



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Estudo dos tipos de linfomas em felinos domésticos (*Felis silvestris catus*) atendidos no Hospital de Pequenos Animais da Universidade de Brasília e suas alterações laboratoriais

Marianne Azevedo Teixeira

Orientadora: Prof. Dr. Giane Regina
Paludo

BRASÍLIA - DF

DEZEMBRO/2018



MARIANNE AZEVEDO TEIXEIRA

Estudo dos tipos de linfomas em felinos domésticos (*Felis silvestris catus*) atendidos no Hospital de Pequenos Animais da Universidade de Brasília e suas alterações laboratoriais

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Orientadora: Prof. Dr. Giane Regina Paludo

BRASÍLIA - DF

DEZEMBRO/2018

Ficha catalográfica

Teixeira, Marianne Azevedo

Estudo dos tipos de linfomas em felinos domésticos (*Felis silvestris catus*) atendidos no Hospital de Pequenos Animais da Universidade de Brasília e suas alterações laboratoriais / Marianne Azevedo Teixeira; orientação de Giane Regina Paludo. - Brasília, 2018.

Páginas 61p. : il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação - Universidade de Brasília / Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2018.

Cessão de direitos.

Nome do Autor: Marianne Azevedo Teixeira

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Estudo dos tipos de linfomas em felinos domésticos (*Felis silvestris catus*) atendidos no Hospital de Pequenos Animais da Universidade de Brasília e suas alterações laboratoriais.

Ano: 2018

É concedido à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Marianne Azevedo Teixeira

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: TEIXEIRA, Marianne Azevedo

Título: Estudo dos tipos de linfomas em felinos domésticos (*Felis silvestris catus*) atendidos no Hospital de Pequenos Animais da Universidade de Brasília e suas alterações laboratoriais.

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em 04/12/2018

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Giane Regina Paludo

Instituição: Universidade de Brasília.

Julgamento: _____ Assinatura: _____

M.V Msc. Filipe Tavares Carneiro

Instituição: União Pioneira de Integração Social (UPIS - DF).

Julgamento: _____ Assinatura: _____

M.V. Msc. Giovana Adorni Mazzotti

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa que chega ao fim. Uma etapa que por muitas vezes não acreditei que chegaria. Algumas pessoas passaram por minha vida durante este período e com toda a certeza, sem elas eu não teria chegado aqui. Gostaria de agradecer a minha família. Meus pais, Antônio e Marissol, que se dedicaram a vida inteira a minha educação. Muitas vezes abdicaram de vontades e bens para que eu tivesse as oportunidade que tive.

Ao meu avô, Izol, a quem eu também dedico este trabalho. Meu primeiro e reconhecidamente maior fã, que sempre esteve por trás dessa vontade de ser médica veterinária. Tudo começou com uma fazenda e uma vontade enorme de ter um cavalo azul, e você sem qualquer julgamento, apenas incentivou os meus mais diversos sonhos. Esse diploma é mais seu do que meu, no final das contas.

Agradeço ao meu melhor amigo, Estêvão. Você foi a pessoa que escutou meus choros e dramas e muitas vezes bateu firme para que eu não desistisse. O que seria de mim sem você?

Aos meus colegas de universidade, por onde passamos por tantas coisas. Passamos por apertos, por felicidades, por conquistas. Cada um de vocês que passou na minha vida teve um significado enorme. Foi com vocês que eu aprendi a não levar a vida tão a sério.

Aos meus queridos professores, em especial a minha orientadora professora Giane. Tenho um espaço no meu coração para cada professor que tive na vida, mas você vai ser sempre uma das mais especiais. Porque foi você que nunca desistiu de mim, e mesmo que eu desse mais trabalho que o normal, estive lá em todos os meus anos de graduação. Obrigada por sempre acreditar em mim, em disponibilizar seu ombro e por sempre me receber com um abraço.

Agradeço ainda a esta universidade. Não existe lugar no mundo igual você, UnB. Com seus corredores, suas festas, seus gramados. Cada pedaço seu é maravilhoso. Eu só espero que mais pessoas tenham a oportunidade de se apaixonar por você, como eu tive.

“What's your name,'Coraline asked the cat. 'Look, I'm Coraline. Okay?’

'Cats don't have names,' it said.

'No?' said Coraline.

'No,' said the cat. 'Now you people have names. That's because you don't know who you are. We know who we are, so we don't need names.’”

Neil Gaiman

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA	2
2.2. CLASSIFICAÇÃO	4
2.3. FORMAS ANATÔMICAS E SUAS PARTICULARIDADES	8
2.3.1. LINFOMA ALIMENTAR.....	8
2.3.2. LINFOMA MULTICÊNTRICO.....	10
2.3.3. LINFOMA MEDIASTINAL	11
2.3.4. LINFOMA EXTRANODAL	11
2.4. DIAGNÓSTICO	13
2.4.1. HEMATOLOGIA.....	15
2.4.2. BIOQUÍMICA SÉRICA.....	21
2.5. ESTADIAMENTO CLÍNICO	24
2.6. TRATAMENTO	25
3. OBJETIVOS	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

RESUMO

Linfoma é o tumor hematopoiético mais comum que afeta cães e gatos, porém nos gatos acomete principalmente linfonodos e órgãos internos, tornando a doença mais difícil de diagnosticar do que em cães. Os sinais clínicos associados ao linfoma felino são variáveis e dependentes da sua localização anatômica e extensão neoplásica. O diagnóstico deve ser feito a partir do exame citológico e/ou histopatológico do tecido acometido, entretanto exames complementares como hemograma, avaliação hepática e renal devem ser incluídos durante o diagnóstico. Quanto as anormalidades hematológicas relacionadas ao linfoma, os achados hematológicos mais comuns são anemias normocíticas normocrômicas arregenerativas, leucocitose neutrofílica associada a linfopenia, eosinopenia, monocitose e trombocitopenia. O presente estudo teve como objetivo determinar a ocorrência dos tipos de linfoma dos 23 felinos atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília, durante o período de janeiro de 2017 a setembro de 2018 e correlacionar os tipos de linfomas com os achados laboratoriais observados no momento da primeira consulta no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília. O linfoma mediastínico foi o mais frequente entre os pacientes analisados (43,3%, n=10/23), seguido pelo alimentar (30,4%, n=7/23), multicêntrico (13%, n=3/23) e extranodal (13%, n=3/23). Neste estudo a anemia não foi observada em todos os casos de linfoma. A linfopenia foi a anormalidade de leucograma encontrada em gatos com linfoma mediastínico, alimentar, multicêntrico e extranodal, estando presente em 95% dos animais amostrados (n=22/23). Trombocitopenia foi observada em 26% (n=6/23) dos animais amostrados, sendo sua prevalência maior do que a descrita em literatura. O aumento de enzimas hepáticas foi observada em alguns casos sem ter aparentemente possível infiltração tumoral no fígado. Estudos relatando as alterações bioquímicas e hematológicas em casos de linfoma felino são escassos, e embora as mudanças sejam comuns, estas foram relatadas como não específicas.

Palavras-chave: gato doméstico, linfoma, diagnóstico, hematologia, bioquímica.

ABSTRACT

Lymphoma is the most common hematopoietic tumor that affects dogs and cats, however in cats it mainly affects lymph nodes and internal organs, making the disease more difficult to diagnose than in dogs. The clinical signs associated with feline lymphoma are variable and dependent on their anatomical location and neoplastic extent. Diagnosis should be made based on the cytological and/or histopathological examination of the affected tissue, nonetheless complementary tests such as hemogram, hepatic and renal evaluation should be included during the diagnosis. Regarding the haematological abnormalities related to lymphoma, the most common haematological findings are normocytic normochromic areregenerative anaemia, neutrophilic leukocytosis associated with lymphopenia, eosinopenia, monocytosis and thrombocytopenia. The present study aimed to determine the occurrence of the types of lymphoma of the 23 felines attended the Veterinary Hospital of Small Animals of the University of Brasília during the period from January 2017 to September 2018 and to correlate the types of lymphomas with the observed laboratory findings at the moment of the first evaluation. Mediastinal lymphoma was the most frequent among the patients analysed (43.3%, n = 10/23), followed by food (30.4%, n = 7/23), multicenter (13%, n = 3/23) and extranodal (13%, n = 3/23). In this study, anaemia was not observed in all cases of lymphoma. Lymphopenia was the leukogram abnormality found in cats with mediastinal, alimentary, multicentric and extranodal lymphoma, being present in 95% of the animals sampled (n = 22/23). Thrombocytopenia was observed in 26% (n = 6/23) of the animals sampled, being its prevalence higher than that described in the literature. Biochemical serum abnormalities are widely representative of tissues or organs infiltrated by neoplastic cells yet hypoalbuminemia and azotemia were not observed in this study. Increased liver enzymes was casually observed in random cases, with no apparent neoplastic haematologicalinfiltration. Studies reporting the haematological and serum biochemical changes in feline lymphoma cases are scarce, and although changes are common, these have been reported non-specific.

Keywords: domestic cat, lymphoma, diagnosis, haematology, biochemistry.

1. INTRODUÇÃO

Linfoma é uma malignidade linfóide que se origina de órgãos ou tecidos sólidos (como por exemplo, linfonodos, fígado e baço), caracterizado pela proliferação clonal de linfócitos malignos a partir da migração contínua dos linfócitos para diferentes tecidos do corpo, podendo portanto desenvolver-se em quase que qualquer órgão (COUTO, 2009; DALEK, 2009). Linfoma é o tumor hematopoiético mais comum que afeta cães e gatos, porém nos gatos acomete principalmente linfonodos e órgãos internos, tornando a doença mais difícil de diagnosticar do que em cães (AMORIM, 2006).

Os sinais clínicos associados ao linfoma felino são variáveis e dependentes da sua localização anatômica e extensão neoplásica (DALEK, 2009; VAIL, 2013). De forma geral, observa-se perda de peso, anorexia, letargia e depressão e, 50% dos gatos apresentam anemia arregenerativas, variando de moderada a severa. Sinais clínicos relacionados a síndromes paraneoplásicas, como por exemplo a hipercalcemia podem ser observadas em apenas 10% dos animais, sendo raramente observadas em felinos (VAIL, 2013).

O diagnóstico deve ser feito a partir do exame citológico e/ou histopatológico do tecido acometido. Exames complementares como hemograma, avaliação hepática e renal, proteinograma, mielograma, exames de imagem e testes sorológicos para FIV e FeLV também devem ser incluídos durante o diagnóstico (DALEK, 2009). Embora anormalidades hematológicas relacionadas a neoplasias sejam frequentemente descritas na literatura veterinária, a incidência, prevalência e o significado clínico dessas anormalidades não é bem definido (CHILDRESS, 2012).

O presente estudo teve como objetivo determinar a ocorrência dos tipos de linfoma dos felinos atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília, durante o período de janeiro de 2017 a setembro de 2018 e a correlacionar com seus achados laboratoriais, observados no momento da primeira consulta no Hospital Veterinário.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Segundo Cápua (2005), os tumores hematopoiéticos são os mais observados em gatos domésticos, representando 33% de todos os tumores observados na espécie. O linfoma representa cerca de 90%, tendo maior prevalência na espécie do que em outras espécies domésticas, tendo a incidência anual de 200 novos casos a cada 100 mil gatos, de acordo com DALEK (2009). Alguns autores relatam uma proporção macho:fêmea de 1,5:1 (DALEK, 2009; VAIL, 2008; VAIL, 2013)

Linfomas são de etiologia multifatorial, entretanto sua etiopatogenia ainda é desconhecida (LIPP, 2008; ARAÚJO, 2009). Em gatos, a imunossupressão causada pela Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e a Vírus da Leucemia Felina (FeLV) é um fator predisponente para linfomas (VAIL, 2011; BEATTY, 2014). Aproximadamente 75% dos gatos com linfoma apresentam-se positivos para o FeLV, segundo Amorim (2006). A apresentação de linfomas em felinos costuma ser bimodal. O primeiro pico ocorrendo em gatos com aproximadamente 2 anos de idade e o segundo em gatos entre 10 e 12 anos de idade. Os gatos que fazem o primeiro pico são principalmente positivos para FeLV, enquanto os de segundo pico são predominantemente negativos para FeLV. A idade média de gatos positivos para FeLV com linfoma quando visto é de 3 anos, enquanto que a idade média dos gatos negativos para FeLV com linfoma é de 7 a 8 anos (COUTO, 2009).

A infecção pelo FeLV ocorre em gatos domésticos do mundo todo. No Brasil, a prevalência do vírus é significativamente alta, sendo acima da prevalência mundial de 5% (FERREIRA, 2017). AQUINO (2012) determinou a incidência do FeLV no Distrito Federal. Em gatos atendidos no Hospital Veterinário da UnB, a ocorrência de animais FeLV positivos era de 26,8% (IC: 19,3 - 34,2%), percentual apenas semelhante a animais atendidos em clínicas no Rio de Janeiro, Colômbia e Madrid.

