

TOMÁS SCARPA ANTELO

**USO DE LOMUSTINA EM LINFOMA
GASTROINTESTINAL FELINO: Revisão de
literatura e descrição de 3 casos clínicos**

Orientador: Professora Doutora Nazaré Cunha

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

**Lisboa
2021**

TOMÁS SCARPA ANTELO

**USO DE LOMUSTINA EM LINFOMA
GASTROINTESTINAL FELINO:
Revisão de literatura e descrição de 3 casos clínicos**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 19 de Novembro de 2021, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 298/2021, de 5 de Novembro de 2021 com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Margarida Alves
Arguente: Professora Doutora Joana Oliveira
Orientador: Professora Doutora Nazaré Cunha

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

**Lisboa
2021**

Dedico este trabalho aos meus pais pelo seu apoio constante e por me proporcionarem esta oportunidade.

Agradecimentos

À minha orientadora professora Nazaré Cunha por ter aceite ser a minha orientadora, pela ajuda, orientação e conselhos durante o desenvolvimento deste trabalho e por ter estado presente nos momentos mais difíceis desta dissertação.

Ao Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, a todos os docentes, enfermeiras e em especial às internas pela ajuda e sabedoria transmitidas ao longo do curso e durante o período de estágio. A toda a equipa do Hospital Veterinário Arco do Cego, pelo exemplo de profissionalismo, apoio, dedicação, companheirismo e todo o conhecimento transmitido durante o período de estágio. Obrigado pelo apoio e pela confiança depositada em mim.

Aos meus pais e irmã, pelo amor que sempre me deram e por todo o apoio incondicional nos momentos mais difíceis e por me terem proporcionado a possibilidade e oportunidade de realizar o meu sonho. Sempre me motivaram a superar o próximo obstáculo e tornar-me melhor tanto a nível pessoal como profissional, acreditando em mim quando eu não o fazia. A toda a minha família, que sempre esteve presente e interessada no meu percurso e na minha caminhada. Em especial aos meus avós, por todo o carinho e apoio ao longo dos anos e por se lembrarem de mim em todos os momentos.

À Laura por me ter acompanhado, apoiado e acreditado todos os dias ao longo desta caminhada e por estar sempre presente e ser um exemplo nos bons e nos maus momentos demonstrando que tudo é possível. Obrigado por todos os momentos de distração e descontração que fizeram toda a diferença neste meu percurso e por todas as alegrias que proporcionaste e por nunca me deixares desistir.

À Mafalda (Panda) por ter estado presente desde o início e por termos partilhado todos estes momentos e celebrado todas as vitórias. Obrigado por todo o apoio e força concedida ao longo destes anos e por todos os conhecimentos partilhados, assim como o companheirismo e amizade diários.

Aos meus colegas de faculdade, sobretudo à Rita e a Catarina pela partilha de apontamentos, discussão de casos clínicos, companhia durante as aulas e trabalhos e mais importante pela amizade e apoio durante o curso que tornou estes anos mais fáceis e fez com que tudo fosse possível.

Ao Pepe, companheiro incansável das muitas horas de estudo que este curso exigiu e que proporcionou muitos momentos de descontração, alegria e motivação de todos os dias.

Resumo

Esta dissertação foi realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e teve como principal objetivo o desenvolvimento do tema Linfoma Gastrointestinal Felino e tratamento com lomustina. Compreende uma revisão bibliográfica extensa sobre o tema em questão e a apresentação e discussão de 3 casos clínicos.

O linfoma consiste num grupo heterogéneo de neoplasias de origem hematopoiética que exibem morfologia variável e uma multitude de apresentações clínicas e anatómicas, exigindo a aplicação de diversas abordagens diagnósticas, assim como distintas modalidades terapêuticas.

Nos últimos anos, a incidência de linfoma gastrointestinal felino tem vindo a aumentar, sendo o tumor gastrointestinal mais frequentemente diagnosticado no gato. O prognóstico é variável e encontra-se dependente de vários fatores, tais como a graduação, o estadiamento e a terapêutica implementada.

Na presente dissertação, são expostos três casos com apresentação clínica de linfoma gastrointestinal, em que todos os pacientes foram submetidos a tratamento com lomustina. Este fármaco foi administrado na forma de cápsulas por via oral e foi implementado tanto como agente de resgate como terapêutica de mono-fármaco. Num dos casos, o paciente manteve doença estável com o plano terapêutico instituído até aos 232 dias de *follow-up*. No segundo caso, durante o curso do tratamento ocorreu ligeira progressão de doença, no entanto, no decurso do tratamento manteve doença estável até à data limite de *follow-up*. Apenas num dos casos descritos ocorreu progressão da doença e posterior infiltração para outros órgãos, o que resultou na mudança de protocolo quimioterápico.

O principal desafio de pacientes com linfoma felino encontra-se relacionado com a precocidade do diagnóstico, estabilização e ajuste da medicação tendo como principal objetivo, sempre que possível, obter a remissão da doença, nunca descuidando do conforto e bem-estar dos pacientes.

Palavras-chave: Lomustina; Linfoma; Gastrointestinal; Felídeo; Quimioterapia; Neoplasia

Abstract

This dissertation was written with the aim of completing the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine of Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. This report discusses Feline Gastrointestinal Lymphoma treated with lomustine. It also includes an extensive bibliographic review of this topic, as well as an in-depth presentation and discussion of 3 case-studies.

Lymphoma consists in a group of heterogenous hematopoietic neoplasia that usually exhibit variable morphology and clinical presentation, thus requiring complex diagnostic approaches and distinct therapeutic modalities.

The incidence of gastrointestinal lymphoma has been on the rise. Nowadays, lymphoma is considered the tumor with higher prevalence located in the gastrointestinal system of the cat. The prognosis is usually variable and dependent on multiple factors such as the tumor grade, progression of the disease and therapeutic options applied.

This report, includes three cases of patients with clinical presentation of feline gastrointestinal lymphoma treated with lomustine. Lomustine was given in the form of oral capsules and applied as a chemotherapeutic rescue agent or as single drug protocol. In one of the cases, the animal remained stable throughout the duration of the therapeutic plan until the last follow-up (232 days). On the other hand, in one case there was slight disease progression, however during the course of treatment until the last follow-up, the patient remained stable. In only one cat occurred disease progression and infiltration to other organs that required an amendment in the chemotherapeutic protocol. The main constraint of patients with feline gastrointestinal lymphoma is associated with and early diagnosis, stabilization and adjustment of the therapeutic plan. The main purpose of the treatment is to attain a complete disease remission although always taking in account the well-being of the patients.

Key Words: Lomustine; Lymphoma; Gastrointestinal; Feline; Chemotherapy; Neoplasia

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

> Maior que

< Menor que

% Percentagem

® Marca Registada

ADN Ácido desoxirribonucleico

AFAST Abdominal focused assesment with sonography for trauma, triage and tracking

BID Duas vezes ao dia

BPM Batimentos por minuto

CAMV Centro de Atendimento Médico-Veterinário

CD Cluster of differentiation

CeeNU Lomustina

Células NK Células Natural Killer

CF Citometria de Fluxo

CHOP Protocolo quimioterápico (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisolona)

CM centímetros

COAP Protocolo de indução de remissão

COP Protocolo quimioterápico (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona)

DII Doença Inflamatória Intestinal

DMAC Protocolo quimioterápico (Dexametasona, Melfalano, Actinomicina D e Citarabina)

EOD Cada 2 dias (Every Other Day)

EOW Semana sim, semana não (Every Other Week)

Et al E outros (et alli)

FeLV Vírus da Leucemia Felina

FIV Vírus da Imunodeficiência Felina

Hg Mercúrio

Hospital Escolar FMV-ULHT Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

HVAC Hospital Veterinário Arco do Cego

ICQ Imunocitoquímica

IgM Imunoglobulina M

ILSG International Lymphoma Study Group

IHQ Imunohistoquímica

IR Intervalo de Referência

IV Intravenoso

KG Kilograma

LAAG Linfoma Alimentar de Alto Grau

LABG Linfoma Alimentar de Baixo Grau

LAGI Linfoma Alimentar de Grau Intermedio

LGL Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares

LOAP Protocolo de manutenção

m² Metro Quadrado

MALT Tecido Linfático Associado às Mucosas

MG Miligrama

MHC II Major histocompatibility complex II

MIMV Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Mm Milímetros

MOMP Protocolo quimioterápico (Mecloretamina, Vincristina, Melfalano e Prednisolona)

MOPP (Protocolo quimioterápico (Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisolona)

NCI WF National Cancer Institute - Working Formulation

OMS Organização Mundial de Saúde

PAAF Punção Aspirativa por Agulha Fina

PARR Polymerase Chain Reaction for antigen receptor gene rearrangements

PCR Reação em Cadeia de Polimerase

PO Administração por vi oral (Per os)

RCP Ressuscitação Cardiopulmonar

REAL Revised European American Lymphoma

RPM Respirações por minuto

SC Subcutâneo

SID Uma vez ao dia (Semel In Die)

SNC Sistema Nervoso Central

TAC Tomografia Axial Computorizada

TRC Tempo de Repleção Capilar

UI Unidades Internacionais

UWM University Wisconsin-Madison

VCOG-CTCAE Terminologia de critérios de efeitos adversos do grupo co-operativo de oncologia veterinária

Índice Geral

Índice de Tabelas.....	9
Índice de Figuras.....	10
Índice de Gráficos.....	11
1. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular	12
2. Introdução.....	17
2.1. Linfoma Felino.....	17
2.2. Etiologia e epidemiologia.....	18
2.3. Classificação.....	20
2.3.1. Classificação anatômica.....	20
2.3.2. Classificação citológica, histológica e imunofenotípica.....	23
2.4. Sinais clínicos associados.....	25
2.5. Diagnósticos Diferenciais.....	27
2.6. Alterações analíticas	28
2.6.1. Hematologia.....	28
2.6.2. Bioquímicas	28
2.7. Diagnóstico e estadiamento.....	28
2.7.1. Imagiologia	29
2.7.2. Diagnóstico citológico e histológico.....	30
2.7.3. Imunofenotipagem	31
2.8. Tratamento.....	33
2.8.1. Tratamento cirúrgico.....	34
2.8.2. Tratamento médico	34
2.8.2.1. Quimioterapia	34
2.8.2.2. Protocolos de quimioterapia	36
2.8.2.3. Resgate.....	37
2.8.2.4. Efeitos adversos quimioterápicos	38
2.8.3. Radioterapia.....	39
2.8.4. Maneio de dor.....	40
2.8.5. Maneio nutricional.....	41
2.9. Prognóstico.....	41
3. Materiais e Métodos.....	44
4. Casos Clínicos	45

4.2. Caso Clínico 1 - Kiko	45
4.2.1. Paciente	45
4.2.3. Exame de Estado Geral	46
4.2.4. Meios complementares de diagnóstico	46
4.2.5. Tratamento	48
4.2.6. Evolução	49
4.3. Caso Clínico 2 - Tobias	51
4.3.1. Paciente	51
4.3.2. História clínica	51
4.3.3. Exame de Estado Geral	52
4.3.4. Meios complementares de diagnóstico	52
4.3.5. Tratamento	54
4.3.6. Evolução	55
4.4. Caso Clínico 3 - Biccì	59
4.4.1. Paciente	59
4.4.2. História clínica	59
4.4.3. Exame de Estado Geral	59
4.4.4. Meios complementares de diagnóstico	60
4.4.5. Tratamento	61
4.4.6. Evolução	61
5. Discussão	64
6. Conclusão	73
7. Bibliografia	74
Anexos	I

Índice de Tabelas

Tabela 1. Descrição da frequência absoluta de horas frequentadas em cada departamento no Hospital Escolar FMV-ULHT.

Tabela 2. Descrição da frequência absoluta de horas frequentadas em cada departamento no HVAC.

Tabela 3. Lista de diagnósticos diferenciais com base na localização anatómica de linfoma

Tabela 4. Protocolo de resgate utilizados para linfoma felino

Tabela 5. Hemograma do Kiko na primeira consulta no Hospital Escolar ULHT.

Tabela 6. Análises bioquímicas do Kiko na primeira consulta no Hospital Escolar ULHT

Tabela 7. Outras análises do Kiko na primeira consulta no Hospital Escolar ULHT.

Tabela 8. Evolução das análises de controlo e efeitos secundários apresentados pelo Kiko ao longo do tratamento com lomustina.

