoma and adenocarcinoma in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. p. 1-7, ago. 2021.

TERRAGNI, R.; et al.; Is serum total LDH evaluation able to differentiate between alimentary lymphoma and inflammatory bowel disease in a real world clinical setting?. **Plos one**. p. 1-15, 17 mar. 2016.

TIDD, K. S.; et al; Outcomes in 40 cats with discrete intermediate or large-cell gastrointestinal lymphoma masses treated with surgical mass resection (2005-2015). **Veterinary Surgery**. v. 48, p. 1218-1228, 2019.

VALENCIANO, A. C.; et al.; Lymphoma. *In*: NORSWORTHY, G. D. **The feline patient**. 5. ed. Hoboken, USA. John Wiley & Sons, Inc., 2018. cap. 288. p. 2144-2149.

WALY, N. E.; et al.; Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. **J. Comp. Path.** v. 133, p. 253-260, 2005.

WEBB, C. B.; Feline laparoscopy for gastrointestinal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**. v. 23, n. 4, nov. 2008.

WILLARD, M.; Alimentary neoplasia in geriatric dogs and cats. **Vet Clin Small Anim**. v. 42, p. 693-706, 2012.

WILLIAMS, L. E.; et al.; Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma. **Veterinary, Radiology & Ultrasound**. v. 51, n. 6, p. 681-687, 2010.

WILSON, H. M.; Feline alimentary lymphoma: demystifying the enigma. **Elsevier Inc**. v. 23, n. 4, p. 177-184, nov. 2008.

WOLFESBERGER, B.; et al.; World health organisation classification of lymphoid tumours in veterinary and human medicine: a comparative evaluation of gastrointestinal lymphomas in 61 cats. **J. Comp. Path.** v. 159, p. 1-10, 2018.

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

ZWINGENBERGER, A. L.; et al.; Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. **J Vet Intern Med.** v. 24, p. 289-292, 2010.