O controle da FeLV tem sido muito bem sucedido em países da América do Norte e Europa, resultando em uma prevalência global em queda, diminuindo a população de risco do linfoma associado ao FeLV. Nos anos 1970, 70% dos casos

de linfoma felino nos Estados Unidos foram atribuídos ao FeLV, comparado com 15% a menos no período de 20 anos anterior a 2003. É importante ressaltar entretanto que um impacto negativo na incidência de linfoma felino não foi observado, em que foi constatado que as proporções relativas dos vários tipos anatômicos mudaram, porém a incidência de casos de linfoma vem aumentando ao longo dos anos (BEATTY, 2014; STUTZER, 2011).

Sua transmissão é maior em gatos que saem de casa. Ocorre principalmente pela saliva, mas também pode ocorrer por sangue e por formas iatrogênicas, como pela utilização de agulhas, instrumentos, objetos contaminados ou transfusão de sangue, assim como transmissão vertical de mãe para filhotes. A propagação por urina e fezes é menos provável. O desfecho da doença depende principalmente do estado imunológico e da idade do animal, entretanto concentração e patogenicidade viral também afetam a evolução da doença (HARTAMANN, 2012). O retrovírus da leucemia viral felina se integra no DNA da célula hospedeira, resultando em uma proliferação descontrolada da célula. A neoplasia maligna ocorre quando não há resposta imune adequada (HARTAMANN, 2012; FIGUEIREDO, 2011).

O FeLV é dividido em três subgrupos virais (FeLV-A, FeLV-B e FeLV-C), com base na capacidade de replicação em tecidos não-felinos, interferência nos testes e neutralização viral. De forma geral, o subtipo FeLV-A promove lesões moderadas na ausência de outros subgrupos (FIGUEIREDO, 2011). Em combinação com o FeLV-A, a patogenicidade de FeLV-B e FeLV-C é maior, onde FeLV-B é associado a neoplasias malignas e o FeLV-C está associado a anemias não regenerativas (HARTAMANN, 2012; FIGUEIREDO, 2011).

O FeLV é pancitotrópico, resultando em patologias degenerativas ou proliferativas, com medula e órgãos linfóides sendo os mais afetados. Clinicamente, observa-se como um amplo espectro de doenças incluindo citopenias, infecções oportunistas, distúrbios mieloproliferativos, doenças imunossupressoras, enterites e problemas reprodutivos. É importante ressaltar que neoplasias hematopoiéticas não são comuns (BEATTY, 2014).

O FIV participa indiretamente da oncogênese, uma vez que é causada por um retrovírus imunossupressor que compromete a habilidade do sistema imune em destruir as células malignas (HARTAMANN, 2012; DALEK, 2009). Animais

positivos para FIV tem maiores chances de desenvolverem leucemia ou linfomas do que animais negativos (VAIL, 2013). A prevalência da infecção varia de acordo com a localização geográfica, sendo que no Brasil, a prevalência do vírus varia entre 4,14% a 21,5% (POFFO, 2016; SILVA, 2007). A transmissão ocorre por inoculação do vírus existente na saliva ou no sangue. Após a inoculação, os linfócitos de gatos infectados perdem sua capacidade proliferativa em resposta a estímulos. A produção de citocinas também se altera, onde observa-se o aumento da produção de IFN- γ , fator de necrose tumoral α , IL-4, IL-6, IL-10 e IL12. Comprometimento da adesão e migração de neutrófilos em respostas a microorganismos também são descritos em literatura (HARTAMANN, 2012).

Por ser de etiologia multifatorial, além do FIV e FeLV, linfomas tem sido relacionados a fatores ambientais genéticos, inflamatórios, imunológicos e nutricionais (VAIL, 2013; COUTO, 2009). Em um estudo de 2011, STUTZER observou que apenas 20,8% dos gatos com linfoma apresentavam FeLV, sugerindo que apesar de ter apresentar papel tumorigênico, a infecção por FeLV é improvável de ser o único responsável pela maioria dos linfomas. Segundo LEAL (2009), estudos australianos observaram maior ocorrência de linfoma em gatos siameses, de raças orientais e seus cruzamentos, determinando certa predisposição racial.

Existem relatos do risco relativo de desenvolvimento de linfoma em gatos expostos a fumaça de cigarros e tabaco, assim como a presença de doenças inflamatórias crônicas, podem estar associadas teoricamente a linfomas intestinais e nasais, particularmente uma associação sugestiva de linfoma intestinal e doença inflamatória (*Bowel Disease*) (VAIL, 2013). A infecção gástrica por *Helicobacter* spp. vem sendo sugerida como possível causa do desenvolvimento de linfoma gástrico (COUTO, 2009; VAIL, 2013; BRIDGEFORD et al, 2008).

2.2. CLASSIFICAÇÃO

Linfomas são geralmente classificados de acordo com sua localização anatômica, critérios histológicos e imunofenotípicos (VAIL, 2008). Diversas classificações anatômicas são descritas para linfoma em gatos domésticos.

Alguns autores categorizam a doença como mediastinal, alimentar, multicêntrico, nodal, leucêmica e extranodal. Couto *et al.* (2009) classificaram em quatro formas anatômicas: alimentar (tumores gastrintestinais com envolvimento do linfonodo associado), multicêntrico (linfadenopatia com envolvimento do baço, fígado e/ou a medula óssea), mediastinal (tumores solitários no mediastino cranial), e extranodal (linfomas que afetam os olhos, pele, cavidade nasal, sistema nervoso central e outros locais extranodais).

Classificações histológicas como a Kiel, Working Formulation do *National Cancer Institute* (WF-NCI), e a própria classificação da OMS utilizando o sistema REAL são utilizadas, apesar de não haver consenso entre os médicos veterinários. Morfologicamente determina-se o padrão de crescimento (difuso ou folicular) e a constituição celular (células grandes ou pequenas, clivadas ou não e diferenciação plasmocitária). É a partir da avaliação histopatológica que se torna possível agrupar os linfomas em categorias de acordo com seu grau de malignidade (DALEK, 2009).

A classificação de acordo com a OMS foi adaptada a partir da medicina humana, sendo uma lista de neoplasias hematopoiéticas elaborada independente da origem da neoplasia (VAIL, 2013; VEZZALI *et al.*, 2009). Tem como principal objetivo correlacionar cada linfoma com seu próprio comportamento e grau de malignidade. A identificação da linhagem de células B ou T deve ser confirmada por imunofenotipagem. Entretanto, para VEZZALI *et al.* (2009), a classificação da OMS ainda necessita de estudos entre médicos veterinários e patologistas, para melhorar a eficácia de suas classificações, sugerindo que houvesse separação entre felinos e canídeos para melhor classificação.

O sistema Kiel utiliza a morfologia celular para classificar linfomas de acordo com suas similaridades celulares, incluindo a imunofenotipagem (célula B ou T) e o grau de malignidade (LU, 2005). Em contrapartida, o *National Cancer Institute Working Formulation* (WF-NCI) classifica os tumores baseado nos seus padrões teciduais, sejam estes difuso ou folicular, e quanto ao tipo celular (pequena e clivada; grande; ou imunoblástica)(DALEK, 2009)(**Tabela 1**).

VALLI *et al.* (2000) utilizaram o critério de *National Cancer Institute Working Formulation* para classificar histologicamente mais de 600 casos de linfomas em gatos na América em categorias de baixo, intermediário e alto grau. A maioria dos

linfomas em gatos é de grau intermediário (35%) ou alto (54%) e se comporta de maneira semelhante a doenças rapidamente progressivas que são quase uniformemente fatais, apesar da quimioterapia agressiva. O linfoma de baixo grau foi encontrado em 8,6%, o intermediário em 35,1% e alto grau em 55,2% dos casos (VALLI *et al.*, 2000; KISELOW *et al.*, 2008).

Tabela 1 Classificação WF-NCI para linfomas.

Baixo Grau	Grau intermediário	Alto Grau
Linfoma linfocítico de células pequenas	Linfoma folicular de células grandes	Linfoma imunoblástico de células grandes
Linfoma folicular de células pequenas	Linfoma difuso de células pequenas	Linfoma linfoblástico
Linfoma folicular misto de células pequenas e grandes	Linfoma difuso misto de células pequenas e grandes	Linfoma de células pequenas não clivadas
	Linfoma difuso de células grandes	

Fonte: *National Cancer Institute Sponsored Study of Non-Hodgkin's Lymphomas*, 1982

A determinação imunofenotípica, segundo DALEK (2009), pode ser realizada a partir de diferentes técnicas, como a citometria de fluxo e a reação em cadeia da polimerase (PCR), entretanto as mais utilizadas são a imunohistoquímica e a imunocitoquímica. É a partir da utilização destas técnicas que se pode determinar se são linfomas de origem B ou de origem T (**Tabela 2**). O imunofenótipo mais comum em pequenos animais é o de células B, entretanto

para felinos o reconhecimento do imunofenótipo não é considerado fator prognóstico seguro diferente do que se tem observado em cães e seres humanos.

Tabela 2 Características imunofenóticas e histológicas de linfoma em felino.

Localização Anatômica	Imunofenótipo	
Alimentar	Linfomas intestinais de alto grau de células T ou B na literatura. As formas intestinais de baixo grau de pequenas células são mais prováveis de serem células T.	
Multicêntrico	Célula T se associado a FeLV. Célula B mais provável se for negativo para FeLV.	
Mediastinal	Geralmente células T.	
Extranodal	Nasal	Geralmente células B.
	Renal	Usualmente células B, entretanto células T não são incomuns.
	SNC	Igualmente dividido entre células de linha B e T.

SNC, sistema nervoso central.

Fonte: VAIL, 2016.

2.3. FORMAS ANATÔMICAS E SUAS PARTICULARIDADES

2.3.1. LINFOMA ALIMENTAR

Linfoma alimentar (AL) é a forma anatômica mais comum e de maior prevalência em gatos domésticos. É caracterizado pela infiltração de linfócitos neoplásicos no trato gastrointestinal, podendo envolver ou não linfonodos mesentéricos (BARRS e BEATTY, 2012a). Em geral, linfomas alimentares são predominantemente localizados no intestino delgado, afetando mais comumente o jejuno do que o duodeno (KRICK e SORENMO, 2016). A patogenia do linfoma alimentar ainda não é completamente entendida, porém muitos pesquisadores acreditam que estimulações antigênicas crônicas por parte da dieta oferecida aos animais ou por ingestão ambiental de agentes cancerígenos podem resultar em mutações tumorigênicas e expansão clonal a partir de linfócitos inflamatórios (KRICK e SORENMO, 2016).

Todas as formas de linfoma atingem gatos de meia idade, entre 10 e 13 anos (BARRS e BEATTY, 2012a). *High-grade alimentary lymphoma* (HGAL) apresentam predisposição por gatos machos, em uma proporção macho:fêmea de 1,5:1 (BARRS e BEATTY, 2012a). No gato, as formas mediastínica e alimentar são mais comuns que as formas multicêntrica e extranodal. Segundo COUTO (2001), o linfoma alimentar ocorre em mais da metade dos gatos com essa neoplasia.

Linfomas alimentares são classificados histologicamente em baixo grau (LGAL, *low-grade alimentary lymphoma*), grau intermediário (IGAL, *intermediate - grade alimentary lymphoma*) e alto grau (HGAL, *high-grade alimentary lymphoma*) (KRICK e SORENMO, 2016). LGAL compreende entre 10 e 13% de todos os casos de linfoma em felinos. Uma subclassificação denominada linfoma linfocitário granular grande (LGLL, *large granular lymphocyte lymphoma*) que pode apresentar-se em qualquer grau, também é descrito pela literatura. Os LGLL representam entre 6 e 7% dos linfomas em felinos (BARRS e BEATTY, 2012a).

Gatos com linfoma alimentar do tipo LGAL apresentam perda de peso em 80% dos casos, vômito (70%), diarreia (>60%) e anorexia parcial ou completa

(>50%). Sinais clínicos menos comuns incluem polidipsia e letargia. Os sinais costumam ser crônicos, apresentando-se há mais de um mês. O sítio mais comum é o intestino delgado, afetando entre 50% e 80% dos casos, sendo seguido pelo estômago (25% dos casos), junção íleo-cólica e cólon (VAIL, 2006) O tumor pode ser solitário ou pode já estar disseminado pelo trato gastrointestinal, atingindo as camadas muscular e submucosa (VAIL, 2006; BARRS e BEATTY, 2012a; BARRS e BEATTY, 2012b).