Tabela 9. Hemograma pré cirúrgico do Tobias no Hospital Veterinário Arco do Cego.

Tabela 10. Análises bioquímicas do Tobias no Hospital Veterinário Arco do Cego.

Tabela 11. Evolução das análises de controlo e efeitos secundários apresentados pelo Tobias ao longo do tratamento com lomustina.

Tabela 12. Hemograma da Bicci prévio a quimioterapia no Hospital Escolar ULHT.

Tabela 13. Análises bioquímicas da Bicci prévio a quimioterapia Hospital Escolar ULHT.

Tabela 14. Evolução das análises de controlo e efeitos secundários apresentados pela Bicci ao longo do tratamento com lomustina.

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema temporal da evolução dos sistemas de classificação de linfoma.

Figura 2. Imagem ecográfica de massa localizada no intestino delgado de um gato, diagnóstico compatível com linfoma alimentar.

Figura 3. Representação esquemática de populações de células policlonais e monoclonais obtidas através da técnica de PARR.

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Frequência relativa de horas frequentadas em cada departamento no Hospital Escolar FMV-ULHT.

Gráfico 2. Frequência relativa de horas frequentadas em cada departamento no HVAC.

1. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi dividido em duas instituições selecionadas pelo autor – a primeira parte foi realizada no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (Hospital Escolar FMV-ULHT) enquanto a segunda parte ocorreu no Hospital Veterinário Arco do Cego (HVAC).

O estágio no Hospital escolar FMV-ULHT decorreu durante o período de 1 de Setembro de 2020 a 31 de Outubro de 2020, tendo como duração total aproximadamente 375 horas. Esta porção do estágio teve como principal objetivo uma maior exposição a casuística relacionada com a especialidade de Oncologia em animais de companhia, no entanto, também foi possível acompanhar diferentes especialidades, tais como Medicina Interna, Internamento, Cardiologia, Cirurgia e Neurologia.

Durante este período foi possível acompanhar a professora Rita Serras, médica veterinária da especialidade de Oncologia durante a sua rotina hospitalar. Foi permitida a recolha de anamnese e exame clínico durante as consultas, assim como assistência às consultas e discussão ativa do plano de diagnóstico e tratamento proposto para cada caso. Foi também possível assistir e auxiliar o médico em métodos de diagnóstico complementares, tais como, procedimentos de imagiologia (ecografia abdominal, radiografia, ecocardiografia, tomografia axial computadorizada (TAC)), recolha de sangue, administração de fármacos (intramuscular e subcutâneo), punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e biópsias cutâneas. Com a supervisão do médico veterinário responsável foi também permitida a punção de nódulos subcutâneos, assim como observação e auxílio na realização de quimioterapia.

No serviço de internamento e medicina interna, foi também possível a colocação de cateteres endovenosos, recolha de sangue, medição de glicémia e pressão arterial, recolha de anamnese e exame clínico, administração de vacinas e identificação eletrónica, limpeza e desbridamento de feridas, administração de fármacos (por via oral, subcutânea, endovenosa e intramuscular), cistocentese, realização de ‘Abdominal focused assesment with sonography for trauma, triage and tracking’ (AFAST), toracocentese, ressuscitação cardiopulmonar (RCP) e monitorização e alimentação de pacientes.

No serviço de cirurgia foi possível assistir a procedimentos cirúrgicos eletivos, tais como orquiectomias, assim como de destartarização/ extração dentária.

No serviço de cardiologia, foi possível realizar contenção e assistência durante a execução do procedimento.

No serviço de neurologia foi possível acompanhar o médico veterinário especialista na área em questão em diversas consultas e assistir ao plano de diagnóstico e de tratamento proposto para cada caso.

Para além das áreas acima referidas, também foi possibilitado o ingresso ao laboratório onde foram interpretadas diversas citologias.

A casuística referente a esta porção do estágio curricular encontra-se discriminada na Tabela 1 e no Gráfico 1.

Especialidade		Número de horas
Oncologia		214
Internamento		154
Neurologia		5
Cirurgia	Tecidos Moles	1
	Destartarização/extração dentária	1
		Total: 375

Tabela 1. Descrição da frequência absoluta de horas frequentadas em cada departamento no Hospital Escolar FMV-ULHT.

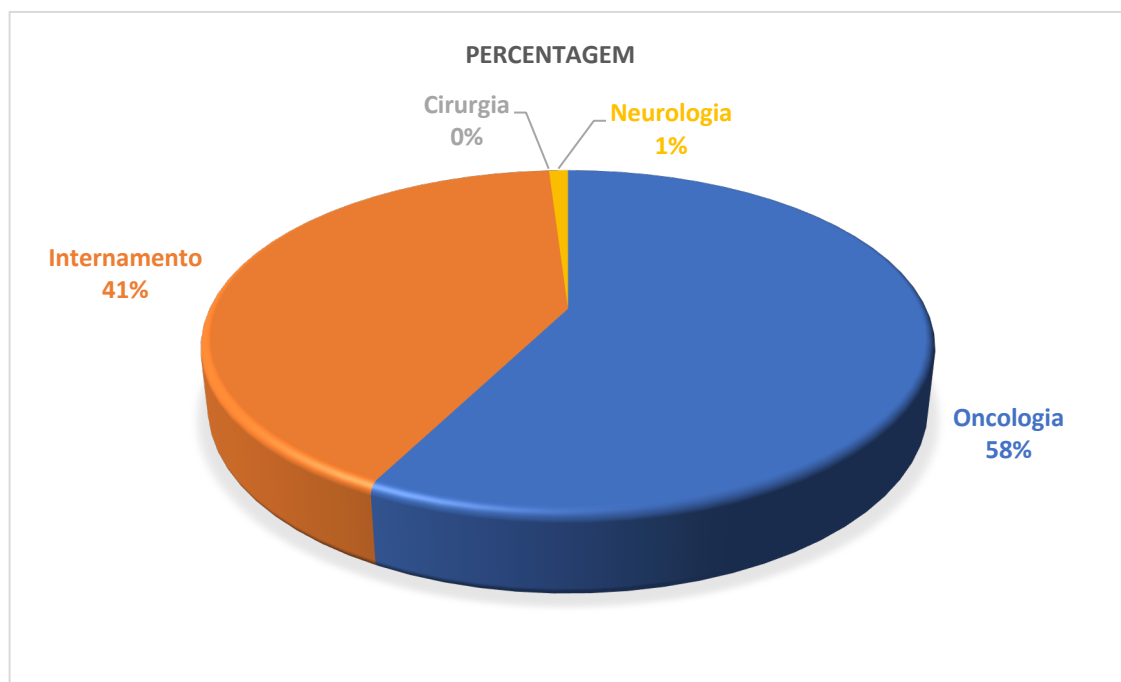


Gráfico 1. Frequência relativa de horas frequentadas em cada departamento no Hospital Escolar FMV-ULHT.

O estágio realizado no Hospital Escolar FMV-ULHT foi sem hesitação uma experiência muito enriquecedora tanto a nível pessoal, assim como profissional que permitiu colocar em prática diversos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do MIMV sempre acompanhado por profissionais especializados em diversas áreas específicas, porém com maior foco na área de Oncologia em animais de companhia. O autor considerou o estágio em questão extremamente marcante e enriquecedor.

O estágio realizado no HVAC decorreu durante o período de 1 de Novembro de 2020 a 28 de Fevereiro de 2021, tendo como duração total aproximadamente 695 horas. Esta porção do estágio teve como principal objetivo, complementar a formação profissional do autor levando a uma maior exposição à variedade casuística existente em ambiente hospitalar durante o período de estágio. Desta forma, foi possível implementar um sistema de rotação entre as diversas áreas, nomeadamente Medicina interna, Cardiologia, Ortopedia, Cirurgia, Internamento, Dermatologia, Oftalmologia, Oncologia, Pré-cirúrgica, Medicina preventiva e Reprodução.

Na área de medicina interna, foi possível acompanhar e observar diversos médicos veterinários, assim como participar ativamente nas consultas através da realização da anamnese e exame físico. Foram acompanhados diversos casos sendo a maioria relacionados com a área de gastroenterologia assim como de urologia/ nefrologia. Porém também foi possível acompanhar variados casos de endocrinologia, pneumologia e hematologia.

No serviço de internamento foi acompanhado o desenvolvimento dos casos presentes no hospital e a sua evolução ao longo do tratamento, foi fomentada a assistência e participação na passagem de casos entre a equipa o que resultou num fator extremamente motivador. Por outro lado, foi possível elaborar altas e comunicar diretamente com os tutores sobre a evolução dos pacientes.

Tanto no serviço de ortopedia como de cardiologia, foi permitida a observação e a elaboração de diversos exames complementares, contenção, posicionamento assim como a discussão ativa de casos clínicos.

No serviço de cirurgia, foi possível participar em diversas cirurgias de tecidos moles, tais como, ovariohisterectomia, orquiectomia, nefrectomia, gastrotomia e enterectomia. No entanto, também foi prestada assistência em cirurgias ortopédicas e procedimentos de destartarização e extração dentária. Neste serviço, foi também fomentada uma participação ativa na monitorização anestésica dos animais submetidos a procedimentos.

Por outro lado, foi possível observar e participar em diversos casos do departamento de oftalmologia, oncologia e dermatologia onde foi fomentada a realização de diversos exames complementares e discussão de casos clínicos e da evolução apresentada pelos mesmos ao longo do decurso do tratamento.

No âmbito da medicina preventiva, foi possível participar e realizar diversas profilaxias, tais como, vacinações, desparasitações, elaboração de passaportes e colocação de identificação eletrónica.

No departamento de imagiologia, foi possível observar e realizar diversas ecografias, radiografias e endoscopias.

Foi permitido o acesso ao laboratório do hospital onde foi efetuada a realização de diversas análises clínicas (hemograma, micro-hematócrito, bioquímicas, ionograma, testes rápidos, análise de urina, interpretação de citologias e esfregaços sanguíneos entre outros).

A casuística referente a esta porção do estágio curricular encontra-se discriminada na Tabela 2 e no Gráfico 2.

Especialidade		Número de Horas
Medicina Interna		150
Cirurgia	Tecidos Moles	10
	Destartarização/extração dentária	3
	Ortopedia	7
	Oftalmologia	2
Oncologia		10
Oftalmologia		5
Ortopedia		25
Dermatologia		20
Medicina Preventiva		144
Cardiologia		45
Internamento		200
Pré-cirurgia		70
Reprodução		4
		Total: 695

Tabela 2. Descrição da frequência absoluta de horas frequentadas em cada departamento no HVAC.

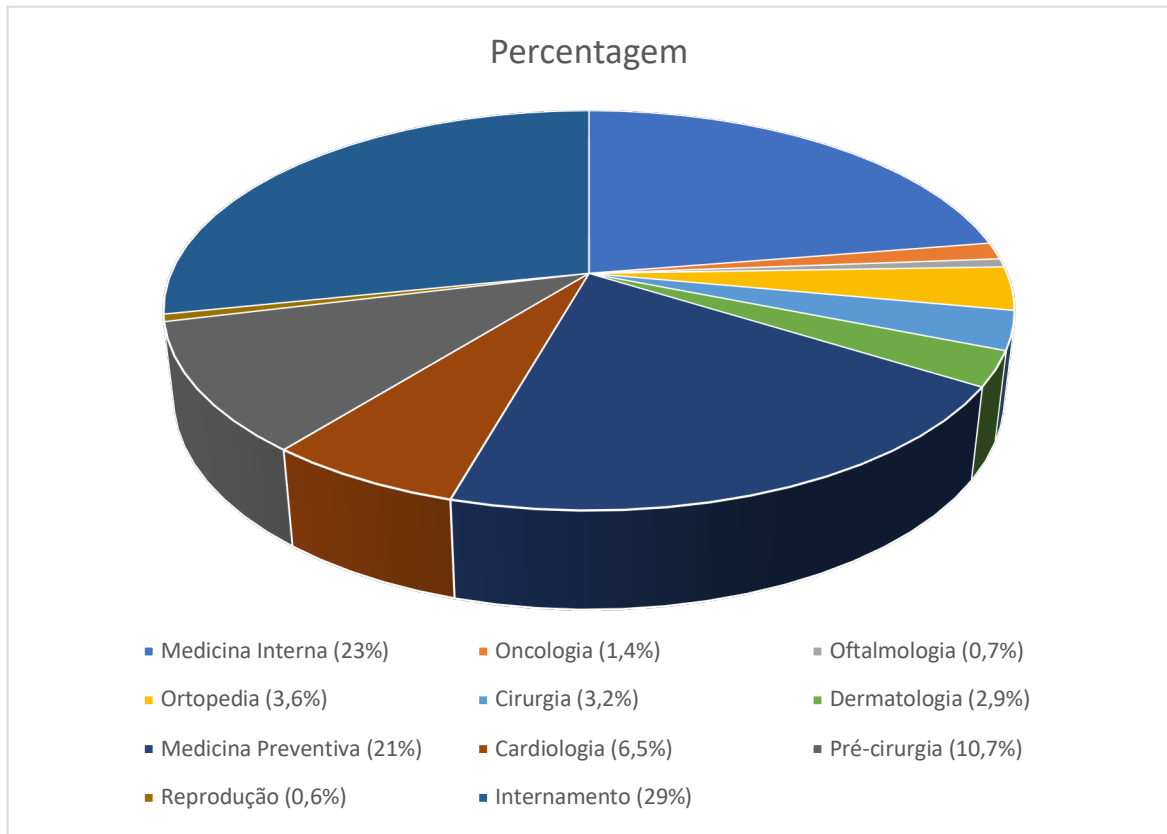


Gráfico 2. Frequência relativa de horas frequentadas em cada departamento no HVAC.

O estágio realizado no HVAC foi sem dúvida uma experiência enriquecedora e extremamente desafiante, na qual foi depositada uma grande responsabilidade e confiança ao autor. O sentimento de integração na equipa foi uma constante e foi um fator de motivação sobretudo nas fases mais desafiantes. A realização deste estágio constou num grande crescimento tanto profissional como pessoal.

2. Introdução

2.1. Linfoma Felino

Nos últimos anos, tem se vindo a verificar um aumento marcado da incidência de neoplasias na prática clínica de animais de companhia. (Withrow, 2013). Isto deve-se a um aumento da esperança média de vida que se encontra claramente associado aos novos avanços tecnológicos na área da medicina veterinária, a existência de novas opções de terapêutica, melhor nutrição, assim como uma consciência crescente por parte dos proprietários em cumprir planos de prevenção e vacinação. A acompanhar este aumento da esperança de vida, é natural que surjam doenças relacionadas com a idade, como as neoplasias (Paoloni & Khanna 2007; Withrow, 2013).

Uma neoplasia é uma expansão persistente de tecido de caracter anormal que ocorre de forma não coordenada. As células neoplásicas apresentam habilidade de transpor os limites de regulação celular normal, evadir a apoptose, invadir tecidos adjacentes e apresentar capacidade de metastização (Markert, 1968).

As neoplasias de origem hematopoiética constituem o grupo de tumores com maior prevalência em felinos. Estas neoplasias retratam cerca de um terço dos tumores diagnosticados em felinos na prática clínica. O linfoma consiste num amplo grupo de neoplasias resultante da proliferação maligna de células de origem linfoide (Fan, 2003; Vail & Pinkerton, 2019), correspondendo a cerca de 90% das neoplasias de origem hematopoiética (Böhmer, *et al.*, 1990; Richter, 2003; Wilson, 2008).

Os linfócitos constituem cerca de um terço do número total de leucócitos e são responsáveis pela imunidade do hospedeiro. Em resposta a um estímulo invasor, são ativados diferenciando-se em linfócitos B, T e células 'natural killer' (NK), que aumentam de tamanho, multiplicam-se de forma acelerada e modificam o seu fenótipo para um estado glicolítico aeróbico. Os linfócitos ativos raramente se tornam cancerígenos, muito em parte, devido a reações de apoptose ou ao retorno a um estado basal em que são retidos como células de memória. No entanto, em neoplasias linfocíticas, tais como o linfoma, ocorre uma desregulação de oncogenes e perda de supressores tumorais resultando num estado proliferativo permanente (Altman & Dang, 2012).

Os órgãos linfoides primários (medula óssea e o timo), assim como os órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço e o tecido linfático associado às mucosas (MALT)) resultam em locais que podem estar predispostos ao desenvolvimento de

neoplasias ou tecido neoplásico. No entanto, o desenvolvimento e proliferação de tumores não se encontra restrito apenas aos órgãos e estruturas descritas anteriormente. Devido à elevada capacidade de movimentação dos linfócitos, esta expansão maligna de células pode alastrar-se para qualquer localização do corpo (Fan, 2003; Vail & Pinkerton, 2019).

2.2. Etiologia e epidemiologia

Em termos epidemiológicos, o linfoma felino desenvolve-se em pacientes com idade média de cerca de 11 anos. Encontra-se descrito na bibliografia uma maior predisposição e representação para animais jovens de raças siamesas, sugerindo uma possível predisposição genética nestas raças para o desenvolvimento de linfoma, sobretudo na localização mediastínica (Gabor, *et al.*, 1998, Louwerens, *et al.*, 2005). Por outro lado, nos felídeos o género masculino aparenta uma maior predileção para o desenvolvimento desta patologia (Gabor *et al.*, 1998). Similar ao que ocorre no linfoma canino (Villamil *et al.*, 2009).

Apesar de inúmeros estudos realizados ao longo do tempo, a etiologia do linfoma continua a ser um tanto incerta, considera-se que possa estar relacionado com uma etiologia multifatorial em que vários fatores, tais como o ambiente, a genética, presença de doenças infecciosas e até mesmo a nutrição possam desempenhar um papel preponderante e predispor ao desenvolvimento desta neoplasia (Gabor *et al.*, 1998; Louwerens, *et al.*, 2005; Barrs & Beatty, 2012).

Um estudo efetuado em 2002 revelou uma associação entre o fumo de tabaco e o risco de linfoma. Este estudo demonstrou uma maior predisposição para o desenvolvimento de linfoma em gatos mantidos no interior de apartamentos. Felinos expostos a fumo de tabaco durante um período prolongado superior a 5 anos apresentavam aproximadamente 3,2 vezes um risco superior de desenvolver linfoma (Bertone, *et al.*, 2002). O mecanismo de desenvolvimento desta associação é incerto, no entanto, pensa-se que possa estar associado às substâncias carcinogénicas presentes no fumo de tabaco que podem resultar em mutações nos precursores dos linfócitos (Adami *et al.*, 1998).

O vírus da leucemia felina (FeLV) consiste num retrovírus da subfamília oncornavirus que afeta tanto felinos domésticos como selvagens. Este vírus apresenta uma capacidade de transmissão tanto vertical como horizontal, a sua propagação é efetuada através da via oronasal ou através de contacto com saliva ou outras secreções de animais infetados (Hardy, *et al.*, 1976; Hartmann, 2011; Beatty, 2014). O FeLV tem a

capacidade de afetar a função normal celular ocorrendo a inserção de elementos virais que originam oncogenes (Vail & Pinkerton, 2019). Desta forma, a presença deste vírus está associada a uma maior predisposição para o desenvolvimento de linfoma, mais especificamente das formas mediastínica, multicêntrica, renal e do SNC. Em 1980, aproximadamente 60 a 70% dos gatos com linfoma apresentavam também infecção por FeLV (Hardy, *et al.*, 1976). No entanto, os linfomas não associados a doenças retrovirais são, atualmente, os mais comuns, devido ao desenvolvimento e aplicação da vacina contra o FeLV (Richter, 2003; Louwerens, *et al.*, 2005; Wilson, 2008).

Desta forma, o linfoma, por norma, apresenta uma distribuição temporal bimodal, ou seja, está documentada a presença de dois picos temporais no desenvolvimento desta neoplasia. O primeiro pico ocorre geralmente nos 2 anos de vida, estes gatos são na sua maioria FeLV positivos. Enquanto, por outro lado, o segundo pico ocorre entre os 10 e os 12 anos de vida e este caracteriza-se por animais geralmente FeLV negativos (Gabor *et al.*, 1998; Louwerens, *et al.*, 2005; Vail & Pinkerton, 2019).

Por outro lado, o vírus da imunodeficiência felina (FIV) apesar de menos patogénico comparativamente ao FeLV, também está relacionado com um acréscimo na incidência de linfoma em felinos (Shelton, 1990; Hartmann, 2012; Beatty, 2014). Contrariamente ao papel direto do FeLV que promove a tumorigénese, o FIV apresenta um papel indireto ao promover a imunossupressão do organismo (Shelton, 1990; Beatty, *et al.*, 1998). O desenvolvimento de linfomas relacionados ao FIV está associado a células B, enquanto por outro lado, os ligados ao FeLV são geralmente de células T (Callanan, *et al.*, 1996; Stützer, *et al.*, 2011).

A imunossupressão pode também apresentar um papel preponderante no desenvolvimento desta neoplasia, tendo o FIV um papel fulcral. Por outro lado, um estudo refere que felinos que foram submetidos a procedimentos de transplantação renal e que foram sujeitos a fármacos imunossupressores apresentam uma maior probabilidade de desenvolver linfoma (Schmiedt, *et al.*, 2009).

A inflamação crónica pode também estar diretamente relacionada no surgimento de linfoma intestinal tendo como base uma associação com a doença inflamatória intestinal, porém são necessários mais estudos para suportar esta teoria (Carreras, *et al.*, 2003; Louwerens *et al.*, 2005). Um outro estudo refere uma associação entre infecção gástrica com *Helicobacter spp.* e linfomas associados com a MALT (Strauss-Ayali, *et al.*, 2001; Bridgeford, 2008).

No linfoma felino também se encontram documentadas alterações a nível de fatores responsáveis pela apoptose e proliferação celular (Madewell, *et al.*, 1999; Kano, *et al.*, 2008), assim como mutações no gene *N-ras* resultando na conversão destes genes em oncogenes ativos (Mayr, *et al.*, 2002) e na atividade da telomerase (marcador tumoral) (Cadile, *et al.*, 2001).

Por último, a dieta e nutrição dos animais pode estar agrupada ao desenvolvimento de linfoma, sobretudo do tipo intestinal. No entanto, atualmente, esta associação ainda não se encontra totalmente compreendida e são necessários estudos mais completos (Beatty, 2014; Louwerens *et al.*, 2005; Vail & Pinkerton, 2019).

2.3. Classificação

2.3.1. Classificação anatómica

O linfoma pode ser classificado com base na sua localização anatómica, classificação histológica e imunofenotípica. Em relação a sua localização anatómica, estão descritos vários sistemas de classificação anatómica de linfoma felino, sendo os mais usuais: gastrointestinal (GI), mediastínico, multicêntrico, extranodal e nodal (Wilson, 2008; Moore, 2013; Vail & Pinkerton, 2019).

O **linfoma gastrointestinal** ou alimentar surge geralmente em animais de idade mais avançada (9 a 13 anos) (Richter, 2003; Rissetto, Villamil, *et al.*, 2011), porém podendo afetar animais com idades entre os 4 e os 16 anos (Pohlman, *et al.*, 2009). É descrito como a forma anatómica de linfoma com menor associação a infeção retroviral (Barrs & Beatty, 2012). Caracteriza-se pela infiltração e envolvimento do trato gastrointestinal com proliferação de linfócitos neoplásicos a partir de uma lesão focal, multifocal ou de uma infiltração difusa, porém pode também afetar o baço, fígado e linfonodos regionais (Richter, 2003; Louwerens, *et al.*, 2005; Gieger, 2011). Anatomicamente, o intestino delgado e o estômago estão mais predispostos ao desenvolvimento desta neoplasia comparativamente com o intestino grosso (Pohlman, *et al.*, 2009). No estômago, as lesões podem manifestar-se como solitárias, múltiplas ou difusas apresentando uma aparência rugosa ou lisa com tecido friável, sendo na sua maioria de fenótipo B (Richter, 2003; Pohlman, *et al.*, 2009). No caso do intestino, geralmente apresenta um espessamento excêntrico com preservação do lúmen podendo apresentar alterações ao nível da estratificação de camadas. Porém em casos de linfoma de baixo grau, as alterações são na sua maioria difíceis de distinguir da aparência normal

do intestino. Quanto ao fenótipo 60% são do tipo T e 27% do tipo B (Richter, 2003; Pohlman, *et al.*, 2009). Por outro lado, no cólon o linfoma consiste na segunda neoplasia com maior prevalência, sendo a sua maioria de fenótipo B (Pohlman, *et al.*, 2009; Vail & Pinkerton, 2019).