Na palpação abdominal, percebe-se espessamento intestinal. Entre 20 e 30% dos casos pode ser detectada massa abdominal palpável, seja por aumento dos linfonodos mesentéricos ou, raramente, por massa intestinal focal (BARRS e BEATTY, 2012a). Em linfomas alimentares do tipo IGAL e HGAL, a sintomatologia tende a ser mais severa, com presença de massa abdominal palpável ao diagnóstico na maioria dos casos. Observa-se ainda espessamento intestinal e pode haver lesões extraintestinais, como linfadenomegalia mesentérica, hepatomegalia ou renomegalia (BARRS e BEATTY, 2012a; KRICK e SORENMO, 2016)(**Tabela 3**).

É importante diferenciar AL de outras doenças com apresentações gastrintestinais, como doença inflamatória intestinal e outras neoplasias, biópsia endoscópica ou cirúrgica e histopatologia. Enterite linfocítica-plasmocítica (LPE, *Lymphocytic Plasmacytic Enteritis*) é um importante diagnóstico diferencial, particularmente para LGAL (KRICK e SORENMO, 2016).

Tabela 3 Características de linfomas alimentares em felinos.

	LA de grau intermediário LA de alto grau	LA de baixo grau	Linfoma linfocitário granular grande
Idade média de apresentação	12 anos	13 anos	10 anos

FeLV	> 70% negativo	> 99% negativo	> 96% negativo
Achados em exame físico	Lesão de massa intestinal focal típica. Lesões extraintestinais podem ser palpáveis.	Espessamento intestinal normal ou difuso. Linfonoadenomegalia mesentérica palpável ou massa intestinal em 20 a 30% dos casos.	Lesão de massa intestinal focal típica. Lesões extraintestinais podem ser palpáveis.
Imunofenotipo	Células B ou T	> 90% células T	>90% células T

LA, Linfoma Alimentar.

Fonte: Adaptado de BARRS e BEATTY, 2012a.

2.3.2. LINFOMA MULTICÊNTRICO

O linfoma multicêntrico é caracterizado pelo desenvolvimento de lesões neoplásicas em linfonodos e órgãos como fígado, baço e rins (COUTO, 2009). De acordo com CRYSTAL (2004), em animais com a forma neoplásica multicêntrica, apenas metade são negativos para FeLV. AMORIM (2006), relatou que a maioria dos animais eram positivos para FIV.

Normalmente os animais que apresentam essa neoplasia, são levados a atendimento clínico veterinário por apresentarem sinais pouco específicos, como perda de peso, anorexia e letargia (COUTO, 2009; SOUZA JUNIOR et al, 2008). Todavia, os sinais clínicos variam de acordo com o órgão afetado, podendo ainda apresentar distúrbios de sangramento e tromboembolia, apesar de raro (COUTO,

2009; MORRIS e DOBSON, 2008). Durante o exame físico, observa-se linfadenopatia bilateral de linfonodos superficiais, sendo observada principalmente no poplíteo, mandibular, pré-escapular e axilar (SOUZA JUNIOR et al, 2008). Os linfonodos afetados estão marcadamente aumentados, indolores e móveis (COUTO, 2009; MORRIS e DOBSON, 2008; SOUZA JUNIOR et al, 2008).

2.3.3. LINFOMA MEDIASTINAL

Envolvendo linfonodos mediastinais, esternais e/ou timo, o linfoma mediastinal acomete geralmente gatos machos, jovens (com média de 3 anos de idade) e positivos para FeLV. Siameses e raças orientais apresentam predisposição para esse tipo de linfoma (DALEK, 2009).

Durante os anos 80, o linfoma mediastinal representava 70% dos casos em gatos FeLV positivos, sendo entre 20 e 40% dos casos diagnosticados nos Estados Unidos. Essa percentagem, a partir de 1985, diminuiu para abaixo de 15%. Estudos mais recentes sugeriram que a vacinação para FeLV mudaram a demografia do linfoma em afetar gatos jovens e positivos para FeLV. Hoje observa-se maior frequência em gatos mais velhos, negativos para FeLV (FABRIZIO et al, 2013). Em seu estudo com 55 gatos, FABRIZIO et al (2013), relataram que apenas 9% de gatos com linfoma mediastinal eram positivos para FeLV, sugerindo que a integração do DNA viral da FeLV pode desempenhar um papel na patogênese do linfoma em tais casos.

Felinos com linfoma mediastinal apresentam dispnéia, tosse ou regurgitação com certa frequência (COUTO, 2009; CÁPUA, 2005). Os sinais respiratórios podem ser consequências a efusões pleurais, efeitos decorrentes do tamanho da neoplasia ou síndrome pré-cava (edema facial e dos membros superiores causado por drenagem venosa e/ou linfática reduzida) (VAIL, 2006). As efusões pleurais são caracterizadas por derrame quiloso sero-hemorrágico e com presença de células neoplásicas (linfoblastos)(VAIL, 2013)

2.3.4. LINFOMA EXTRANODAL

Linfomas extranodais acometem qualquer tecido corporal (LIPP, 2008). É considerado uma nomenclatura difícil, uma vez que a maioria dos gatos domésticos apresenta tanto envolvimento nodal quanto extranodal, seja sozinho ou em combinação com locais específicos (MOORE, 2013). Segundo TAYLOR et al (2009) e MOORE et al (2013), linfomas extranodais podem ser categorizados em nasal, laringeal, faringeal, traqueal, pulmonar, renal, SNC (sistema nervoso central), medular, ocular, retrobulbar e cutâneo.

Os sinais clínicos e os achados do exame físico em gatos com linfoma extranodal são extremamente variáveis e dependem da localização da massa. Em geral, os sinais clínicos são o resultado da compressão ou deslocamento de células parenquimatosas normais no órgão afetado (MOORE, 2013).

Geralmente afetando gatos entre 8 e 10 anos de idade (Daleck et al., 2009), linfomas de cavidade nasal apresentam como sinais clínicos dispnéia, epistaxe e corrimento nasal (SCHMIDT e CRYSTAL, 2011; CRYSTAL, 2004; LITTLE et al, 2007), além de deformidades nasais. A obstrução da cavidade nasal pelo tumor, leva a menor passagem de ar ou até mesmo a sua total interrupção, gerando estes sinais respiratórios (DALEK, 2009). Sinais neurológicos são observados quando há expansão do tumor (MOORE, 2013; LITTLE et al, 2007).

MOORE (2013) discute que os tutores tendem a demorar mais para reconhecer os sinais iniciais do linfoma, demorando também a levar ao atendimento clínico veterinário, sendo este um período mais longo para gatos com linfoma nasal do que para a maioria das outras formas de linfoma, podendo chegar a 2 meses, como demonstrado TAYLOR et al (2009).

A maioria dos gatos com linfoma nasal parece ter linfoma de células B (71% B célula, 16% de células T e 13% de 50 gatos mistos, 71% de células B e 29% de células T de 35 gatos)(MOORE, 2013; LITTLE et al, 2007).

Os linfomas acometendo laringe, faringe e traquéia são relativamente incomuns (MOORE, 2013). Afetando gatos mais velhos, em média com 10 anos de idade, o sinal clínico mais observado é a dispnéia que pode progredir para cianoses. Tosses, engasgos, estenose, afonia e mudança do tom de voz também são descritos pela literatura. Gatos com linfomas localizados na laringe podem apresentar massas que projetam-se para o lúmen da laringe ou apenas

espessamento da mesma. Pode-se observar envolvimento de linfonodos retrofaríngeos ou cervicais (MOORE, 2013).

Linfomas renais acometem, geralmente, gatos mais velhos e negativos para FeLV (MOORE, 2013). De acometimento bilateral, é incomum não haver envolvimento de outros órgãos ou sistemas em casos de linfomas renais (MORRIS e DOBSON, 2006). Linfonodos periféricos ou esternais, pulmão, coração, medula óssea, olhos, pele ou SNC estão geralmente envolvidos. CRYSTAL (2004) relata que o envolvimento do SNC em gatos com linfoma renal varia entre 40 e 50%.

Além disso, 50% dos gatos apresentando a neoplasia apresentam insuficiência renal (BOUND et al, 2011). A insuficiência renal aguda é o sinal clínico mais comumente observado, principalmente por causa da infiltração cortical de células neoplásicas. Os animais apresentam ainda depressão, anorexia, perda de peso, polidipsia, poliúria e desidratação (MOORE, 2013). Os rins encontram-se grandes e irregulares, podendo ser sentidos à palpação no exame físico (MORRIS e DOBSON, 2006).

O linfoma do SNC em felinos, normalmente envolve a região entre a segunda vértebra torácica e a quarta vértebra lombar. Como citado anteriormente, o linfoma de SNC ocorre frequentemente em gatos com linfoma primário renal (CRYSTAL, 2004). Os sinais clínicos são variados, podendo ter convulsões, paralisia e paresia ou ainda claudicações, atrofia muscular, desconforto respiratórios, anorexia, letargia e mudanças comportamentais (COUTO, 2001).

Mais frequentemente observado em gatos do que em cães (MORRIS e DOBSON, 2006), o linfoma ocular pode ser primário ou secundário à forma multicêntrica (COUTO, 2001). Observa-se uma variedade de sinais e lesões, incluindo fotofobia, blefarospasmo, epífora, hifema, hipópio, uveíte, conjuntivite, exoftalmia, sinéquia, massas oculares ou retro-orbitais e descolamento de retina (MOORE, 2013; COUTO, 2011; DALEK, 2009; LIPP, 2008).

2.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser feito a partir do exame citológico e/ou histopatológico do tecido acometido. Exames complementares como hemograma, avaliação hepática e renal, proteinograma, mielograma, exames de imagem e testes sorológicos para FIV e FeLV também devem ser incluídos durante o diagnóstico (DALEK, 2009). Nos últimos anos, ensaios adicionais como imunocitoquímica, imuno-histoquímica, imunofenotipagem por citometria de fluxo e reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar antígeno receptor de rearranjo gênico (PARR) têm sido utilizados para auxiliar no diagnóstico e classificação de linfoma para fins prognósticos (BURKHARD e BIENZLE, 2013).

Anemia ou trombocitopenia são muito comuns nestes animais e deve-se considerar os diferentes mecanismos que podem ter surgido e se mais testes de diagnóstico são necessários para caracterizar totalmente sua etiologia. Embora anormalidades hematológicas relacionadas a neoplasias sejam frequentemente descritas na literatura veterinária, a incidência, prevalência e o significado clínico dessas anormalidades não é bem definido (CHILDRESS, 2012). Estudos que relatam as alterações hematológicas e bioquímicas séricas em casos de linfoma felino são escassos, devido seu valor limitado para o diagnóstico, embora seja importante para decidir as opções terapêuticas como a necessidade de terapia com fluidos e transfusão de sangue (GABOR et al., 2000).

Exames de imagem são de extrema importância não apenas para diagnóstico, mas para avaliação e estadiamento clínico de animais acometidos com linfoma. Alterações radiográficas torácicas como linfadenopatia mediastinal ou esternal, infiltrado pulmonar, massas mediastínicas e efusões pleurais podem ser observadas em gatos com linfoma (COUTO, 2001). Em radiografias abdominais, pode-se observar ainda hepatoesplenomegalia, organomegalias, alteração de silhueta renal, presença de obstrução intestinal ou massa e ascites (ETTINGER, 2003; VAIL, 2013). Outros exames de imagem podem ser utilizados, como mielografia, tomografia e ressonância magnética, principalmente no caso de linfoma medular (SMITH, 2006). A ultrassonografia abdominal vem sendo utilizada para auxiliar no diagnóstico de linfoma alimentar, determinando alterações em linfonodos, presença de massas hipocogênicas, aumento de espessura da parede gástrica ou intestinal (focal ou difusa), perda de camadas da parede

intestinal, esplenomegalia, hepatomegalia, efusão abdominal ou ainda hipomotilidade regional (VAIL, 2007).

O exame citológico por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é um método pouco invasivo, entretanto em gatos, considerando as localizações mais frequentes dos tumores e a morfologia celular apresentada pode apresentar-se pouco efetivo (LIPP, 2008). Em casos de linfadenopatia, a PAAF permite uma diferenciação rápida entre processos benignos ou neoplásicos. Portanto, muitas vezes, o diagnóstico definitivo pode ser apenas obtido a partir de exame histológico (LEAL et al, 2009). Consiste na observação de células individuais, sem considerar a arquitetura estrutural do tecido, sendo possível observar populações linfocitárias anormais (THRALL, 2010). Em avaliações citológicas de animais com linfoma, a maioria das células apresenta grandes dimensões, características do tipo linfóide, com nucléolo evidente e citoplasma basofílico ou cromatina fina sem nucléolo visível (RASKIN e MEYER, 2012).

2.4.1. HEMATOLOGIA

Encontradas frequentemente em pacientes com câncer, anormalidades hematológicas podem ser resultantes dos efeitos diretos do crescimento do tumor ou por efeitos de síndromes paraneoplásicas. Os distúrbios hematológicos podem ser caracterizados pelo aumento ou diminuição dos números absolutos de elementos sanguíneos, alterações de hemostasia ou por discrecias de proteínas plasmáticas (CHILDRESS, 2012). Os achados hematológicos mais comuns são anemias normocíticas normocrômicas arregenerativas, leucocitose neutrofilica (comumente associada com linfopenia), eosinopenia, monocitose e trombocitopenia, comumente descrito em literatura como leucograma de estresse (COUTO, 2009; DALEK, 2009; LIPP, 2008).