O **linfoma extranodal** resulta na segunda classificação anatómica mais diagnosticada na prática clínica, apenas atrás da forma gastrointestinal. O termo extranodal tem como base o desenvolvimento de linfoma em tecido não linfoide e são geralmente solitários. Inclui o linfoma nasal, SNC, renal, cutâneo, ocular, laríngeo e traqueal (Moore, 2013).

O linfoma nasal é considerado uma neoplasia rara no gato (Haney, *et al.*, 2009). Ocorre maioritariamente em animais geriátricos FeLV negativos (Vail, *et al.*, 1998; Day, *et al.*, 2004; Henderson, *et al.*, 2004). As lesões são geralmente localizadas e restritas à cavidade nasal, no entanto, pode ocorrer proliferação sobretudo para o SNC (Gabor, *et al.*, 1998; Vail, *et al.*, 1998). Estas neoplasias apresentam na sua grande maioria fenótipo B (Gabor, *et al.*, 1998; Vail, *et al.*, 1998; Mukaratirwa, *et al.*, 2001; Little, *et al.*, 2007).

O linfoma do SNC corresponde ao tumor mais comum com localização espinhal (Flatland, *et al.*, 2008). Atualmente, a bibliografia é algo contraditória, encontra-se descrito que os animais afetados são geralmente de idade compreendida entre os 5 (Tomek, *et al.*, 2006) e os 10 anos (Troxel, *et al.*, 2003). A prevalência de FeLV encontra-se descrita em 17% dos animais (Troxel, *et al.*, 2003). Esta neoplasia pode envolver vastas regiões da medula espinhal e do encéfalo podendo ocorrer de forma primária ou secundária. A forma secundária está associada a presença de outros tumores, relacionados principalmente, com a forma multicêntrica (Marioni-Henry, *et al.*, 2004; Troxel, *et al.*, 2003). Tem origem em células B podendo ser classificado em intradural ou extradural (Flatland, *et al.*, 2008).

O linfoma renal consiste no tumor renal mais comum em felinos, encontra-se geralmente associado a um processo de metastização secundária às formas alimentar e multicêntrica, ao invés de uma neoplasia renal primária (Cotchin, 1956; Gabor, *et al.*, 1998; Henry, *et al.*, 1999; Moore, 2009; Vail & Pinkerton, 2019). A idade média de apresentação são 9 anos estando geralmente associado a animais FeLV negativos (Taylor, *et al.*, 2009). Estas neoplasias apresentam, comumente, fenótipo B (Vail, *et al.*, 1998; Gabor, *et al.*, 1999).

O linfoma cutâneo resulta numa forma tumoral rara que afeta sobretudo felinos geriátricos (idade média de 13.5 anos). A etiologia desta patologia é desconhecida, não

aparenta associação com FeLV e não apresenta qualquer predileção racial ou de gênero (Day, 1995; Fontaine, *et al.*, 2011). O linfoma subcutâneo é considerado uma neoplasia rara na qual existem poucos estudos descrevendo este tumor. Um estudo com 97 gatos refere uma prevalência de cerca de 0.41%. Gatos geriátricos de sexo masculino e de raça (doméstico de pelo curto) encontrando-se mais representados (Meichner & von Bomhard, 2016).

O linfoma ocular afeta principalmente animais de idade avançada, cerca de 10 anos, não apresentando qualquer predisposição racial nem de gênero. A infecção por FeLV e FIV também não aparenta estar relacionada (Nerschbach, *et al.*, 2016). Apesar de necessitar de ser alvo de uma investigação mais profunda, pensa-se que o linfoma ocular esteja na maioria das vezes associado a um processo multicêntrico de linfoma (Moore, 2009).

O linfoma laríngeo, faríngeo e traqueal ocorre maioritariamente em animais de idade avançada com cerca de 9 anos de sexo masculino, não se reporta uma associação clara entre o seu desenvolvimento e infecção por FeLV. Pode ocorrer na forma difusa ou de massa solitária (Taylor, *et al.*, 2009; Moore, 2009).

O **linfoma nodal** afeta geralmente apenas um ou mais linfonodos, a sua frequência é extremamente rara (4%). Os felinos mais afetados apresentavam uma idade avançada, mais de 10 anos, porém também foram registados alguns casos em animais mais jovens (Louwerens, *et al.*, 2009). No entanto, um estudo realizado em 2010, demonstrou a presença de linfoma nodal periférico em cerca de um terço dos casos de felinos com menos de 1 ano de idade (Schmidt, *et al.*, 2010). Acompanhando as alterações presentes nos linfonodos, também pode ocorrer envolvimento esplênico, hepático e da medula óssea (Vail & Pinkerton, 2019). Recentemente foi descrita uma forma distinta de linfoma nodal denominada de linfoma tipo Hodgkin's. Afeta geralmente um linfonodo ou uma cadeia destes ao longo da região cranial e cervical. Atualmente, não está descrita nenhuma relação com FeLV ou FIV (Walton, & Hendrick, 2001).

O **linfoma mediastínico** tem capacidade de afetar o timo e os linfonodos esternais e mediastínicos. Este tipo de linfoma ocorre predominantemente em felinos jovens de raça siamesa com cerca de 3 anos, FeLV positivos e caracteriza-se por apresentar fenótipo T (Vail, *et al.*, 1998; Fabrizio, *et al.*, 2014).

O **linfoma multicêntrico** é relativamente comum no gato, afeta essencialmente os linfonodos mesentéricos, fígado, baço e eventualmente pode afetar a medula óssea.

Ocorre principalmente em animais jovens, sendo na sua maioria FeLV positivos (Moore, *et al.*, 1986; Wang, *et al.*, 2001; Twomey, *et al.*, 2005; Pohlman, *et al.*, 2009).

2.3.2. Classificação citológica, histológica e imunofenotípica

As neoplasias linfoides resultam num grupo extremamente heterogêneo de tumores que apresentam múltiplas morfologias, expressões clínicas e prognósticos variados. Dessa forma, foram implementados diversos sistemas de classificação de tumores que são aplicados tanto na oncologia humana, assim como na veterinária (Berard, & Hutchison, 1997; Parodi, 2001; Vezzali, *et al.*, 2010).

Alguns exemplos dos diferentes sistemas historicamente implementados são: Gall and Mallory, Rappaport, Kiel, Lukes and Collins, entre outros (Parodi, 2001; Swerdlow, 2013). Na Figura 1, é possível visualizar o esquema da evolução dos sistemas de classificação de linfoma em animais domésticos ao longo do tempo.

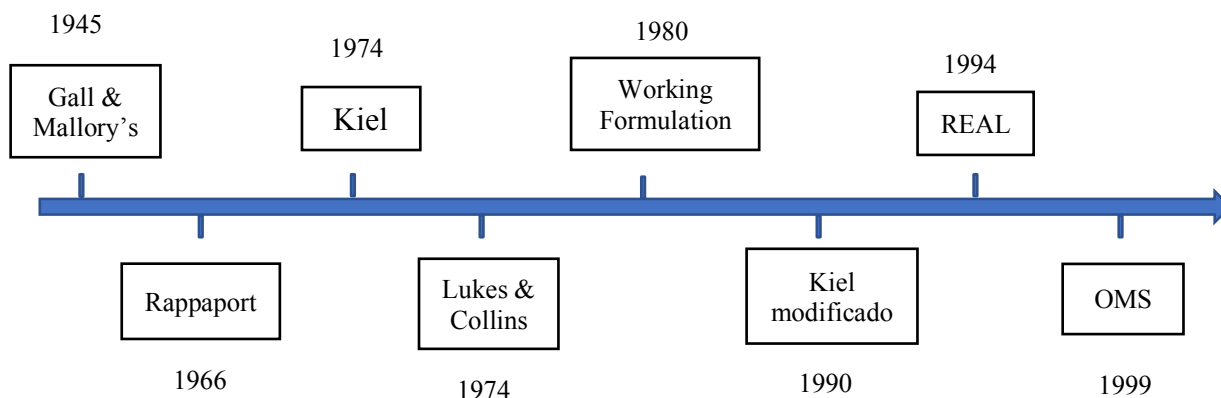


Figura 1. Esquema temporal da evolução dos sistemas de classificação de linfoma (Adaptado de Parodi, 2001).

Um dos primeiros sistemas de classificação implementados foi o método de Rappaport baseado na morfologia celular e no padrão de crescimento do tecido neoplásico (Parodi, 2001). Oito anos depois, associado a um melhor entendimento das características linfoides, surgiu o sistema de classificação de Kiel, desenvolvido na Europa, enquanto que por outro lado, na América do Norte emergiu o sistema de Lukes and Collins (Lukes, & Collins, 1974; Parodi, 2001; Swerdlow, 2013). Estes dois sistemas de classificação foram desenvolvidos a partir das mesmas bases, porém de forma a simplificar a classificação e a evitar possíveis incongruências, em 1980, o ‘National Cancer Institute’

publicou um estudo intitulado de ‘Working Formulation’ (National Cancer Institute (NCI), 1982; Cogliatti, & Schmid, 2002; Parodi, 2001).

O sistema proposto pelo ‘National Cancer Institute – Working Formulation’ (NCI WF) classifica os linfomas de acordo com o seu grau de malignidade dividindo-os em categorias: baixo grau, grau intermédio e alto grau. Os linfomas de baixo grau distinguem-se pela presença de células de dimensões pequenas e apresentam também um baixo índice mitótico. Estes linfomas progridem, geralmente, de forma lenta e estão associados a um tempo de sobrevida mais alargado. Ao invés, os linfomas de alto grau apresentam um elevado índice mitótico e uma progressão mais acelerada, porém apresentam uma boa resposta ao tratamento. Uma das grandes limitações do sistema NCI WF resulta no fato de não existir uma clara distinção entre os linfomas nodais e extra nodais (NCI, 1982; Parodi, 2001).

No caso dos linfomas gastrointestinais, estes podem ser caracterizados com base no NCI WF em: linfoma alimentar de baixo grau (LABG), linfoma alimentar de grau intermedio (LAGI)/linfoma alimentar de alto grau (LAAG) e linfoma de linfócitos grandes granulares (LGL) (Gabor, *et al.*, 1999; Richter, 2003; Lingard, *et al.*, 2009; Pohlman, *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Barrs & Beatty, 2012). O LABG é geralmente bem diferenciado, representando cerca de 10 a 13% de todas as formas anatómicas de linfoma, e aproximadamente 50 a 80% dos linfomas gastrointestinais felinos. O LAGI e LAAG representam aproximadamente 20% de todos os casos de linfoma gastrointestinal, sendo o LGL uma entidade mais rara, com uma incidência de aproximadamente 10% (Gabor, *et al.*, 1999; Lingard, *et al.*, 2009; Pohlman, *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Barrs & Beatty, 2012; Vail & Pinkerton, 2019).

Mais recentemente, devido as limitações acima referidas, surgiram sistemas mais completos, tais como o ‘Revised European American Lymphoma’ (REAL) proposto pelo ‘International Lymphoma Study Group’ (ILSG) e a classificação feita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Parodi, 2001; Cogliatti, & Schmid, 2002; Swerdlow, 2013).

A classificação REAL combina a morfologia celular, fatores genéticos, fenótipo e manifestações clínicas, permitindo classificar as neoplasias em diversas entidades de forma mais completa. Possibilita também, a distinção entre o grau histológico e a agressividade das manifestações clínicas, assim como a diferenciação entre tumores de células B e T que possam apresentar uma semelhante arquitetura histológica e citomorfologica (Harris, *et al.*, 1994; Armitage, 1997; Parodi, 2001; Cogliatti, & Schmid, 2002; Swerdlow, 2013).

Por outro lado, a classificação proposta pela OMS consiste numa atualização do sistema de classificação REAL, com a incorporação de critérios histológicos e imunohistológicos. Neste sistema, as neoplasias são classificadas com base no seu fenótipo podendo se dividir em células B ou em células T/ células NK e, posteriormente, subdivididas em células precursoras e células maduras (Parodi, 2001; Cogliatti, & Schmid, 2002; Swerdlow, 2013; Swerdlow, *et al.*, 2016). No Anexo I encontra-se descrito um resumo da classificação de linfoma de acordo com a OMS.

Relativamente ao fenótipo, um estudo demonstrou uma maior predominância de linfoma tipo T no intestino delgado enquanto no estômago e colón revelou maior predominância de fenótipo B (Moore, *et al.*, 2012) Porém encontra-se também descrita uma forma menos comum de linfoma alimentar denominada de LGL que se caracteriza pela presença de grânulos magenta ou azurofílicos presentes no citoplasma das células neoplásicas. Surge geralmente no intestino delgado com apresentação transmural e epiteliotropismo que pode resultar no envolvimento ganglionar e de outros órgãos torácicos e abdominais (Darbès, *et al.*, 1998; Krick, *et al.*, 2008; Pohlman, *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Moore, *et al.*, 2012).

2.4. Sinais clínicos associados

Os sinais clínicos de linfoma são extremamente variáveis e estão, geralmente, associados à localização anatómica dos órgãos afetados pela neoplasia.

O linfoma alimentar pode apresentar uma panóplia alargada de sinais clínicos dependendo da sua localização e do seu grau histológico. No caso do LABG os sinais clínicos são extremamente inespecíficos variando desde perda de peso (80%), vômito (70%), diarreia (60%), hiporrexia e anorexia (50%). A presença de uma massa abdominal palpável é rara, no entanto, a presença de linfadenopatia mesentérica, organomegália e dilatação de ansas intestinais é comum. Os sinais clínicos geralmente são crónicos encontrando-se presentes durante largos períodos de tempo (Carreras, *et al.*, 2003; Evans, *et al.*, 2006; Kiselow, *et al.*, 2008; Lingard, *et al.*, 2009; Barrs, & Beatty, 2012). Consequentemente, a sintomatologia tanto no caso de LAGI como de LAAG é semelhante à de LABG sendo a principal diferença o fato de ambos apresentarem um quadro mais agudo e de maior severidade. A presença de uma massa abdominal é um achado comum na palpação abdominal, assim como hepatomegalia, renomegalia e linfadenopatia mesentérica. Em casos severos, o animal pode apresentar sintomatologia concordante com obstrução ou de abdómen agudo resultante de perfuração intestinal

(Roccabianca, *et al.*, 2006; Krick, *et al.*, 2008; Burkitt, *et al.*, 2009; Barrs, & Beatty, 2012). No caso de envolvimento do colon, hematoquezia e tenesmo podem estar presentes (Vail & Pinkerton, 2019). Por outro lado, no caso do LGL, o vômito consiste no sinal clínico mais comum, observando-se frequentemente a presença de uma massa gástrica/intestinal e linfadenopatia mesentérica (Vail & Pinkerton, 2019). No Anexo II, encontram-se resumidas as principais características das diferentes entidades de linfoma gastrointestinal felino.

No linfoma nasal os sinais clínicos associados são corrimento nasal (60%) geralmente purulento ou mucoide, tanto unilateral assim como bilateral, espirros (22%), deformação facial (23%), anorexia, epistaxis, estertores, sibilos ou em casos mais graves até mesmo dispneia inspiratória (Haney, *et al.*, 2009; Little *et al.*, 2007).

No caso do linfoma renal, os sinais clínicos geralmente incluem anorexia, perda de peso, poliúria, polidipsia, letargia, hematúria, dor, dispneia, sinais neurológicos e distensão abdominal (Henry, *et al.*, 1999; Moore, 2013).

Os sinais clínicos mais comuns manifestados no linfoma do SNC dependem da localização anatômica. Se a massa apresentar uma localização intracraniana, os sinais clínicos são geralmente pouco específicos, tais como letargia, anorexia, ataxia, agressão, perda de consciência e sintomatologia compatível com convulsão (Tomek, *et al.* 2006; Troxel, *et al.*, 2003; Moore, 2013). Porém se apresentar uma localização extracraniana, como por exemplo espinhal, os sinais consistem em paresia e paraplegia, a paresia dos membros anteriores é considerada como o sinal clínico mais comum (Flatland, *et al.*, 2008; Henry, *et al.*, 2004; Moore, 2013).

Gatos com linfoma cutâneo apresentam zonas de alopecia, eritema, nódulos, descamação e ulceração. Estas lesões são geralmente não pruríticas (Fontaine, *et al.*, 2011). O linfoma subcutâneo é caracterizado por nódulos de consistência firme localizados na região lateral do tórax, abdômen e escápula (Meichner & von Bomhard, 2016).

No linfoma ocular os sinais clínicos podem variar entre uveíte anterior unilateral ou bilateral, descolamento de retina, exoftalmia, ulceração de córnea e quemose (Nerschbach, *et al.*, 2016).

O desenvolvimento de linfoma com localização na laringe, faringe ou traqueia apresentam dispneia, regurgitação, disfonia e, por vezes, tosse (Brown, *et al.*, 2003).

Os sinais clínicos no linfoma mediastínico são geralmente do foro respiratório sendo o sinal mais comum a dispneia (80%), outros sinais possíveis são taquipneia,

abafamento à auscultação cardíaca e pulmonar, tórax não compressível, tosse, regurgitação, pirexia assim como o surgimento de efusão pleural (Fabrizio, *et al.*, 2014). Este último foi reportado em 51% dos casos podendo se caracterizar como serossanguinolenta ou como quilo, também é possível observar a presença de células neoplásicas (Davies, & Forrester, 1996; Fabrizio, *et al.*, 2014; Vail & Pinkerton, 2019).

Por último, na forma nodal de linfoma felino, os sinais clínicos são variáveis e dependem do grau de extensão e progressão da neoplasia. Os animais apresentam, geralmente, letargia e anorexia, por outro lado a presença de linfadenopatia periférica é uma apresentação pouco comum (Vail & Pinkerton, 2019). Tal como referido anteriormente, o linfoma tipo Hodgkin pode apresentar um ou mais linfonodos afetados ao longo da região cranial e cervical (Walton, & Hendrick, 2001).

2.5. Diagnósticos Diferenciais

Com base na história e anamnese do animal e tendo em conta os sinais clínicos apresentados, é possível elaborar uma lista de possíveis diagnósticos diferenciais. Na tabela 3, encontram-se enumerados vários diagnósticos diferenciais com base na localização anatômica de linfoma.

Forma Anatômica	Diagnósticos Diferenciais
Alimentar	Doença inflamatória intestinal, adenocarcinoma, mastocitoma, hipertiroidismo, corpo estranho, peritonite infecciosa felina
Mediastínico	Timoma, cardiomiopatia, quilotórax, piotórax, peritonite infecciosa felina, hérnia diafragmática, mesotelioma
Renal	Peritonite infecciosa felina, rim poliquístico, neoplasias (carcinoma, doença metastática), doença renal aguda
SNC	Disco espondilite, trauma, peritonite infecciosa felina, mielopatia, meningioma
Nasal	Pólipo, rinite, sarcoma, carcinoma células escamosas, <i>cryptococcus spp</i> , adenocarcinoma
Nodal	FIV, linfadenopatia reactiva

Tabela 3. Lista de diagnósticos diferenciais com base na localização anatômica de linfoma (Adaptado de Ettinger, 2003).

2.6. Alterações analíticas

2.6.1. Hematologia

A alteração hematológica com maior prevalência registada num estudo efetuado no ano 2000 foi a anemia. Esta alteração foi assinalada em cerca de 55% dos animais caracterizando-se como normocítica, normocrômica e não regenerativa. Outras alterações registadas foram neutrofilia (65%), monocitose (58%), linfopenia (55%) e eosinopenia (48%) (Gabor, *et al.*, 2000). Estas alterações são comuns em gatos sujeitos a situações de stress prolongado (leucograma de stress) (Gabor, *et al.*, 2000; Gieger, 2011). No total, cerca de 14% dos gatos presentes neste estudo apresentavam linfócitos atípicos no sangue (Gabor, *et al.*, 2000).

2.6.2. Bioquímicas

As alterações bioquímicas são muitas vezes representativas dos sistemas e órgãos que se encontram afetados. O mesmo estudo de Gabor realizado no ano 2000, avaliou alterações bioquímicas presentes em 87 gatos. Foi possível denotar azotemia em cerca de 37% dos casos, associado a hiperfosfatemia (42%). Por outro lado, hipoalbuminemia (76%) associada à perda de proteína pelo trato gastrointestinal, assim como hipoglicemia (37%). Alterações das enzimas hepáticas são comuns, a maioria, provavelmente, associadas a infiltração neoplásica do fígado. As alterações de iões e bicarbonato são também comuns. Nesse estudo, apenas foram registados 4 casos de hipercalcémia, estando presentes em todos os casos de linfoma mediastínico (Gabor, *et al.*, 2000). No caso de linfoma alimentar presente na região distal do intestino delgado, é comum observar-se baixos níveis séricos de vitamina B12 devido ao seu consumo pela microflora residente. Por outro lado, os níveis de folatos podem variar entre baixos se a neoplasia envolver a região proximal ou elevados se ocorrer sobre crescimento de bactérias produtoras (Lingard, *et al.*, 2009).

2.7. Diagnóstico e estadiamento

De forma a obter um diagnóstico e estadiamento completo é necessário recorrer a vários parâmetros e exames, tais como, a anamnese, o exame físico/ sinais clínicos apresentados, alterações analíticas, exames imagiológicos e interpretação histológica e citológica. A interpretação dos sinais clínicos, assim como as alterações analíticas apresentadas anteriormente podem permitir elaborar uma lista de diagnósticos

diferenciais, porém de forma a obter um diagnóstico definitivo é necessária a realização de exames adicionais (Vail & Pinkerton, 2019).

2.7.1. Imagiologia

Os meios de diagnóstico imagiológico, tais como, a radiografia, ultrassonografia e tomografia axial computadorizada (TAC) constituem ferramentas indispensáveis para o estabelecimento da maior parte dos diagnósticos realizados na prática clínica; no caso do linfoma, isto não é exceção. Estes exames permitem identificar lesões primárias neoplásicas e metastáticas, assim como a evolução destas ao longo do tempo (Mattoon, & Bryan, 2013).

A radiografia é maioritariamente usada para controlo ao nível do tórax e sistema musculoesquelético, essencialmente para avaliar a presença de infiltrados pulmonares e linfadenopatia regional torácica. Em radiografias abdominais por vezes é possível identificar massas, locais de obstrução, alterações de parênquima e possíveis linfadenomegalias associadas a linfomas alimentares. No entanto, a nível abdominal, a radiografia deve ser complementada com o uso de um exame ultrassonográfico (Mattoon, & Bryan, 2013; Gieger, 2011).

A ultrassonografia é um dos métodos complementares de diagnóstico com maior uso no estadiamento de neoplasias. No caso do linfoma gastrointestinal, a ecografia consiste numa ferramenta fundamental, pois permite avaliar a aparência e textura das camadas que constituem as paredes do trato gastrointestinal, assim como a identificação de possível linfadenopatia que possa estar subjacente. É também essencial na realização de PAAF e biopsias de tecidos. Por outro lado, apresenta uma funcionalidade denominada de Doppler que permite obter informação sobre a vascularização de tecidos (Flory, *et al.*, 2007; Mattoon, & Bryan, 2013; Gieger, 2011).

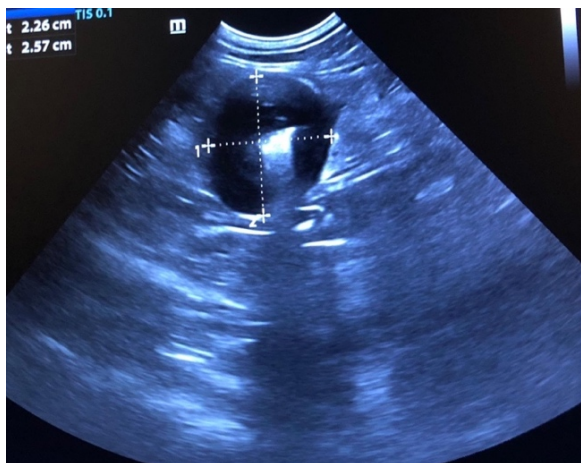


Figura 2. Imagem ecográfica de massa localizada no intestino delgado de um gato, diagnóstico compatível com linfoma alimentar (Fotografia original do autor).

2.7.2. Diagnóstico citológico e histológico

A citologia consiste na observação microscópica e descrição de células isoladas presentes numa amostra e na caracterização do tipo de população celular predominante. As amostras são geralmente obtidas através de uma PAAF. Este método complementar de diagnóstico faz parte da abordagem inicial, sobretudo em casos oncológicos. Consiste num procedimento de fácil execução com um custo relativamente acessível (Christopher, *et al.*, 2004; Campbell, 2007; Sharkey, *et al.*, 2007; Sharkey, & Wellman, 2011; Johnson, & Myers, 2017). As limitações no uso desta técnica resultam sobretudo na amostra obtida não apresentar características representativas da massa ou erros durante a avaliação, como por exemplo a presença de inflamação, que pode impedir um diagnóstico correcto (Johnson, & Myers, 2017).