As referências hematológicas para felinos encontra-se abaixo (WEISS et al, 2010)(**Tabela 4**).

Tabela 4 Intervalos de referência hematológicas em felinos domésticos.

Felinos

Eritrograma		
Hemácias (x10⁶/μ/L)		5.92 - 11.16
Hemoglobina (g/dL)		8.17 - 15.26
Hematócrito (%)		24.0 - 46.0
VCM (fL)		36.96 - 54.98
CHCM (%)		26.24 - 35.91
Reticulócitos		
Agregados (%)		0 - 0.4
Pontilhados (%)		1.4 - 10.8
Plaquetas (/μ/L)		200.670 - 377.000
Leucograma		
Leucócitos totais (μ/L)		5.500 - 19.500
Bastonetes (μ/L)		0 - 300
Neutrófilos segmentados (μ/L)		2.500 - 12.500
Linfócitos (μ/L)		1.500 - 7.000
Monócitos (μ/L)		0 - 850
Eosinófilos (μ/L)		0 - 1.500
Basófilos (μ/L)		Raros, 0 - 100

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

A anemia é a anormalidade hematológica mais encontrada em pacientes com câncer. A sua verdadeira prevalência em pacientes com câncer é desconhecida, porém esta é frequentemente observada com diversos tipos de câncer. Em pacientes com tumores hematopoiéticos, esta é ainda mais comum (CHILDRESS, 2012). Entre 43 e 58% dos gatos diagnosticados com linfoma apresentam anemia (CHILDRESS, 2012). MAGDA et al. (2016), em seu estudo apresentou que 28,6% dos gatos com linfoma apresentaram anemia. AWAYSHEH et al (2016) observaram que animais com linfoma alimentar ou doença inflamatória intestinal apresentam contagem eritrocitária mais baixa (7.53 x10¹²/L e 7.76 x 10¹²/L, respectivamente), assim como valores de volume globular, VCM

e CHCM (0.34 L/L e 0.36 L/L; 46.65 fL e 46.05 fL; 336 g/L e 336 g/L, respectivamente).

A anemia decorrente de neoplasias é de carácter multifatorial. Perda de sangue, hemólise e diminuição da produção de eritrócitos podem ser descritos. Hemorragias tumorais são normalmente observados em animais com tumores esplênicos benignos ou malignos, assim como em carcinomas hepatocelulares, carcinoma de tireóide e tumores de adrenal, e por isso, este mecanismo patogênico não será discutido neste estudo (CHILDRESS, 2012).

Para VAIL (2013), 50% dos gatos apresentam anemia arregenerativa, variando de moderada a severa. Anemias arregenerativas são causadas por diminuição da produção de eritrócitos pela medula óssea. A falta de eritrócitos imaturos circulantes indica uma doença não regenerativa e demonstra disfunção medular. A maioria das animais com diagnóstico de linfoma apresentam anemia normocíticas normocrômicas arregenerativas e apesar de não ser descrito em literatura o mecanismo desta alteração, alguns autores discorrem que pode ser secundária a uma inflamação crônica associada a doença, a diminuição do tempo de vida de eritrócitos, metabolismo anormal ou ainda por resposta diminuída da medula óssea à eritropoietina (LIPP, 2008; THRALL, 2012). Durante processos neoplásicos, a medula óssea apresenta-se hipoproliferativa podendo afetar direta ou indiretamente a eritopoiese (CHILDRESS, 2012). A substituição de tecido hematopoiético por tecido neoplásico, denominada mielofitose, inibe diretamente a função da medula óssea. A mielofitose é vista frequentemente em animais com neoplasias hematopoiéticas que se originam ou sofreram metástase para a medula óssea. Entretanto a metástase de tumores sólidos para a medula óssea é raramente vista em cães e gatos (CHILDRESS, 2012).

Anemias hemolíticas podem ser decorrentes de síndromes imunomediadas ou não. A anemia hemolítica imunomediada (AHI) ocorre a partir da ligação de imunoglobulinas, enzimas do sistema complemento ou ambos na membrana eritrocitária. Os eritrócitos cobertos por imunoglobulinas ou complementos são então reconhecidos e destruídos por células fagocíticas no baço e no fígado. Este processo é denominado como hemólise extravascular. Quando a ligação do complemento à membrana dos eritrócitos resulta em aumento de permeabilidade

de membrana, o processo que ocorre é denominado como hemólise intravascular (CHILDRESS, 2012; THRALL, 2012).

Neoplasias são a causa mais comum de anemias hemolíticas imunomediadas em pequenos animais, sendo linfomas e leucemias os tumores mais frequentemente associados a este distúrbio hematológico. Gatos FeLV positivos também podem induzir resposta imunomediada e consequente anemia (CHILDRESS, 2012; THRALL, 2012). O FeLV pode atuar diretamente, a partir de citotoxicidade, ou indiretamente, por meio da produção de moléculas inibidoras da proliferação celular (MAGDA et al, 2016).

Co-infecções com hemoplasmas. também pode ocasionar AHI em gatos positivos para FeLV. *Mycoplasma* spp. são hemoparasitas pleomórficos de transmissão ainda não totalmente elucidada. Pulgas (*Ctenocephalides felis*) adultas, larvas e seus ovos são discutidos pela literatura como possíveis transmissores. A hemoplasmosose pode ocorrer em animais de qualquer idade, idosos ou jovens. Gatos machos aparentam ser mais acometidos, provavelmente pelo seus hábitos de deambulação e territoriais. A infecção por FIV e FeLV também é associada ao aumento de risco para a infecção pelo hemiparasita, principalmente pela supressão de resposta imune ocasionada pelos vírus, que aumenta a suscetibilidade dos felinos aos hemoplasmas ou ainda a reativação de infecções latentes. A prevalência de hemoplasmosose felina varia de região para região, sendo em Botucatu - SP, de 14,9% (n=23/154) e 9,2% em São Paulo capital (n=25/270) (MAGDA et al, 2016). O diagnóstico, pode ser feito a partir da observação do parasita na superfície dos eritrócitos no exame microscópico dos esfregaços sanguíneos ou ainda por técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (MAGDA et al, 2016; COUTO, 2009).

Danos oxidativos a eritrócitos também podem estar relacionadas a anemias hemolíticas ocasionadas por câncer. As mudanças morfológicas nos eritrócitos, como a formação de excentrócitos e corpúsculos de Heinz, são frequentemente observados em felinos. A importância do dano oxidativo em gatos com anemias relacionadas a tumores ainda não é totalmente conhecido. A literatura relaciona que 10,8% (n=13/120) dos felinos com anemia relacionada ao corpúsculo de Heinz, apresentavam linfoma e a associação do linfoma com estes corpúsculos foi estatisticamente significativa. A maioria dos animais apresentando

anemia relacionada a dano oxidativo e formação de corpúsculos de Heinz foi diagnosticado com linfomas alimentares ou multicêntricos (CHILDRESS, 2012).

Algumas das anormalidades hematológicas descritas no leucograma de gatos com linfoma são a linfopenia, eosinopenia e monocitose, como descrito anteriormente (COUTO, 2009). GABOR (2000) observou leucocitose em 33% dos gatos amostrados em sua pesquisa (n=32/97), onde 65% (n=59/91) apresentavam neutrofilia. A contagem de leucócitos em animais com linfoma alimentar, de acordo com AWAYSHEH et al (2016) é mais alta do que a de animais sadios ($14.32 \times 10^9/L$ e $9.44 \times 10^9/L$ respectivamente), também apresentando neutrofilia ($9.62 \times 10^9/L$).

Em seu estudo, GABOR (2000) observou que a linfopenia estava presente em 55% (n=50/91) dos gatos amostrados. Normalmente a linfopenia é caracterizada pela contagem reduzida de linfócitos absolutos na corrente sanguínea ($< 1.500 \mu/L$ em gatos adultos e $< 2.500 \mu/L$ em gatos jovens). Além da redistribuição induzida por corticoesteróides, infecções virais (como FeLV e FIV), septicemia ou endotoxemia, efusões torácicas ricas em linfócitos, neoplasias e doenças gastrointestinais podem levar a diminuição de linfócitos na circulação sanguínea (THRALL, 2012; WEISS et al, 2010; STOCKHAM e SCOTT, 2008). A linfocitose ($>7.000 \mu/L$) pode ser secundária à leucocitose fisiológica mediada por epinefrina, hipoadrenocorticism, estimulação antigênica crônica (como por exemplo, FeLV), hipertiroidismo ou ainda por neoplasia linfoide (THRALL, 2012; WEISS et al, 2010; STOCKHAM e SCOTT, 2008). Dos gatos amostrados por GABOR (2000), 7,6% (7/91) apresentaram linfocitose e foram considerados com quadros leucêmicos com base na extensão da linfocitose e morfologia anormal das células sanguíneas. BARRS e BEATTY (2012a) relataram que 80% dos gatos diagnosticados LGLL apresentaram linfocitose periférica, entretanto, em gatos com linfoma, quando presente, é de menor magnitude ficando entre 10.000 e 12.000 μ/L (COUTO, 2009).

A eosinopenia é difícil de reconhecer clinicamente porque o limite inferior do intervalo de referência para a quantidade de eosinófilos contagens é de 0 células/ μL (WEISS et al, 2010). GABOR (2000) observou que 48% (n=44/91) dos animais apresentaram eosinopenia. A eosinopenia geralmente está associada com administração exógena ou ocasionada pelo estresse, ocorrendo a liberação

endógena de glicocorticóides. Infecções agudas estão associados à eosinopenia, mas é provável que seja induzida por glicocorticóides.

Uma contagem absoluta de monócitos >850 células/ μL é denominada como monocitose. A monocitose foi relatada inespecificamente em 11% dos leucogramas de gatos hospitalizados (WEISS et al, 2010). É importante ressaltar que a monocitose não é uma característica do leucograma de estresse em gatos como é em cães, podendo ocorrer em muitas outras condições, incluindo tanto inflamação aguda quanto crônica, destruição tecidual e neutrofilia (STOCKHAM e SCOTT, 2008). Algumas das causas relatadas de monocitose estão traumatismos, supuração, necrose, hemólise, hemorragia e distúrbios imunomediados (WEISS et al, 2010). Para GABOR (2000), 58% ($n=51/91$) apresentavam monocitose.

Novamente, em seu estudo, GABOR (2000) observou 14% (13/96) dos gatos amostrados apresentando alterações sanguíneas leucêmicas, associadas a massas neoplásicas e classificados como de origem secundária. Diferente do linfoma, leucemias linfóides originam-se da medula óssea e podem ser caracterizados como agudos ou crônicos (COUTO, 2009; THRALL, 2012).

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada pela presença de linfoblastos no sangue e na medula óssea. Entretanto, tanto na leucemia linfoblástica aguda quanto na fase leucêmica do linfoma multicêntrico (estágio V), os linfoblastos podem ser encontrados no sangue e na medula óssea, dificultando a diferenciação desses dois distúrbios (THRALL, 2012). Os achados clínicos comuns da LLA incluem mucosas pálidas, esplenomegalia e hepatomegalia, letargia e perda de peso, além de anemia, trombocitopenia, linfocitose e presença de linfoblastos no sangue. Em animais com leucemia linfocítica crônica (LLC), os linfócitos são pequenos e parecem bem diferenciados, apresentando acima de 30% na medula óssea. Este tipo de leucemia deve ser diferenciado da linfocitose fisiológica em gatos excitados, em que a contagem absoluto de linfócitos pode chegar a 20.000 células/mL (THRALL, 2012).

Trombocitopenia é comumente observada em pacientes com neoplasias e 39% dos gatos apresentando essas alteração tinham neoplasia subjacente, sendo associada a diminuição da produção de plaquetas, aumento do sequestro esplênico, aumento da destruição ou ainda aumento de seu consumo ou utilização pelo organismo. A diminuição da produção de plaquetas pela medula

óssea está associada a mielofitose, anteriormente descrita neste trabalho. A trombocitopenia é vista entre 10 e 18% dos gatos domésticos diagnosticados com linfoma (CHILDRESS, 2012).

A quimioterapia é uma das mais comuns causas de alterações hematológicas de animais acometidos por neoplasias. Quimioterapias citotóxicas, radioterapia e inibidores do receptor de tirosina quinase podem levar a distúrbios significativos dos parâmetros hematológicos, e algumas dessas anormalidades podem requerer terapias além das necessárias para o tratamento do câncer em si (CHILDRESS, 2012; THRALL, 2012).