Os linfomas citologicamente categorizam-se como neoplasias de células redondas. A imagem citológica típica consiste numa população de células isoladas, de margens citoplasmáticas distintas e que, usualmente, exibem uma dimensão inferior à das células epiteliais (Campbell, 2007). Apesar do exame histopatológico ser considerado o método de diagnóstico mais eficaz, a citologia permite, na maioria dos casos, obter um diagnóstico de linfoma (Little, *et al.* 2007, Valdés-Martínez, *et al.*, 2007). No caso de linfoma mediastínico, por exemplo, a PAAF ecoguiada da massa mediastínica ou da efusão pleural é, geralmente, o suficiente para a obtenção de um diagnóstico através da observação de células linfoides neoplásicas. No entanto, na presença de um quilotórax a obtenção de um diagnóstico pode tornar-se mais complexa (Davies, & Forrester, 1996; Campbell, 2007; Fabrizio, *et al.*, 2014; Vail & Pinkerton., 2019). Por sua vez, a

localização anatômica do linfoma do SNC pode tornar o diagnóstico por PAAF ecoguiada numa tarefa complexa, mas é possível detectar células linfóides malignas na análise de líquido cefalo-raquidiano (Flatland, et al. 2008; Troxel, et al., 2003).

No linfoma alimentar, a avaliação citológica de uma massa, linfonodo mesentérico ou porção intestinal espessada pode, por vezes, não ser diagnóstica de linfoma e, na maior parte das vezes, não permite distinguir entre inflamação e neoplasia, sobretudo em casos de LABG. Desta forma, sugere-se a realização de biopsia que, no caso de lesões intestinais, deve conter todas as camadas da parede do intestino (Gieger, 2011; Barrs, & Beatty, 2012; Lingard, *et al.*, 2009; Kleinschmidt, *et al.*, 2010; Feakins, 2013).

No caso de LAGI e LAAG e no LGL, o diagnóstico citológico é possível dado que as células neoplásicas apresentam características distintas, para além que as técnicas de coloração permitem a visualização clara dos grânulos dos linfócitos grandes granulares (Gabor, *et al.*, 1999; Willard, *et al.*, 2002; Carreras, *et al.*, 2003; Richter, 2003; Ragaini, *et al.*, 2003; Moore, *et al.*, 2005; Waly, *et al.*, 2005; Lingard, *et al.*, 2009; Kiupel, *et al.*, 2011; Pohlman, *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Barrs & Beatty, 2012).

2.7.3. Imunofenotipagem

A identificação do fenótipo possibilita precisar qual o tipo de células presente na amostra, conforme os marcadores (anticorpos) utilizados (Aniolek, *et al.*, 2014). Existem diferentes técnicas que podem ser colocadas em prática, tais como, a imunocitoquímica (ICQ), imunohistoquímica (IHQ) e a citometria de fluxo (CF) (Grindem, 1996).

A ICQ e a IHQ são empregues na avaliação de antígenos que se ligam a anticorpos em células ou secções de tecidos, respectivamente, permitindo identificar a natureza da neoplasia (Grindem, 1996; Wilkerson, *et al.*, 2005; Mighell, *et al.*, 2008; Ramos-Vara, 2005).

Por outro lado, a CF consiste num método rápido e sensível aplicado a células em meio líquido que permite identificar as características físicas, assim como as proteínas constituintes de uma amostra, tendo como base os padrões de dispersão de luz ao incidir sobre os anticorpos marcados com substâncias fluorescentes (Tarrant, 2005; Ibrahim, & Van Den Engh, 2007; Reggeti, & Bienzle, 2011).

As principais vantagens da utilização de imunofenotipagem por CF consistem na elevada especificidade e sensibilidade de deteção da expressão de um amplo leque de antígenos, o que permite uma melhor caracterização e quantificação da população celular

comparativamente com a ICQ e IHQ, acrescentando-se ainda a vantagem do curto tempo de execução do teste. A quantificação das células neoplásicas revela-se particularmente útil na avaliação do grau de infiltração tecidual. (Grindem, 1996; Burkhard & Bienzle, 2015; Guzera, *et al.*, 2016).

A percentagem de células em proliferação pode ser detetada através do Ki67. A expressão da proteína nuclear Ki67 encontra-se fortemente associada com a proliferação e crescimento tumoral, uma vez que se encontra presente durante todas as fases do ciclo de divisão celular e resulta num fator de prognóstico utilizado em pacientes com linfoma. O índice de proliferação tem correlação direta com o número de células de tamanho grande e grau histológico (Wang, *et al.*, 2005; Paulin, *et al.*, 2018).

Existem vários anticorpos que podem ser utilizados em IHQ E ICQ, no entanto, os mais comuns são o anti-CD3 para deteção de linfócitos T e o anti-CD79a, anti-BLA36, anti-CD20 e anti-Pax5 para deteção de linfócitos B (Pohlman, *et al.*, 2009, Kiupel, *et al.*, 2011; Felisberto, *et al.*, 2017). No Anexo IV encontram-se descritos em detalhe os principais marcadores utilizados na CF em animais de companhia.

No caso do linfoma alimentar, tal como discutido anteriormente, de forma a diferenciar entre DII e linfoma é necessário recorrer a técnicas de imunofenotipagem. A amostra é preferencialmente obtida através de laparotomia exploratória. Isto deve-se ao fato dos linfomas de células T destruírem a arquitetura dos tecidos devido à sua infiltração mais profunda, o mesmo não ocorre na DII. A amostra obtida por endoscopia na maioria das vezes não engloba todas as camadas e a amostra limita-se unicamente à mucosa. Por outro lado, a localização anatómica habitual desta neoplasia, a válvula ileocecólica e o jejuno, são locais dos quais é difícil aceder através de endoscopia. (Willard, 1999; Willard, *et al.*, 2001; Zoran, 2001; Richter, 2003; Moore, *et al.*, 2005; Evans, *et al.*, 2006; Willard, *et al.*, 2008; Kleinschmidt, *et al.*, 2010; Kiupel, *et al.*, 2011; Feakins, 2013).

Para os casos em que a caracterização morfológica e imunofenotipagem dos tecidos obtidos por laparotomia exploratória é insuficiente, sugere-se a subsequente verificação do diagnóstico usando um método de reação em cadeia de polimerase (PCR) para verificação de clonalidade ‘Polymerase Chain Reaction for antigen receptor gene rearrangments’ (PARR) (Burnett, *et al.*, 2003; Moore, *et al.*, 2005; Kiupel, *et al.*, 2011; Sabattini, *et al.*, 2016; Wang, & Raffeld, 2019).

Esta técnica tem como base a clonalidade e expansão de linfócitos e células memória em objeção a estimulação antigénica. A região recetora de antigénio que contém CDR3 é amplificada através da técnica de PCR e os resultados são organizados conforme

o seu comprimento. Nas neoplasias linfocíticas, a população celular tem como origem uma ou mais células precursoras (malignas), ou seja, uma população monoclonal ou oligoclonal da mesma célula precursora, que resulta num comprimento semelhante ou igual dos recetores de antigénio. Em contraste, as reações linfocíticas de origem benigna em resposta à estimulação antigénica apresentam uma população de células policlonais com diferentes origens e diferentes células precursoras e, conseqüentemente, diferentes comprimentos de recetores de antigénio (Abbas, & Janeway, 2000; Keller, *et al.*, 2016; Marsilio, *et al.*, 2019; Rout, *et al.*, 2019). Na figura 3, encontra-se uma representação esquemática das diferenças entre populações policlonais e monoclonais.

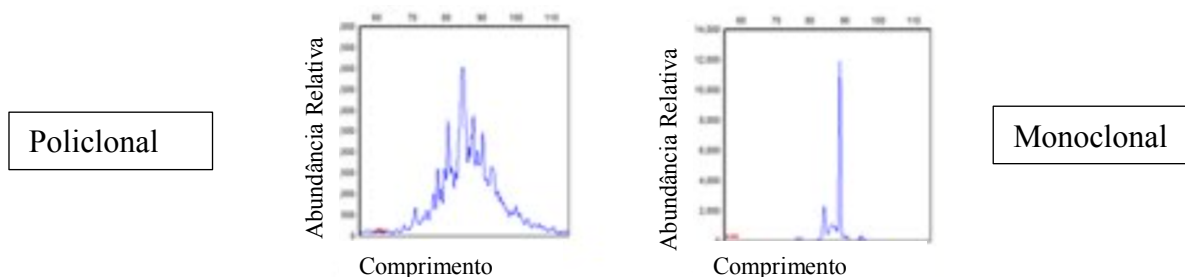


Figura 3. Representação esquemática de populações de células policlonais e monoclonais obtidas através da técnica de PARR (Adaptado de Rout, *et al.*, 2019).

Após o estabelecimento de um diagnóstico definitivo é de extrema importância avaliar a extensão da doença (estadiamento). Caso não tenha sido efetuado durante a investigação diagnóstica, deve-se realizar, caso se justifique, PAAF ecoguiada de órgãos, tais como o fígado e baço, radiografias torácicas e ecografia abdominal (Vail & Pinkerton, 2019). No Anexo III encontra-se descrito o sistema de estadiamento e subestadiamento clínico para linfoma felino.

2.8. Tratamento

Com a multitude de formas anatómicas e mudanças na sua prevalência ao longo do tempo, resulta difícil a seleção de um tratamento que seja eficiente, bem tolerado e adequado ao paciente e aos tutores em questão. O linfoma felino consiste numa doença sistémica, desta forma, o tratamento ideal reside na administração de quimioterapia. A abordagem cirúrgica e radioterapia também podem ser aplicadas em casos específicos (Couto, 2001).

2.8.1. Tratamento cirúrgico

O objetivo principal da cirurgia consiste na obtenção de margens cirúrgicas amplas em todas as direções que circundam o tumor removendo, desta forma, todo o tecido neoplásico. As margens ideais variam de tumor para tumor e dependem da localização anatômica onde este se encontra (Biller, et al., 2016; Milovancev, & Russell, 2017).

No linfoma cutâneo, encontra-se descrita a remoção cirúrgica da massa ou do membro afetado seguido de tratamento adjuvante com quimioterápicos de forma a evitar recidiva do tumor (Burr, *et al.*, 2014).

No caso do linfoma alimentar, a cirurgia está indicada em casos de obstrução intestinal, risco de perfuração ou lesões perfurantes, porém não se encontra relacionado com um melhor prognóstico. Por outro lado, muitas vezes é efetuada como último recurso em animais com complicações associadas o que pode resultar numa menor eficácia terapêutica (Richter, 2003; Smith, *et al.*, 2011). A principal desvantagem resulta na possibilidade de deiscência de sutura nas áreas de anastomose intestinal originando num atraso no início do tratamento com quimioterapia (Richter, 2003). No entanto, um estudo com 25 gatos demonstrou que não ocorreram complicações cirúrgicas, tais como, deiscência de sutura após cirurgia entérica (Ralphs, *et al.*, 2003).

2.8.2. Tratamento médico

2.8.2.1. Quimioterapia

O objetivo da quimioterapia compreende, na medida do possível, o aumento da longevidade associado a uma boa qualidade de vida durante e após o tratamento. No caso do linfoma, o objetivo principal consiste na indução da remissão completa e duradoura do tumor (McKnight, 2003). A avaliação da resposta à terapêutica é efetuada através da evolução dos sinais clínicos, assim como de alterações presentes no exame físico, com especial relevância à palpação abdominal nos casos de linfoma alimentar. Quando utilizados métodos de diagnóstico imagiológicos, a resposta é avaliada através da medição da massa e a sua evolução ao longo do curso do tratamento. Os seguintes critérios são geralmente utilizados : remissão completa (redução de dimensão mensurável da massa em 100%), remissão parcial (redução de dimensão mensurável da massa entre > 50 e $< 100\%$), doença estável (redução de dimensão da massa inferior a 50% ou medição sem alteração) e, por último, progressão de doença (aumento de dimensão

mensurável superior a 25%) (Vail, *et al.*, 1998; Richter, 2003; Hadden, *et al.*, 2008; Krick, *et al.*, 2008; Dutelle, *et al.*, 2012; Biller, *et al.*, 2016; Rau & Burgess, 2016).