2.4.2. BIOQUÍMICA SÉRICA

Anormalidades bioquímicas séricas são amplamente representativas dos tecidos ou órgãos infiltrados por células neoplásicas (GABOR, 2000). Os intervalos de referência de bioquímica sérica encontram-se descritos abaixo (**Tabela 5**)(KANEKO et al, 1997; MEYER e HARVEY, 2004; STOCKHAM e SCOTT, 2008).

Tabela 5 Intervalos de referência de bioquímica sérica de felinos domésticos.

	Felinos
ALT (U/L)	6 - 83
Fosfatase alcalina (UI/L)	25 - 93
GGT (UI/L)	1.4 - 5.1
PPT (g/L)*	6.0 - 8.0
Proteína Sérica Total (g/dL)	5.40 - 7.80
Albumina (g/dL)	2.10 - 3.30
Globulina (g/dL)	2.60 - 5.10
Glicose (mmol/L)	70 - 110
Ureia (mmol/L)	42,8 - 64,2
Creatinina (µmol/L)	0,8 - 1,8

Bilirrubina Total

0.15 - 0.20

* Proteína Plasmática Total

Fonte: Adaptado de KANEKO et al, 1997; MEYER e HARVEY, 2004; STOCKHAM e SCOTT, 2008.

Em seu estudo, GABOR (2000) observou que dos 87 animais amostrados, as anormalidade de bioquímica sérica foram hipoalbuminemia (55%, n= 47/86) e azotemia (37%, 32/86). A hipoalbuminemia é a anormalidade bioquímica mais observada em gatos com linfoma alimentar. A perda de albumina no lúmen ocorre através da parede intestinal comprometida. Esta perda é tão grande que excede a capacidade do fígado de sintetizar albumina (BARRS e BEATTY, 2012a). A associação sugestiva de linfoma alimentar e doença inflamatória intestinal (VAIL, 2013), levaram AWAYSEHSH et al (2016) a especularem se existiam padrões mais complexos envolvendo hematologia e bioquímica sérica que poderiam ser usados para diferenciar esses dois distúrbios. A hipoalbuminemia é a anormalidade bioquímica sérica mais comum em gatos com linfoma, ocasionada pelo rompimento da integridade da parede intestinal. AWAYSEHSH et al (2016) demonstraram que animais com doença inflamatória intestinal ou linfoma alimentar evidenciavam concentrações de albumina de 3,15 e 3,0 g/dL, respectivamente, em comparação com que animais saudáveis (3,50 g/dL). Também foi observado que as concentrações de proteína total plasmática eram mais baixas que os valores de referência normalidade (7,20 g/dL para animais com doença inflamatória intestinal e 7,0 g/dL para animais com linfoma alimentar).

A hipergamaglobulinemia, achado comum em cães com neoplasias, não é um achado comum em gatos (CRYSTAL, 2004; KNOTTENBEL e BLACKWOOD, 2006; ELLIOTT, 2014). A hipergamaglobulinemia é mais comumente associada a casos de mieloma múltiplo, entretanto outras doenças neoplásicas (de origem linfóide, especificamente), como linfoma, leucemia linfocítica crônica e plasmocitoma, podem levar a esta anormalidade. O linfoma, assim como outras neoplasias, age como um secretor de imunoglobulinas e acaba por produzir imunoglobulinas monoclonais em excesso (ELLIOTT, 2014). As imunoglobulinas

descritas em literatura são IgM, IgG e IgA. Tumores produtores de IgA e IgM resultam em hiperviscosidade sanguínea mais graves que as observadas com tumores produtores de IgG (LIPP, 2008). Esse aumento de hiperviscosidade sanguínea pode provocar distúrbios neurológicos, cardíacos e renais. Sangramentos também são relativamente comuns em casos de hiperglobulinemia, sendo originados devido a diminuição da adesão plaquetária a lesões endoteliais, adesão de imunoglobulinas as plaquetas e secreção do fator plaquetário 3 (ELLIOTT, 2014). Tumores produtores de IgA e IgG tem sido relatados em felinos domésticos (KNOTTENBEL e BLACKWOOD, 2006).

Azotemia refere-se ao aumento das concentrações plasmáticas de uréia e creatinina, sendo um dos melhores fatores para se avaliar problemas no sistema urinário. A azotemia pode ser de causa pré-renal, renal ou pós-renal. Azotemias pré-renais são ocasionadas por hipovolemia, como desidratação ou choque. Já azotemia renal é ocasionada por lesões glomerulares, tubulares, intersticiais, da pelve renal ou ainda de vasos sanguíneos renais. Por fim, azotemia pós-renal ocorre por obstruções ou rupturas do sistema urinário. No caso de gatos com linfomas, o aumento dos níveis séricos de creatinina e uréia podem ser decorrentes à infiltração renal pelo tumor, nefrose hipercalcêmica (rara em felinos) ou a desidratação, principalmente devido as perdas ocasionadas por vômito e/ou diarreia (VAIL, 2003). Em caso de linfoma renal, a urinálise e a relação proteína:creatinina também deve ser levada em consideração, uma vez que estes auxiliam na identificação de azotemias e capacidade de concentração urinária (CRYSTAL, 2004).

A elevação de enzimas hepáticas como Alanina Aminotransferase e Fosfatase Alcalina, associada ou não com hiperbilirrubinemia, pode ser indicativo da infiltração tumoral do fígado (VAIL, 2003). Essa infiltração tumoral é característica de estágio IV (DALE, 2009; LIPP, 2008) e devem ser avaliados uma vez que algumas drogas quimioterápicas utilizadas no tratamento, como a vincristina, são de metabolização hepática, podendo indicar baixa resposta terapêutica (ETTINGER, 2003).

Nos casos de animais com linfoma alimentar, é importante lembrar que 80% destes vão apresentar deficiência de cobalamina. Esta deficiência é esperada uma vez que, no caso da cobalamina, sua absorção é feita no íleo, área

mais comum para localização de LGAL (BARRS e BEATTY, 2012a; BARRS e BEATTY, 2012b).

2.5. ESTADIAMENTO CLÍNICO

O sistema de estadiamento clínico é realizado de acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que determina se há infiltração do tumor em outros órgãos e se há ou não presença de sinais clínicos (DALEK, 2009)(**Tabela 6**).

Tabela 6 Estadiamento clínico para linfoma felino.

Estágio	
I	Tumor único (extranodal) ou área anatômica única (nodal). Inclui tumores intratorácicos primários.
II	<p>Único tumor (extranodal) com linfonodo regional envolvido.</p> <p>Duas ou mais áreas nodais no mesmo lado do diafragma.</p> <p>Dois tumores únicos (extranodais) com ou sem envolvimento linfonodal no mesmo lado do diafragma.</p> <p>Um tumor primário ressecável do trato gastrointestinal, geralmente na área ileocecal, com ou sem envolvimento de nós mesentéricos associados.</p>

III	<p>Dois tumores únicos (estranodais) em lados opostos do diafragma.</p> <p>Duas ou mais áreas nodais acima e abaixo do diafragma.</p> <p>Todas as doenças intra-abdominais primárias irresseccáveis.</p> <p>Todos os tumores paraespinhas ou epidurais, independentemente de local ou locais do tumor.</p>
IV	<p>Estágios 1 - 3 com envolvimento do fígado e/ou baço.</p>
V	<p>Estágios 1 - 4 com envolvimento inicial do SNC ou medula óssea ou ambos.</p>

SNC, sistema nervoso central.

Fonte: VAIL, 2013.

2.6. TRATAMENTO

VAIL (2006), considera linfomas como a neoplasia maligna mais quimiorresponsiva da medicina veterinária.

Entretanto, devido a grande variabilidade histológica e diferentes formas anatômicas, os resultados aos tratamentos são menos previsíveis (LEAL et al, 2009).

A base do tratamento para linfoma é quimioterápica. O objetivo do tratamento quimioterápico é induzir a remissão completa e duradoura e em casos de recidiva da neoplasia, reinduzir sua remissão. Gatos tratados têm expectativa de vida de seis a nove meses com tratamento quimioterápico (COUTO, 2009). Diversos protocolos quimioterápicos são descritos em literatura, sendo que o protocolo da Universidade de Winsconsin-Madison é o mais utilizado. A maioria dos protocolos utiliza diferentes combinações de fármacos, podendo incluir ciclofosfamida, clorambucil, lomustina, doxorubicina, vincristina e prednisolona

(CRYSTAL et al, 2001; COUTO, 2009). Em animais que apresentarem recidiva da neoplasia, deve-se realizar a reindução com repetição do protocolo utilizado anteriormente. Em casos em que a tentativa de reindução não forem bem sucedidas, deve-se utilizar protocolos de resgate (COUTO, 2009; VAIL, 2013).

Outros tratamentos para linfomas em felinos incluem a radioterapia e tratamento cirúrgico, em caso de linfoma localizado em estágio I ou linfoma extranodal solitário. A radioterapia é aconselhável em casos de linfomas ainda em estágio I, linfoma extranodal solitário (como por exemplo nasal, cutâneo ou medular), no tratamento paliativo de linfoma localizado e em casos de estágios terminais não responsivos e já resistentes a quimioterapia (VAIL, 2013).

Em casos de co-infecção por *Mycoplasma* spp., gatos sintomáticos e com alterações laboratoriais pode ser feito com tetraciclinas e derivados, por via oral ou parenteral. A doxiciclina na dose recomendada de 5 a 10 mg/kg reduz os sintomas da doença e diminui o número de parasitos no sangue, devendo ser feita diariamente, durante 21 dias. Enrofloxacina e marbofloxacina também são descritas na literatura como tratamentos opcionais a doxiciclina. A anemia ocasionada pela hemoplasmosose apresenta componente imunomediado, de tal forma, a terapia com corticoides também pode ser indicada juntamente com a terapia antibiótica (MAGDA, 2016; COUTO, 2009).

O manejo nutricional é de suma importância uma vez que a maioria dos felinos acometidos por linfomas apresentam-se caquéticos quando diagnosticados, principalmente devido a síndromes paraneoplásicas (ELLIOTT, 2014) Em casos de linfomas alimentares, este manejo é crucial uma vez que a terapêutica nutricional é um desafio clínico. Por apresentarem má absorção de nutrientes e sofrer de deficiência de cobalamina, a suplementação parenteral de cobalamina e outras vitaminas pode ser benéfica para estes pacientes (BARRS e BEATTY, 2012a; BARRS e BEATTY, 2012b). Um bom manejo de dor também deve ser levado em consideração, uma vez que a diminuição do apetite e anorexia sofrem forte influências do desconforto gerado pela neoplasia. A utilização de anti-inflamatórios e analgésicos pode ser essencial para a melhoria do bem estar do gato (COUTO, 2009). Estimulantes de apetite e antieméticos, como a metoclopramida, ondasetrona e maropitant, também são indicados pela

literatura (COUTO, 2009). Em casos de anorexia persistente, a colocação de sonda esofágica se faz necessária (ELLIOT, 2014; VAIL, 2007).

3. OBJETIVOS

- Determinar a ocorrência dos tipos de linfoma dos felinos atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília, durante o período de janeiro de 2017 a setembro de 2018.
- Correlacionar os tipos de linfomas com os achados laboratoriais observados no momento da primeira consulta no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas amostras de sangue de 23 gatos domésticos com suspeita clínica de linfoma, atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UnB. Os casos foram classificados de acordo com os tipos de linfoma, idade, sexo e presença ou não de infecção pelos vírus FeLV e FIV. Os animais que tiveram idade entre 0 a 6 anos foram considerados como jovens e aqueles que possuíam mais de 7 anos, como adultos. O sangue foi acondicionado em tubos com anticoagulante (EDTA) e sem anticoagulante. As amostras foram processadas no mesmo dia da colheita.

A maior parte do sangue coletado foi utilizado para a realização de hemograma, executado no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do Hospital Veterinário da Universidade de Brasília (UnB), Distrito Federal. Foi utilizado o contador semiautomático de células para uso veterinário, modelo Micros ABC Vet (Horiba ABX), para determinar o número total de hemácias, leucócitos, plaquetas e a concentração de hemoglobina. O volume corpuscular médio (VCM) e a concentração de hemoglobina (CHCM) foram determinados utilizando o cálculo padrão. O volume globular (VG) foi determinado pela técnica do microhematócrito. As proteínas plasmáticas (PPT) foram determinadas utilizando o refratômetro. Foram confeccionados esfregaços de sangue total

corados com corante panótico para a realização do diferencial leucocitário e observação morfológica das células.

As amostras acondicionadas em tubos sem anticoagulante foram utilizadas para a determinação da concentração da bioquímica sérica: uréia, creatinina, ALT, FA, proteínas totais, albumina e globulina, realizadas em um aparelho automático (Cobas C 111 Analyzer - Roche) utilizando kits bioquímicos específicos (Roche®), seguindo as orientações do fabricante.