Os principais fármacos quimioterápicos usados no tratamento de linfoma são: ciclofosfamida, clorambucilo, prednisolona, vincristina, doxorubicina, asparaginase, lomustina e metotrexato (Biller, *et al.*, 2016).

A ciclofosfamida é um fármaco alquilante que induz alterações no ácido desoxirribonucleico (ADN), resultando na impossibilidade de replicação celular. Este fármaco está associado a mielosupressão, sobretudo neutropenia e trombocitopenia (McKnight, 2003; Moore, *et al.*, 2018). O clorambucilo é um fármaco pertencente ao mesmo grupo da ciclofosfamida, interfere com a síntese proteica e tem propriedades imunossupressoras (McKnight, 2003; Lorimier, & Kitchell, 2014).

A doxorubicina é um antibiótico que é considerado como o protocolo mono-fármaco mais eficaz em linfoma canino, porém em felinos a sua eficácia como protocolo de mono-fármaco é limitada, no entanto é utilizado comumente em associação com múltiplos fármacos. Inibe a replicação do ADN estando associado a mielosupressão (neutropenia), toxicidade gastrointestinal e renal (O’Keefe, *et al.*, 1993; Mauldin, *et al.*, 1988; Kristal, *et al.*, 2001; McKnight, 2003).

A asparaginase consiste numa enzima usada no tratamento de linfoma canino e felino, apesar do seu efeito no tratamento de linfoma felino necessitar de mais estudo, este fármaco é utilizado em vários protocolos com múltiplos fármacos (McKnight, 2003; Leblanc, *et al.*, 2007)

A prednisolona consiste num corticosteroide com efeito imunomodulador que pode ser aplicado em protocolos de mono-fármaco ou de múltiplos fármacos. Este fármaco tem um efeito linfocítico e tem a capacidade de anular a mitose de linfócitos (Distelhorst, 1988; McKnight, 2003; Zandvliet, *et al.*, 2015).

A vincristina é um alcaloide de vinca que se liga à tubulina e impede a polimerização de microtúbulos, desta forma impossibilitando que ocorram mitoses. É principalmente utilizada em protocolos de múltiplos fármacos (Himes, *et al.*, 1976; McKnight, 2003; Cave, *et al.*, 2007; Hughes, *et al.*, 2009).

Nesta dissertação será dado um maior enfoque na lomustina. A lomustina (CeeNU) pertence à classe de fármacos alquilantes e, por isso, impede a replicação celular tendo um efeito direto no ADN. Consiste num dos poucos fármacos quimioterápicos que tem a habilidade de transpor a barreira hematoencefálica (Weiss, & Issell, 1982). A lomustina é administrada por via oral na forma de cápsulas de 8 ou de 10 mg aplicadas

com um intervalo mínimo de 3 semanas entre tratamentos. Este intervalo de tempo entre administrações é justificado devido à depressão hematopoiética característica deste fármaco, sendo os valores normais de neutrófilos repostos entre 2 a 6 semanas após a administração. (Weiss, & Issell, 1982). A bibliografia consultada não é concordante relativamente a dose aplicada, alguns estudos defendem que uma dose entre 50 – 60 mg/m² administrada a cada 6 semanas apresenta bons resultados (Rassnick, *et al.*, 2001), por outro lado outros estudos defendem que a administração de uma cápsula de 10 mg independentemente do peso corporal é bem tolerada e eficaz (Fan, *et al.*, 2002). Porém, a maior parte dos estudos aplica uma dose entre 30 – 60 mg/m² (Rassnick, *et al.*, 2001; Fan, *et al.*, 2002; Dutelle, *et al.*, 2012; Musser, *et al.*, 2012; Rau, & Burgess, 2017). A dose administrada a cada animal baseia-se nos valores de área de superfície corporal (Kent, 2013). O número de tomas depende da progressão da doença, resposta à terapêutica e tolerância individual de cada paciente. Um estudo reporta até um máximo de 20 tomas efetuadas por um único animal (Musser, *et al.*, 2012). A literatura descreve a administração de quimioterapia em pacientes com neutropenias até $1.5 \times 10^9 / L$ e $75 \times 10^9 / L$ para plaquetas (MacDonald, 2009). No entanto, um outro estudo em linfoma gastrointestinal medicado com lomustina apenas administrava cápsulas deste fármaco em pacientes com valores iguais ou superiores a $3.0 \times 10^9 / L$ de neutrófilos e $100 \times 10^9 / L$ de plaquetas (Rau & Burgess, 2017).

As vantagens da lomustina no tratamento de linfoma são o baixo custo associado com o tratamento e a facilidade de administração. Estudos demonstram que consiste numa alternativa viável ao uso de protocolos de múltiplos fármacos, especialmente em tutores com impedimentos económicos ou em pacientes em que não seja tolerado a administração de quimioterapia semanal (Rau & Burgess, 2012). A lomustina é considerada um fármaco eficaz e relativamente seguro quando implementado como tratamento de resgate (Dutelle, *et al.*, 2012), porém o seu uso como tratamento de primeira linha em casos de linfoma gastrointestinal de células intermédias a grandes também se encontra descrito (Rau & Burgess, 2012).

2.8.2.2. Protocolos de quimioterapia

As conjugações de vários fármacos no protocolo de tratamento de linfoma são empregues quando não são obtidos resultados ou respostas satisfatórias com a utilização de protocolos de mono-fármacos. Isto deve-se ao fato da utilização de múltiplos fármacos

permitir obter um maior efeito sobre uma população heterogênea de células neoplásicas (Li, *et al.*, 1960; DeVita, & Schein, 1973; Devita, *et al.*, 1975; Richter, 2003; Simon, *et al.*, 2008; Chun, 2009).

Nos LAGI e LAAG são aplicados protocolos de múltiplos fármacos. O protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) (descrito em detalhe no Anexo V) (Teske, *et al.*, 2002; Chun, 2009; Waite, *et al.*, 2013) e o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) (descrito em detalhe no Anexo VI) (Milner, *et al.*, 2005; Wilson, 2008; Chun, 2009) são os mais utilizados. No caso dos linfomas indolentes ou de baixo grau, é aplicado um tratamento menos agressivo com clorambucilo e prednisolona oral (Kiselow, *et al.*, 2008; Lingard, *et al.*, 2009; Stein, *et al.*, 2010). No caso do linfoma do SNC, é necessário implementar protocolos que incluam fármacos tais como a lomustina e a citarabina devido à sua capacidade de transpor a barreira hematoencefálica (Weiss, & Issell, 1982; Taylor, *et al.*, 2009).

No entanto, alguns protocolos de mono-fármacos têm revelado resultados promissores como é o caso da lomustina. Um estudo efetuado em 32 gatos com LAGI e LAAG demonstrou que a lomustina utilizada como fármaco único quando administrado uma cápsula de 10 a 20 mg por via oral com um intervalo de pelo menos 4 semanas ou mais entre tratamentos demonstrou remissão completa ou parcial em cerca de 50% dos animais que é semelhante à resposta obtida em protocolos de múltiplos fármacos (Moore, *et al.*, 1996; Vail, *et al.*, 1998; Malik, *et al.*, 2001; Teske, *et al.*, 2002; Simon, *et al.*, 2008; Waite, *et al.*, 2013; Rau, & Burgess, 2017).

2.8.2.3. Resgate

Os protocolos de COP e CHOP são comumente utilizados como fármacos de primeira linha no tratamento de linfoma felino. No entanto, por vezes não ocorre resposta ao tratamento, ou surge recidiva do tumor que geralmente resulta do desenvolvimento de resistência aos fármacos implementados no tratamento. Desta forma, os protocolos de resgate são utilizados tendo como base diferentes fármacos ou diferentes conjugações de fármacos que ainda não foram utilizados e cujo mecanismo de ação não se sobreponha aos outros fármacos presentes no protocolo. Estes protocolos podem ser de mono-fármacos ou de múltiplos fármacos e têm como principal intuito atingir uma segunda remissão. A resposta ao uso de protocolos de resgate é geralmente baixa (Oberthaler, *et al.*, 2009; Elliott, & Finotello, 2018; Martin, & Price, 2018; MaloneyHuss, *et al.*, 2020).

Na tabela 4, encontram-se descritos vários protocolos de resgate utilizados no linfoma felino.

Protocolos de resgate		Doses
Doxorubicina		1 mg/kg ou 25 mg/ m ²
Lomustina		5 – 15 mg (31.6 – 72.2 mg/ m ²)
Lomustina, metotrexato e citarabina		<u>Lomustina</u> (40 mg/ m ²), <u>metotrexato</u> (0.57 mg/kg), <u>citarabina</u> (286 mg/ m ²)
MOMP	Mecloretamina, Vincristina, Melfalano, Prednisolona	<u>Mecloretamina</u> (3 mg/ m ²), <u>vincristina</u> (0.5-0.75 mg/ m ²), <u>melfalano</u> (2 mg por semana), <u>prednisolona</u> (5 mg BID)
DMAC	Dexametasona, Melfalano, Actinomicina D, Citarabina	<u>Actinomicina D</u> (0.6–0.75 mg/m ²); <u>citarabina</u> (240–300 mg/m ²); <u>dexametasona</u> (0.5– 1 mg/kg), <u>melfalano</u> (17- 23 mg/ m ²)
MOPP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbазina, Prednisolona	<u>Mecloretamina</u> (1.9-3. mg/ m ²), <u>vincristina</u> (0.35-0.43 mg/ m ²), <u>procarbазina</u> (10 mg/dia), <u>prednisolona</u> (5-10 mg/dia)

Tabela 4. Protocolo de resgate utilizados para linfoma felino (Adaptado de Smallwood, Harper, & Blackwood, 2020).

2.8.2.4. Efeitos adversos quimioterápicos

De forma simplificada, a quimioterapia tem a capacidade de destruir todas as células em divisão, no entanto, esta terapêutica não é seletiva e não apresenta a habilidade de distinguir entre células neoplásicas e células normais. Ainda assim, a maior parte dos protocolos quimioterápicos utilizados em veterinária são considerados extremamente seguros e com poucos efeitos secundários (Macdonald, 2009).

Os efeitos secundários mais comuns num paciente felino são a neutropenia e sinais relacionados com o trato gastrointestinal. A quimioterapia resulta numa mielossupressão marcada, manifestando-se, numa primeira fase, com neutropenia e, de seguida, trombocitopenia. Em casos mais raros, pode surgir anemia ligeira a moderada, não regenerativa. Antes da administração de qualquer fármaco quimioterápico, é aconselhada a realização de um hemograma prévio (Macdonald, 2009; Kent, 2013). Por outro lado, os sinais gastrointestinais tais como a diarreia, vômito, perda de peso e diminuição de apetite são alterações comuns. Os gatos são mais suscetíveis de desenvolver alterações do trato gastrointestinal comparativamente com os cães. Estes sinais clínicos podem surgir secundariamente a lesões ou inflamação gastrointestinal causada pela medicação ou por

uma estimulação direta do centro do vômito localizado no sistema nervoso central por parte dos fármacos (Macdonald, 2009; Kent, 2013).

Os animais sujeitos a um protocolo que contenha clorambucilo, geralmente desenvolvem sinais gastrointestinais e ligeira mielossupressão (Stein, *et al.*, 2010; Kent, 2013). Por outro lado, na ciclofosfamida, em adição aos sinais assinalados anteriormente, também é possível identificar, estrangúria, hematúria, disúria e polaquiúria (Kent, 2013). No caso da lomustina, a mielossupressão (leucopenia, trombocitopenia e anemia) consiste na alteração mais comum. Nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, embora raras, encontram-se também reportadas, assim como sinais gastrointestinais e desenvolvimento de fibrose pulmonar com doses elevadas cumulativas (Rassnick, *et al.*, 2001; Skorupski, *et al.*, 2008; Musser, *et al.*, 2012; Kent, 2013). Desta forma, quando efetuado tratamento com este fármaco devem ser monitorizadas alterações no hemograma, mais especificamente, no hematócrito, neutrófilos e plaquetas, assim como alterações analíticas bioquímicas, nomeadamente na ureia, creatinina e alanina aminotransferase.