A análise estatística foi realizada com auxílio do software Microsoft Office Excel para OS X.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 23 casos de linfoma em gatos atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília. No **Anexo I** encontram-se os dados observados de acordo com tipo de linfoma, sexo, raça, idade e infecção pelo FeLV e/ou FIV.

O linfoma mediastínico foi o mais frequente entre os pacientes analisados (43,3%, n=10/23), seguido pelo alimentar (30,4%, n=7/23), multicêntrico (13%, n=3/23) e extranodal (13%, n=3/23).

Antes do advento da vacina contra o FeLV, o linfoma mediastínico era a forma anatômica mais comum nos países desenvolvidos (FABRIZIO et al, 2013). Hoje, o que se observa nos países desenvolvidos é a maior prevalência do linfoma alimentar, sendo seguida pelo mediastínico e multicêntrico. O linfoma extranodal é incomum em felinos domésticos (SCHMIDT e CRYSTAL, 2011).

Estes dados corroboram que a realidade da medicina veterinária brasileira encontra-se atrasada quando comparada com a de países desenvolvidos, como Estados Unidos e União Européia. Fatores como baixa difusão de informações, tanto entre os tutores quanto os médicos veterinários brasilienses, e baixas prevalência de animais vacinados podem predispor o aumento de casos de linfoma na população amostrada. Além disso, o público que frequenta o Hospital, são tutores sem muitos recursos e provenientes de áreas mais carentes do Distrito Federal e entorno (WEBER, 2016).

De acordo com a literatura, machos não castrados e com acesso à rua são susceptíveis a serem infectados com o vírus da FeLV do fêmeas (HARTAMANN, 2012). Esta diferença não foi observada nos animais aqui amostrados.

Segundo LEAL et al. (2009), estudos australianos observaram maior ocorrência de linfoma em gatos siameses, de raças orientais e seus cruzamentos. Neste estudo 86% (n=20/23) dos casos observados eram de animais sem raça definida enquanto apenas 13% (n=3/23) eram de raça oriental. É importante ressaltar que por ser um público de baixa renda, nem sempre animais de raças puras são atendidos pelos médicos veterinários do hospital.

Animais jovens (entre 0 e 6 anos de idade) foram os predominantes neste levantamento (65,2%, n=15/23), sendo observado mais frequentemente em animais diagnosticados com linfoma mediastínico (20,7%, n=9/10). Apenas 5 animais (21,7%, n=5/23) estavam entre a faixa etária de 7 a 18 anos e 3 (13%) animais não dispunham de informações quanto suas faixas etárias em suas fichas clínicas. A tendência que se observa na medicina veterinária mundial é que existe maior preocupação para com a vida, saúde e bem estar animal, fazendo com que o acompanhamento clínico destes animais inicie mais cedo.

Durante a década de 80 nos países desenvolvidos, cerca de 70% dos felinos com linfoma eram FeLV positivos e jovens (FABRIZIO et al, 2013). Neste levantamento, 56% (n=13/23) dos animais jovens eram positivos para o vírus da FeLV, enquanto apenas 8,6% (n=2/23) dos animais adultos foram positivos.

É importante ressaltar que a medicina veterinária brasileira ainda se encontra na fase de alta prevalência da FeLV. No Distrito Federal, a ocorrência de gatos FeLV positivos atendidos no Hospital Veterinário da UnB é de 26,8% (IC: 19,3 - 34,2%)(AQUINO, 2012).

Mundialmente, a prevalência do vírus é significativamente alta, sendo acima de 5% (FERREIRA et al, 2017). Dos 23 animais amostrados, 17 FeLV positivos foram diagnosticados com algum tipo de linfoma (73,91%, n=17/23), enquanto 3 animais apresentaram-se negativos para FeLV entretanto foram diagnosticados com linfoma (13,04%, n=3/23); 2 animais não tinham informações em suas fichas quanto a infecção por FeLV, porém também foram diagnosticados com algum tipo de linfoma (8,69%, n=2/23). Apenas 1 animal foi positivo para infecção por FeLV e FIV, apresentando linfoma (4,34%, n=1/23).

Quanto aos sinais clínicos, os resultados foram semelhantes aqueles previamente relatados. Os animais diagnosticados com linfoma mediastínico apresentaram como principais sinais clínicos dispnéia, taquipneia, hiporexia, anorexia, hipodipsia, oligúria, apatia, regurgitação, perda de peso, linfadenomegalia, massa mediastínica cranial na radiografia torácica, diminuição da compressibilidade torácica, abafamento sons respiratórios e cardíacos à auscultação e ainda efusão pleural (COUTO, 2009; CÁPUA et al, 2005). Dos animais diagnosticados com este tipo de linfoma, 80% dos animais diagnosticados efusão pleural. Anemia não foi observada em nenhum dos animais com linfoma mediastínico. Quanto anormalidades de leucograma, a leucocitose não foi observada em nenhum dos casos, sendo a linfopenia a única alteração condizente com a literatura encontrada (26,08%, n=6/23)(**Tabela 8**).

Tabela 8 Achados hematológicos em gatos diagnosticados com linfoma mediastínico.

	Intervalo de referência	Mediana (desvio padrão) observados
Hemácias (x10⁶/μ/L)	5.92 - 11.16	9,1 (± 2,02)
Hemoglobina (g/dL)	8.17 - 15.26	13,95 (± 3,19)
Hematócrito (%)	24.0 - 46.0	44 (± 8,94)
VCM (fL)	36.96 - 54.98	47,5 (± 10,32)
CHCM (%)	26.24 - 35.91	31,5 (± 3,03)
Leucócitos totais (μ/L)	5.500 - 19.500	10,250 (± 9,71)
Bastonetes (μ/L)	0 - 300	0 (0)
Neutrófilos segmentados (μ/L)	2.500 - 12.500	10.602 (± 9617,44)
Linfócitos (μ/L)	1.500 - 7.000	935 (± 403,55)
Monócitos (μ/L)	0 - 850	405 (± 216,27)
Eosinófilos (μ/L)	0 - 1.500	162 (± 113,94)
Basófilos (μ/L)	Raros, 0 - 100	99,5 (± 62,93)
PPT (g/DL)	6,0 - 8,0	7,6 (± 1,96)

Plaquetas (/μL)	200.670 - 377.000	279.000 (± 86919,81)
------------------------	-------------------	----------------------

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

Os animais diagnosticados com linfoma alimentar apresentaram vômitos, diarreia, perda de peso, hiporexia, emagrecimento progressivo, espessamento de alças intestinais na ultrassonografia abdominal, massa abdominal palpável em região hipogástrica e linfonodos mesentéricos palpáveis, conforme descrito na literatura (BARRS e BEATTY, 2012a; BARRS e BEATTY, 2012b). AWAYSHEH et al (2016) observaram que animais com linfoma alimentar apresentam contagem eritrocitária mais baixa dos que os observados em animais sadios, assim como valores de volume globular, VCM e CHCM. Estes citados não foram observados durante este estudo (COUTO, 2009). Apenas linfopenia, conforme descrito em literatura (GABOR, 2000)(**Tabela 9**).

Tabela 9 Achados hematológicos em gatos diagnosticados com linfoma alimentar.

	Intervalo de referência	Mediana (desvio padrão) observados
Hemácias (x10⁶/μL)	5.92 - 11.16	8,04 (± 1,65)
Hemoglobina (g/dL)	8.17 - 15.26	14 (± 1,99)
Hematócrito (%)	24.0 - 46.0	43 (± 5,97)
VCM (fL)	36.96 - 54.98	48 (± 8,15)
CHCM (%)	26.24 - 35.91	32,5 (± 8,06)
Leucócitos totais (μ/L)	5.500 - 19.500	9.000 (± 10,89)
Bastonetes (μ/L)	0 - 300	0 (0)
Neutrófilos segmentados (μ/L)	2.500 - 12.500	5.328 (± 11.046,46)
Linfócitos (μ/L)	1.500 - 7.000	1.170 (± 1.646,19)
Monócitos (μ/L)	0 - 850	379,5 (± 842,09)

Eosinófilos ($\mu\text{/L}$)	0 - 1.500	400 (\pm 346,32)
Basófilos ($\mu\text{/L}$)	Raros, 0 - 100	90 (\pm 61,85)
PPT (g/DL)	6,0 - 8,0	8,0 (\pm 0,93)
Plaquetas ($\mu\text{/L}$)	200.670 - 377.000	288.000 (\pm 197.942,83)

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

Os animais com linfoma multicêntrico apresentaram dispneia, hiporexia, cianose, linfadenomegalia periférica, emagrecimento e ascite. Anemia foi observada em 66,6% dos animais com linfoma multicêntrico, sendo classificadas como macrocíticas normocrômicas (**Tabela 10**). Anemias macrocíticas normocrômicas estão associadas a hemorragias e hemólises. É comumente encontrada em gatos com FeLV e em casos de deficiência de cobalamina. Deve-se levar em consideração discrepâncias relacionadas a erros de leitura pelo maquinário, onde aglutinação de eritrócitos pode confundir a contagem pelo contador automático. Tumefação celular também deve ser levada em consideração, podendo ser associada por armazenamento prolongado da amostra em tubo de EDTA ou até mesmo pelo excesso de EDTA (STOCKHAM e SCOTT, 2012; THRALL, 2012).

Tabela 10 Achados hematológicos em gatos diagnosticados com linfoma multicêntrico.

	Intervalo de referência	Mediana (desvio padrão) observados
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{/L}$)	5.92 - 11.16	3,81 (\pm 3,60)
Hemoglobina (g/dL)	8.17 - 15.26	6,5 (\pm 4,31)
Hematócrito (%)	24.0 - 46.0	22 (\pm 13)
VCM (fL)	36.96 - 54.98	58 (\pm 13,65)
CHCM (%)	26.24 - 35.91	32 (\pm 1,52)
Leucócitos totais ($\mu\text{/L}$)	5.500 - 19.500	4.600 (\pm 12,36)

Bastonetes (μ/L)	0 - 300	0 (0)
Neutrófilos segmentados (μ/L)	2.500 - 12.500	2.880 (\pm 610,940)
Linfócitos (μ/L)	1.500 - 7.000	680 (\pm 12.927)
Monócitos (μ/L)	0 - 850	263 (\pm 83,43)
Eosinófilos (μ/L)	0 - 1.500	297 (\pm 159,80)
Basófilos (μ/L)	Raros, 0 - 100	184 (\pm 0)
PPT (g/DL)	6,0 - 8,0	6,4 (\pm 0,23)
Plaquetas (μ/L)	200.670 - 377.000	138.00 (\pm 144.249,78)

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

Em um único animal com linfoma multicêntrico, foi observado trombocitopenia e presença de *Hemoplasma* spp. no esfregaço sanguíneo. Pacientes neoplásicos podem apresentar trombocitopenia, sendo associados a neoplasias subjacentes. Em casos de neoplasias subjacentes, a trombocitopenia pode ocorrer por diminuição da produção de plaquetas, aumento do sequestro esplênico, aumento da destruição ou ainda aumento de seu consumo ou utilização pelo organismo (CHILDRESS, 2012). Até o momento da apresentação deste trabalho, não foram determinadas neoplasias subjacentes neste animal em específico. Apesar de não existirem relatos na literatura sobre relação entre a trombocitopenia e a infecção por *Mycoplasma*, MARTINEZ et al (2016) observaram a presença de trombocitopenia em 46,7% (7/15) dos hemogramas por eles analisados.

Quanto a linfomas extranodais, 3 animais foram diagnosticados. Um animal foi diagnosticado com linfoma medular e apresentou sinais clínicos como apatia, hiporexia, emagrecimento, paresia/paraplegia de membros pélvicos, dispneia e ataxia (CRYSTAL et al, 2004). Não foi observado anemia, entretanto leucopenia por linfopenia foi observado (**Tabela 11**).

Tabela 11 Achados hematológicos em gatos diagnosticados com linfoma medular.

	Intervalo de referência	Mediana (desvio padrão) observados
Hemácias (x10⁶/μ/L)	5.92 - 11.16	10,15
Hemoglobina (g/dL)	8.17 - 15.26	15,0
Hematócrito (%)	24.0 - 46.0	48
VCM (fL)	36.96 - 54.98	47
CHCM (%)	26.24 - 35.91	33
Leucócitos totais (μ/L)	5.500 - 19.500	4.400
Bastonetes (μ/L)	0 - 300	0 (0)
Neutrófilos segmentados (μ/L)	2.500 - 12.500	3.300
Linfócitos (μ/L)	1.500 - 7.000	616
Monócitos (μ/L)	0 - 850	132
Eosinófilos (μ/L)	0 - 1.500	308
Basófilos (μ/L)	Raros, 0 - 100	44
PPT (g/DL)	6,0 - 8,0	7,0
Plaquetas (/μ/L)	200.670 - 377.000	233.000

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

Um animal FeLV positivo foi diagnosticado com linfoma renal e apresentou anorexia, adipsia, vômitos, perda de peso, renomegalia na palpação, na radiografia e na ultrassonografia abdominais (MOORE, 2013; MORRIS e DOBSON, 2006). Este também apresentou anemia normocítica normocrômica, conforme descrito na literatura (**Tabela 12**). É possível que esta anemia apresentada possa estar associada não somente ao linfoma, mas possivelmente por comprometimento da produção eritrocitária (THRALL, 2012). Também deve-se

levar em consideração a infecção pelo FeLV neste animal, uma vez que o vírus leva a diminuição da produção de eritrócitos (STOCKHAM e SCOTT, 2008).

Hipoproteinemia foi observada tanto em amostras plasmáticas quanto em amostras séricas. A hipoproteinemia pode ser ocasionada por aumento da perda de proteínas pelo espaço vascular, seja por perda de sangue, como por nefropatias, enteropatias e dermatopatias. Danos glomerulares ocasionam a retração de podócitos ou a perda da permeabilidade seletiva da membrana glomerular. Essas lesões permitem que proteínas passem pela barreira glomerular, fazendo com que as perdas sejam maiores do que a produção destas proteínas (THRAL, 2012; STOCKHAM e SCOTT, 2008). Insuficiências hepáticas, má-absorção ou má-digestão, caquexia e hemodiluição também podem ocasionar esta anormalidade (STOCKHAM e SCOTT, 2008).

Trombocitopenia também foi observada podendo ser resultante do linfoma em si ou ainda por diminuição da produção de plaquetas, aumento do sequestro esplênico, aumento da destruição ou ainda aumento de seu consumo ou utilização pelo organismo. Mielofitose pode estar envolvida uma vez que pode haver substituição de tecido hematopoiético por tecido neoplásico (CHILDRESS, 2012).

Tabela 12 Achados hematológicos em gatos diagnosticados com linfoma renal.

	Intervalo de referência	Mediana (desvio padrão) observados
Hemácias (x10⁶/μ/L)	5.92 - 11.16	4,01
Hemoglobina (g/dL)	8.17 - 15.26	6,5
Hematócrito (%)	24.0 - 46.0	19
VCM (fL)	36.96 - 54.98	47
CHCM (%)	26.24 - 35.91	34
Leucócitos totais (μ/L)	5.500 - 19.500	13.100
Bastonetes (μ/L)	0 - 300	0

Neutrófilos segmentados (μ/L)	2.500 - 12.500	11.520
Linfócitos (μ/L)	1.500 - 7.000	1.179
Monócitos (μ/L)	0 - 850	131
Eosinófilos (μ/L)	0 - 1.500	262
Basófilos (μ/L)	Raros, 0 - 100	0
PPT (g/DL)	6,0 - 8,0	5,4
Plaquetas ($/\mu/L$)	200.670 - 377.000	158.000

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

Um único animal jovem, FeLV positivo foi diagnosticado com linfoma nasal e apresentou dispnéia, epistaxe e corrimento nasal (SCHMIDT e CRYSTAL, 2011; CRYSTAL, 2004; LITTLE et al, 2007). Em seu estudo LITTLE et al (2007), observaram neutrofilia 29,1% (n=14/48) e linfopenia em 45,8% (n=22/48) de seus animais amostrados. Apesar de quadro anêmico não ter sido observado, no leucograma observou-se leucopenia por linfopenia, podendo ser ocasionada por consumo de leucócitos para a área da lesão (**Tabela 13**).

Tabela 13 Achados hematológicos em gatos diagnosticados com linfoma nasal.

	Intervalo de referência	Mediana (desvio padrão) observados
Hemácias ($\times 10^6/\mu/L$)	5.92 - 11.16	9,8
Hemoglobina (g/dL)	8.17 - 15.26	14,3
Hematócrito (%)	24.0 - 46.0	46
VCM (fL)	36.96 - 54.98	47
CHCM (%)	26.24 - 35.91	31
Leucócitos totais (μ/L)	5.500 - 19.500	4.500
Bastonetes (μ/L)	0 - 300	0

Neutrófilos segmentados (μ/L)	2.500 - 12.500	3.240
Linfócitos (μ/L)	1.500 - 7.000	1.125
Monócitos (μ/L)	0 - 850	45
Eosinófilos (μ/L)	0 - 1.500	90
Basófilos (μ/L)	Raros, 0 - 100	0
PPT (g/DL)	6,0 - 8,0	7,8
Plaquetas ($/\mu/L$)	200.670 - 377.000	340.000

Fonte: Adaptado de WEISS et al, 2010.

Quanto as anormalidades de leucograma, a literatura descreve linfopenia, eosinopenia e monocitose (COUTO, 2009). A leucocitose foi observada em 4 gatos (17%, $n=4/23$), com todos apresentando contagem total de leucócitos bastante acentuada (37,9; 25,4; 30,4; e 28,6 $\times 10^3 \mu/L$). A neutrofilia foi observada em 2 animais (8%, $n=2/23$). Esse dado corresponde ao relatado por GABOR (2000) que observou leucocitose em 33% dos gatos amostrados em sua pesquisa ($n=32/97$) e 65% ($n=59/91$) apresentavam neutrofilia.

A linfopenia esteve presente entre 95% dos animais amostrados ($n=22/23$), mostrando maior prevalência do que o observado por GABOR (2000) (55%, $n=50/91$). A linfopenia é ocasionada por mudanças na cinética linfocitária, estimulada por mediadores inflamatórios. Em áreas onde há grande quantidade de tecido inflamatório, ocorre a migração destes leucócitos, fazendo com que estes fiquem estocados em áreas inflamadas e não realizem a recirculação entre linfonodos e circulação sanguínea. Além de inflamações, redistribuição induzida por corticoesteróides, infecções virais (como FeLV e FIV), septicemia ou endotoxemia, efusões torácicas ricas em linfócitos, neoplasias e doenças gastrointestinais podem levar a diminuição de linfócitos na circulação sanguínea (THRALL, 2012; WEISS et al, 2010; STOCKHAM e SCOTT, 2008).

Apenas um dos animais diagnosticado com linfoma multicêntrico foi considerado leucêmico, devido a extensão da linfocitose (23.030 μ/L) e morfologia

anormal de suas células circulantes, apresentando linfócitos reativos e figuras de mitose na circulação. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada pela presença de linfoblastos no sangue e na medula óssea. Entretanto, tanto na leucemia linfoblástica aguda quanto na fase leucêmica do linfoma multicêntrico (estágio V) os linfoblastos podem ser encontrados no sangue e na medula óssea, dificultando a diferenciação desses dois distúrbios. Não houve informação disponível quanto ao estadiamento clínico deste gato. Para que pudesse ser feita a diferenciação entre linfoma multicêntrico e a leucemia linfoblástica aguda, observada nesse caso, sugere-se a confirmação da presença do imunofenótipo CD34 (VAIL, 2008; ETTINGER, 2003).

Dois animais não tiveram as contagens totais de plaquetas liberadas devido a presença de fibrina na amostra. Trombocitopenias foram observadas em 26% dos animais amostrados (n=6/23). A percentagem de trombocitopenias observadas neste estudo foi maior do que a descrita em literatura (CHILDRESS, 2012).

A co-infecção por *Hemoplasma* spp. foi observada em 17% dos animais aqui amostrados (n=4/23). Todos os animais foram positivos para FeLV. É possível que o achado deste hemiparasita na lâmina esteja associado a reativação de infecções latentes e a supressão de resposta imune ocasionada pelo vírus da FeLV, conforme descrito por Magda (2016).

Nem todos os animais amostrados tiveram exames de bioquímica sérica avaliadas. Cálcio não foi mensurados durante este estudo. As análises estatísticas de bioquímica sérica encontram-se disponíveis no **Tabela 14**.

Tabela 14 Intervalos de referência de bioquímica sérica de felinos domésticos e achados laboratoriais encontrados.

	Felinos	Mediana (desvio padrão) observados
ALT (U/L)	6 - 83	46 (± 73,42)
Fosfatase alcalina (UI/L)	25 - 93	35 (± 134,110)
Proteína sérica total (g/dL)	5.40 - 7.80	7,4 (± 1,84)

Albumina (g/dL)	2.10 - 3.30	3,45 (\pm 0,91)
Globulina (g/dL)	2.60 - 5.10	3,65 (\pm 1,11)
Ureia (mmol/L)	42,8 - 64,2	51 (\pm 13,75)
Creatinina (μmol/L)	0,8 - 1,8	1,2 (\pm 16,75)
Bilirrubina Total	0.15 - 0.20	0,1 (\pm 0,63)

Fonte: Adaptado de Kaneko *et al.*, 1997; Meyer & Harvey, 2004; STOCKHAM e SCOTT, 2008.

Dos 21 animais amostrados quanto anormalidades de bioquímica sérica, 6 animais (28%) apresentaram aumento de ALT e 7 animais (33%) apresentaram aumento de FA. O aumento de enzimas hepáticas, juntamente com hiperbilirrubinemia pode ser resultante da infiltração tumoral do fígado. Entretanto, o aumento destas enzimas hepáticas foi observada de forma casual, em casos aleatórios, sem ter aparentemente possível infiltração tumoral. Estes dados foram confirmados por exames de imagem ultrassonográfica, e exames complementares como citologia foram sugeridos porém não puderam ser realizados. Hiperbilirrubinemia também não foi observada em nenhum dos casos de linfoma aqui estudados.

A hipoalbuminemia é mais encontrada em animais com linfoma alimentar, devido a perda de albumina pelo lúmem intestinal que excede a capacidade do fígado de sintetizar a mesma (VAIL, 2003; BARRS e BEATTY, 2012a), o que não foi observado neste estudo retrospectivo (mediana = 8.2 g/dL, desvio padrão = 33,02). É possível que os animais aqui amostrados tivessem linfoma alimentar de grau baixo (LGAL), que apenas perde a integridade da parede intestinal a medida que a neoplasia avança (BARRS e BEATTY, 2012a). A hiperalbuminemia encontrada durante a análise estatística é decorrente de hiperproteinemia e hiperalbuminemia observada em um felino FeLV positivo diagnosticado com linfoma alimentar. A hiperproteinemia e hiperalbuminemia concomitante pode ser resultante da hemoconcentração, causada por vômitos, diarreia e desidratação, todos sinais clínicos apresentados e observados durante este estudo em animais com linfoma alimentar (BARRS e BEATTY, 2012a; STOCKHAM e SCOTT, 2008).

A hipergamaglobulinemia, achado comum em cães com neoplasias, não é comum em gatos (CRYSTAL, 2004; KNOTTENBEL e BLACKWOOD, 2006; ELLIOTT, 2014). O aumento de globulinas não foi observado neste estudo.

O aumento de uréia e creatinina séricas podem ocorrer secundariamente à infiltração renal pela neoplasia, à nefrose hipercalcêmica ou à desidratação (VAIL, 2003). Nenhum dos animais amostrados apresentou quadro azotêmico. No caso de animais com linfoma renal, espera-se que haja quadro de azotemia, uma vez que normalmente esses animais apresentam linfoma bilateral, que levam a insuficiência renal (MORRIS e DOBSON, 2008). Este dado não foi observado neste estudo. Entretanto, para que haja quadro azotêmico, seria necessário a perda de função renal de pelo menos 75% dos néfrons (THRALL, 2012; WEISS et al, 2010; STOCKHAM e SCOTT, 2008). Além disso, o controle da densidade urinária auxiliaria no estadiamento deste animal (MORRIS e DOBSON, 2008). Todavia, estas informações não encontravam-se na ficha clínica do animal.

6. CONCLUSÃO

- O linfoma mediastínico foi o mais frequente entre os pacientes analisados (43,3%, n=10/23), seguido pelo alimentar (30,4%, n=7/23), multicêntrico (13%, n=3/23) e extranodal (13%, n=3/23).
- A maior ocorrência de linfoma foi observada em gatos sem raça definida (86%, n=20/23). Apenas 13% (n=3/23) eram de raça oriental. Não houve diferença quanto a infecção pela FeLV entre machos e fêmeas. Animais jovens (entre 0 e 6 anos de idade) positivos para FeLV foram predominantes neste levantamento (56%, n=13/23). Os linfomas foram predominantemente neste grupo (62,2%, n=15/23).
- A maioria (73,91%, n=17/23) dos animais com linfoma eram FeLV positivos.
- A linfopenia foi a anormalidade de leucograma encontrada em gatos com linfoma mediastínico, alimentar, multicêntrico e extranodal.
- Trombocitopenia foi observada em 26% (n=6/23) dos animais amostrados, sendo sua prevalência maior do que a descrita em literatura.

- O aumento de enzimas hepáticas foi observada em alguns casos. O aumento de ALT foi observada em 6 animais (28%) enquanto 7 animais (33%) apresentaram aumento de FA, sem ter aparentemente possível infiltração tumoral no fígado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, F. V. et al. Linfoma mediastinal em gatos - relato de caso. **Clínica Veterinária**. Guará. Ano XI, n. 63, julho/agosto, 2006. p. 68 - 74.

ARAÚJO, G. G. Linfoma felino. 2009. 45f. Trabalho final de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

AQUINO, L. C. Ocorrência do vírus da leucemia felina no DF e suas alterações laboratoriais. 2012. 83f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília.

ARGYLE, D.J. What is new in canine and feline lymphoma. In: **Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland**, pp. 518-520. 2008.

ARVIDSSON, B. et al. Patients' perceptions of drug dispensing in a rheumatological in-patient unit. **Musculoskeletal Care**, v. 3, n. 4, p. 213–223, 2005.

AZEVEDO, P. S. M. **Avaliação da ocorrência de coinfeção de FIV, FeLV e micoplasmas hemotrópicos (*Mycoplasma haemofelis* e *M. haemominutum*) em gatos domésticos na zona norte de Portugal**. 2017. 45f. Trabalho Final de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

AWAYSHEH, A. et al. Evaluation of supervised machine-learning algorithms to distinguish between inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma in cats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 28, n. 6, p. 679–687, nov. 2016.

BALHESTEROS, M. **Linfoma em cães e gatos**, 2006. Disponível em: <<http://tcconline.utp.br/wp-content/uploads/2011/09/linfoma-caes-e-gatos.pdf>>

BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 3, p. 182–190, mar. 2012.

BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: Further diagnostics, therapy and prognosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, p.191-201, 2012b.

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

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

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. (EDS.). **Saunders manual of small animal practice**. 3rd ed ed. St. Louis, Mo: Saunders Elsevier, 2006.

BOUND, N. J.; PRIESTNALL, S. L.; CARIU, M. P. Lingual and renal lymphoma in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 4, p. 272–275, abr. 2011.

BURKHARD, M. J.; BIENZLE, D. Making Sense of Lymphoma Diagnostics in Small Animal Patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, n. 6, p. 1331–1347, nov. 2013.

CÁPUA, M. L. B. et al. Linfoma mediastinal em felino persa - relato de caso. **ARS Veterinária**. Jaboticabal, SP, Vol. 21, nº 2, 311-314, 2005.

CHILDRESS, M. O. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, n. 1, p. 123–155, jan. 2012.

COSTA, F. V. A. DA et al. Hematological findings and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) positivity in cats from southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 12, p. 1531–1536, dez. 2017.

COUTO, C. G. What is New on Feline Lymphoma? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 4, p. 171–176, dez. 2001.

COUTO, C.G. Lymphoma in the cat and dog. In Nelson, R.N. & Couto, C.G. (Eds). **Small animal internal medicine**. (4th ed.). (pp. 1175-1186). Missouri: Mosby Elsevier. 2009.

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

CRYSTAL, M.A.; SCHMIDT, B.R. Chemotherapy for lymphoma. In: NORSWORTHY, G.D.; GRACE, S.F.; CRYSTAL, M.A.; TILLEY, L.P. **The Feline Patient**. Section 1: Diseases and Conditions. 4 ed. Blackwell Publishing Ltd, 2011. cap 34, p. 76-80.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª edição ed. [s.l.] Editora Roca, 2016.

DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X.; BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION (EDS.). **BSAVA manual of canine and feline oncology**. 3rd ed ed. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2011.

ELLIOTT, J. Paraneoplastic syndromes in dogs and cats. **In Practice**, v. 36, n. 9, p. 443–452, out. 2014.

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

FIGUEIREDO, A. S.; ARAÚJO JÚNIOR, J. P. Vírus da leucemia felina: análise da classificação da infecção, das técnicas de diagnóstico e da eficácia da vacinação com o emprego de técnicas sensíveis de detecção viral. **Ciência Rural**, v. 41, n. 11, p. 1952–1959, nov. 2011.

FURIOSO FERREIRA, R. et al. Perfis hematológicos, bioquímicos e proteína plasmática total de gatos infectados com o vírus da leucemia felina. **Archives of Veterinary Science**, v. 22, n. 4, 22 dez. 2017.

GABOR, L.; CANFIELD, P.; MALIK, R. Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, v. 78, n. 7, p. 456–461, jul. 2000.

GEROU-FERRIANI, M. et al. Agarose gel serum protein electrophoresis in cats with and without lymphoma and preliminary results of tandem mass fingerprinting analysis: SPE and proteomics in cats with and without lymphoma. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 2, p. 159–173, jun. 2011.

GROVER, S. **Gastrointestinal Lymphoma in Cats**, out. 2005. Disponível em: <http://vetfolio-vetstreet.s3.amazonaws.com/mmah/d0/a9fd5f3bbd4f3e8c468c04b0f8ffd4/filePV_27_10_741.pdf>

HAGIWARA, M. K.; RECHE, A.; LUCAS, S. R. R. Estudo clínico da infecção de felinos pelo vírus da leucemia felina em São Paulo. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 4, n. 1, p. 35–38, 1997.

HANEY, S.M.; BEAVER, L.; TURREL, J.; CLIFFORD, C.A.; KLEIN, M.K.; CRAWFORD, S.; POULSON, J.M. & AZUMA, C. Survival analysis of 97 cats with nasal lymphoma: a multiinstitutional retrospective study (1986-2006). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.287-294. 2009.

HARVEY, J. W. The feline blood film: 2. Leukocyte and platelet morphology. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 7, p. 747–757, jul. 2017.

HARTAMANN, K. Feline leucemia vírus infection. *In*: GREENE, C.E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4th ed. St Louis: Elsevier, 2012, p. 108-136.

KENT, M. S. Cats and Chemotherapy: Treat as “small dogs” at your peril. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 5, p. 419–424, maio 2013.

KISELOW, M. A. et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995 - 2005). **JAVMA**, v. 3, n. 232, 2008.

KRICK, E. L.; SORENMO, K. U. A Review and Update on Gastrointestinal Lymphoma in Cats. In: **August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7**. [s.l.] Elsevier, 2016. p. 561–571.

LEAL, M. L. G. Avaliação da frequência da infecção por micoplasmas hemotrópicos em gatos com linfoma. 2008. 87f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

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, n. 8, p. 692–700, ago. 2009.

LIPP, V. B. Linfossarcoma em cães. 2008. Trabalho final de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

LITTLE, L.; PATEL, R.; GOLDSCHMIDT, M. Nasal and Nasopharyngeal Lymphoma in Cats: 50 Cases (1989–2005). **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 6, p. 885–892, nov. 2007.

LU, P. Staging and Classification of Lymphoma. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 35, n. 3, p. 160–164, jul. 2005.

LUTZ, H. et al. Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 7, p. 565–574, jul. 2009.

MATIZ, O.R.S. (2016). Linfoma alimentar, linfoma extranodal e linfoma mediastinal. Em: MAZZOTTI, G. & ROZA, M., **Medicina Felina Essencial – Guia Prático**, 1ªed, pp. 137-157. Editora Equalis. 2016.

MAUNDER, C. L. et al. Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 10, p. 686–693, out. 2012.

MEIGHEN, E.; YUE, R. Hybrids of chemical derivatives of Escherichia coli alkaline phosphatase. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 412, n. 2, p. 262–272, 15 dez. 1975.

MICHEL, K.E.; SORENMO, K.U. (2008). Nutritional status of cats with cancer: nutritional evaluation and recommendations. In P. Pibot, V. Biourge & D. Elliott (Eds.), **Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition**. 2008.

MOORE, A. Extranodal Lymphoma in the Cat: Prognostic factors and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 5, p. 379–390, maio 2013.

MOORE, A.S. & FRIMBERGER, A.E. Anticancer drugs and protocols: traditional drugs. In: Moore & Frimberger, J.D. & Twedt, D.C. (Eds), Kirk's current veterinary therapy XIV. (pp 309-311). Missouri: Saunders Elsevier. 2009

MURPHY, S. Doing our best for cats with cancer. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 5, p. 363–363, maio 2013.

National Cancer Institute Sponsored Study of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage. **Cancer**, v.49, p. 2112-2135, 1982.

OLSEN, R. G. et al. Oncogenic Viruses of Domestic Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 16, n. 6, p. 1129–1144, nov. 1986.

Pathogenesis of Lymphoid Neoplasia in Cats and Its Relationship to Immunologic Cell Pathways. I. Morphologic Aspects². **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, set. 1972.

POHLMAN, L. M. et al. Immunophenotypic and Histologic Classification of 50 Cases of Feline Gastrointestinal Lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 2, p. 259–268, mar. 2009.

POFFO, D. et al. Feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukaemia virus (FeLV) and Leishmania sp. in domestic cats in the Midwest of Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 5, p. 491–494, maio 2017.

RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. Sistema linfóide. **Citologia Clínica de cães e gatos**. 2^a ed. São Paulo: 2012, cap. 4, p. 172 - 248.

SANTOS, I. F. C.; POENTE, M. D. D.; BROMBINI, G. C. Linfoma digestivo em gato doméstico (*Felis catus*): Relato de caso. **Ciência Animal**, v. 1, n. 23, p. 31–36, 2013.

SCHMIDT, B.R.; CRYSTAL, M.A. Lymphoma. In: NORSWORTHY, G.D.; GRACE, S.F.; CRYSTAL, M.A.; TILLEY, L.P. **The Feline Patient**. Section 1: Diseases and Conditions. 4 ed. Blackwell Publishing Ltd, 2011. cap 130, p. 308-312.

SILVA, F. R. C. Prevalência das infecções pelo vírus da leucemia viral felina e da imunodeficiência viral felina na cidade de Porto Alegre. 2007. 57f. Tese (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. 2nd ed ed. Ames, Iowa: Blackwell Pub, 2008.

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

TAYLOR, S.S.; GOODFELLOW, M.R.; BROWNE, W.J.; WALDING, B.; MURPHY, S.; TZANNES, S.; GEROU- FERRIANI, M.; SCHWARTZ, A. & DOBSON, J.M. Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. **Journal of Small Animal Practice**, v.50, p.584-592. 2009.

TAYLOR, S. S. et al. Serum thymidine kinase activity in clinically healthy and diseased cats: a potential biomarker for lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 2, p. 142–147, fev. 2013.

THORNTON, L. A. et al. Owner perceptions of their cat's quality of life when treated with a modified University of Wisconsin–Madison protocol for lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 356–361, abr. 2018.

THRALL, M. A. (ED.). **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2nd ed ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2012.

THRALL, M.A. (2007). Diagnostic Cytology in Clinical Oncology. In Vail, D.M. Withrow, S.J. (Eds). Withrow and Macewen's small animal clinical oncology. (4th ed.). (pp. 112-133).

URAKABE, S. et al. Effect of different prostaglandins on the permeability of the toad urinary bladder. **Comparative Biochemistry and Physiology. C: Comparative Pharmacology**, v. 52, n. 1, p. 1–4, 1 out. 1975.

VAIL, D.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias/Feline lymphoma and leukemia. In S.J., Withrow & MacEwen, E.G.**Small Animal Clinical Oncology**, (5^aed.). (pp. 608-650). Missouri: Saunders Elsevier. 2013.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. In Vail, D.M. Withrow, S.J. (Eds). **Withrow and Macewen's small animal clinical oncology**. (4th ed.). (pp. 31-50). Missouri: Saunders Elsevier. 2007.

VALLI, V. E. et al. The Histologic Classification of 602 Cases of Feline Lymphoproliferative Disease using the National Cancer Institute Working Formulation. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 12, n. 4, p. 295–306, jul. 2000.

VEZZALI, E. et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 8, n. 1, p. 38–49, mar. 2010.

WEBER, H. A. Estudo retrospectivo da ocorrência de linfoma nos felinos domésticos atendidos no Hospital Veterinário da UnB entre os anos de 2015 - 2016. 2016. 68f. Trabalho final de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília.

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

WEISS, D. J.; WARDROP, K. J.; SCHALM, O. W. (EDS.). **Schalm's veterinary hematology**. 6th ed ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2010.

WITHROW, S. J. Why Worry About Cancer in Pets? Em: Vail, D.M.; Withrow, S.J. **Withrow and Macewen's small animal clinical oncology**. 4 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. p.15-17.



ANEXO I

Relação entre tipos de linfomas observados, sexo, raça, idade, infecção por FeLV e FIV.

Tipo de linfoma	Quantidade (%)	Sexo		Raça			Idade		FeLV		FIV	
		F	M	SRD ⁺	Outras ⁺	Jovens	Adultos	+	-	+	-	
Mediastínico	10/23 (43,3%)	5	5	8	2	9	*	9	1	0	0	0
Alimentar	7/23 (30,4%)	3	4	6	1	*	5	3	2	*	*	*
Multicêntrico	3/23 (12%)	2	1	3	0	3	0	3	0	0	0	0
Extranodal	3/23 (13%)	1	2	3	0	3	0	3	0	1	0	0

⁺ Sem raça definida.

⁺ Animais de raças.

^{*} Referente a falta de dados em fichas clínicas.