Relativamente à doxorrubicina, a neutropenia, anorexia e lesão renal estão reportadas e devem ser monitorizadas. A mitoxantrona apesar de causar uma mielossupressão mais severa comparativamente à doxorrubicina, apresenta um menor risco de desenvolvimento de lesões renais, porém o surgimento de sinais gastrointestinais é mais comum (Ogilvie, *et al.*, 1993; O'Keefe, *et al.*, 1993; Kent, 2013). Tanto a vincristina como a vinblastina causam maioritariamente mielossupressão e gastroenterites, no entanto, a vincristina está associada a neuropatia periférica (Cho, *et al.*, 1983; Kent, 2013). Por último, no caso de protocolos que envolvam o uso de l-asparaginase, está reportado o desenvolvimento de reações anafiláticas (Kent, 2013).

Recentemente, foi desenvolvida a terminologia de critérios de efeitos adversos do grupo co-operativo de oncologia veterinária (VCOG-CTCAE) que resulta na descrição de possíveis efeitos adversos organizados por categorias tendo por base a localização anatómica ou patofisiologia. De seguida, é aplicada uma descrição de alterações clínicas ou analíticas organizadas por diversos graus (1-5), sendo o último o de maior gravidade (LeBlanc, *et al.*, 2021). Em anexo (VII e VIII) encontram-se descritas as principais alterações gastrointestinais e hematológicas associadas a toxicidade com lomustina.

2.8.3. Radioterapia

A radioterapia não é muito utilizada no tratamento de linfoma, porém o seu uso como tratamento paliativo tem sido reportado (Haney, *et al.*, 2009; Fujiwara-Igarashi, *et*

al., 2014; Thamm, 2019). Dois estudos referem a sua utilização em linfoma nasal e paranasal com medianas de sobrevida de um e dois anos, respetivamente, após aplicação do tratamento (Meleo, 1997; Meier, *et al.*, 2019; Fujiwara-Igarashi, *et al.*, 2014). Da mesma forma, a sua utilização também está associada em casos de linfoma mediastínico como adjuvante do tratamento com quimioterapia (Meleo, 1997; Thamm, 2019).

No caso do linfoma alimentar, foram efetuados dois estudos através da aplicação de radiação ionizante na cavidade abdominal. No primeiro, a radiação foi aplicada como adjuvante de tratamento após um protocolo de quimioterapia adaptado (Williams, *et al.*, 2010). No segundo estudo, a radioterapia foi utilizada como resgate, apresentando melhorias clínicas significativas em 90% dos casos (Parshley, *et al.*, 2011).

2.8.4. Maneio de dor

Na medicina humana, a dor consiste no sinal clínico mais reportado em pacientes com neoplasia avançada. Dado que na maior parte das vezes, o diagnóstico de neoplasia em animais de companhia é efetuado quando a doença se encontra num estadio mais avançado é natural associar que durante a progressão da doença, os animais tenham sentido dor e que venham a sentir no futuro (Grond, *et al.*, 1994; Fan, 2014).

A dor associada a neoplasia afeta de forma nefasta a qualidade de vida, assim como todas as atividades fisiológicas e biológicas básicas. Desta forma, o maneio da dor tornou-se num dever ético e numa das prioridades no maneio de doentes oncológicos em veterinária (Lester, & Gaynor, 2000). O grau de dor nestes pacientes depende da localização do tumor e é causada através de mecanismos neuropáticos. A dor pode ser local ou generalizada se resultante de metástases, porém pode também estar associada ao tratamento com quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. A identificação dos sinais de dor nos animais consiste num exame físico completo, anamnese e avaliação de escalas de dor (Grond, *et al.*, 1994; Looney, 2010).

Os principais fármacos analgésicos utilizados no maneio de dor no doente oncológico consistem em morfina, butorfanol, codeína, buprenorfina, tramadol, gabapentina, amantadina, aminotriptilina, meloxicam, cetoprofeno, entre outros (Fan, 2014). Porém, existem também outras técnicas que podem ser utilizadas, tais como a acupuntura e técnicas de electroestimulação (Looney, 2010).

2.8.5. Maneio nutricional

Em doentes oncológicos, é necessária uma suplementação nutricional adequada onde as necessidades energéticas e metabólicas são sustentadas. A anorexia, perda de peso e prostração são sinais clínicos da maior parte dos tumores. A caquexia tumoral é a síndrome paraneoplásica mais comum, que ocorre secundariamente ao desenvolvimento de neoplasia, no qual ocorrem alterações a nível do metabolismo proteico, lipídico e dos hidratos de carbono (Fields, *et al.*, 1982; Landel, *et al.*, 1985; Ogilvie, & Vail, 1990; Michel, 1998).

No caso do linfoma alimentar, o suporte nutricional torna-se um ponto preponderante no tratamento (Hadden, *et al.*, 2008). Um bom maneio nutricional deve ser iniciado o mais cedo possível de forma a obter o máximo proveito e resposta a terapêutica, com melhor qualidade de vida. Se necessário deve ser ponderada a colocação de tubo esofágico ou nasogástrico (Michel, 1998; Hadden, *et al.*, 2008). Pacientes com linfoma gastrointestinal ou DII geralmente apresentam uma absorção de nutrientes deficiente e, geralmente, concentrações baixas de cobalamina comparativamente com outras neoplasias que afetam o trato gastrointestinal, portanto é essencial suplementar estes animais (Jugan, & August, 2015).

2.9. Prognóstico

O prognóstico de linfoma felino é extremamente variado devido à multitude de formas anatómicas e classificações histológicas. A localização anatómica consiste num fator de prognóstico positivo, sendo que o linfoma nasal apresenta um tempo de sobrevida mais prolongado (Vail, *et al.*, 1998; Brenn, *et al.*, 2008). A infeção por FeLV não apresenta qualquer relação com a resposta à terapia, no entanto, tem um efeito direto no tempo de sobrevida destes animais (Rassnick, *et al.*, 1999). Por outro lado, a infeção por FIV não aparenta influenciar a sobrevida de gatos com linfoma (Malik, *et al.*, 2001). Nos gatos, sobretudo em casos de linfoma gastrointestinal, o imunofenótipo do linfoma não apresenta qualquer significado prognóstico (Vail, *et al.*, 1998; Patterson-Kane, *et al.*, 2004). O estadio e subestadio da doença revela ter um impacto negativo dado que animais com estádios mais avançados têm menor tempo de sobrevida (Vail, *et al.*, 1998; Brenn, *et al.*, 2008). Relativamente ao peso, um estudo em linfoma de células grandes demonstrou uma correlação entre um baixo índice de condição corporal e a perda de mais de 5% do seu peso total durante o primeiro mês de tratamento apresentavam um pior

prognóstico comparativamente com os animais que mantinham o seu peso (Krick, *et al.*, 2011). A utilização de marcadores moleculares na medição da proliferação de células tumorais não demonstrou qualquer correlação entre a resposta a quimioterapia e a mediana de sobrevida (Rassnick, *et al.*, 1999).

Gatos com linfoma que não são sujeitos a quimioterapia, geralmente sobrevivem poucas semanas (Squires & Gorman, 1990). Num estudo realizado em linfoma gastrointestinal de células pequenas registou-se um tempo de sobrevida de 11 e 28 meses, em casos em que apenas foi aplicado tratamento com prednisona (Carreras, *et al.*, 2003). A taxa de resposta aos protocolos CHOP e COP em gatos com linfoma em diversas localizações varia entre os 50 e os 80% com tempo médio de sobrevida a rondar os 4 e os 6 meses (Moore, *et al.*, 1996; Vail, *et al.*, 1998; Malik, *et al.*, 2001; Teske, *et al.*, 2002; Milner, *et al.*, 2005; Hadden, *et al.*, 2008; Simon, *et al.*, 2008). Por outro lado, tal como referido anteriormente, a resposta a protocolos de resgate é geralmente baixa, no entanto, alguns protocolos como o MOMP e o MOPP apresentam remissão completa em cerca de 58% e 70% dos casos, respetivamente (Martin, & Price, 2018; MaloneyHuss, *et al.*, 2020). Um estudo com lomustina, utilizada como agente de resgate no tratamento de linfoma em diversas localizações anatómicas, registou um intervalo livre de progressão de doença médio de 21 dias em linfomas de alto grau e 169 dias em linfomas de baixo grau. No caso de linfomas gastrointestinais, registou-se um intervalo livre de progressão de doença médio de 180 dias, mais concretamente, em LABG 208 dias, LAGI 322 dias e, por último, em LAAG 23 dias (Dutelle, *et al.*, 2012). Outro estudo, realizado em 2017 em felinos diagnosticados com LAGI e LAAG, demonstrou uma resposta positiva (remissão completa, remissão parcial e doença estável) à terapêutica de primeira linha com lomustina e l-asparaginase em 66% dos casos, registando-se também um intervalo livre de progressão de doença médio de cerca de 132 dias (variando entre 31 a 1450 dias), sendo a mediana de sobrevida de 108 dias (intervalo de tempo entre 4 a 1488 dias) (Rau, & Burgess, 2017).

No LABG, a resposta à terapêutica com prednisolona e clorambucilo ocorre em cerca de 90% dos casos com tempos de remissão completa com duração de 2 anos (Kiselow, *et al.*, 2008; Lingard, *et al.*, 2009). Contrariamente, o prognóstico para LAAG é reservado e a resposta a terapêutica ronda entre os 18 e 63% (Moore, *et al.*, 1996; Vail, *et al.*, 1998; Malik, *et al.*, 2001; Teske, *et al.*, 2002; Simon, *et al.*, 2008; Waite, *et al.*, 2013). O LGL apresenta um prognóstico pior estando descritas taxas de resposta de 30-35.4% e tempo médio de sobrevida de 20 a 21 dias (Krick, *et al.*, 2008).

No caso do linfoma mediastínico, o tratamento de eleição consiste no uso de protocolos COP ou CHOP com resposta reportada em cerca de 95% dos casos, com medianas de sobrevida a atingir os 373 dias, no caso de remissão completa, cerca de 980 dias (Fabrizio, *et al.*, 2014). Em contraste, estudos reportam que o prognóstico após tratamento é geralmente de 2 a 3 meses em gatos jovens FeLV positivos (Vail & Pinkerton, 2019).

Cerca de 63% dos pacientes com linfoma renal responderam a terapêutica que inclui protocolos que contêm doxorubicina, atingindo medianas de sobrevida de cerca de 7 meses (Taylor, *et al.*, 2010). Porém num outro estudo cerca de 61% dos pacientes responderam a tratamento com vincristina, l-asparaginase, ciclofosfamida, prednisolona e metotrexato com medianas de sobrevida a rondar os 4 meses (Mooney, *et al.*, 1987; Moore, 2013).

No caso do linfoma do SNC, a quimioterapia tem se demonstrado ineficaz, enquanto a radioterapia tem apresentado bons resultados, porém encontra-se extremamente limitada a apenas tumores localizados a determinadas regiões (Spodnick, *et al.*, 1992; Simon, *et al.*, 2008; Taylor, *et al.*, 2009; Moore, 2013).

Relativamente ao linfoma nasal, geralmente apresenta prognóstico favorável, devido ao fato dos tumores se encontrarem, na sua grande maioria, localizados e bem demarcados a uma região específica. Alguns prognósticos negativos associados são o desenvolvimento de anemia, anorexia e o envolvimento da placa cribiforme. A resposta ao tratamento é variável com taxas de remissão completa a rondar os 70% com mediana média de sobrevida de 24 meses (Sfiligoi, *et al.*, 2007; Haney, *et al.*, 2009; Taylor, *et al.*, 2009; Moore, 2013).

3. Materiais e Métodos

Nesta dissertação são apresentados três casos clínicos de gatos com diagnóstico de linfoma felino com localização gastrointestinal sujeitos a tratamento com lomustina tanto como terapêutica de resgate, assim como fármaco de primeira linha. Dois dos casos foram acompanhados no Hospital Escolar da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT) enquanto o terceiro foi acompanhado no Hospital Veterinário Arco do Cego.

Nos casos do Hospital Escolar da ULHT, os dados descritos neste relatório foram obtidos através dos programas Boommed® e PetUniversal®; no HVAC os dados foram recolhidos com recurso ao programa OranGest®. Os dados referentes aos pacientes foram recolhidos até ao dia 10 de Julho de 2021.

Em todos os pacientes apenas foi efetuada a recolha de dados sem interferir com o normal funcionamento das instituições. Não foi realizado qualquer procedimento que não fosse considerado indispensável ao tratamento dos pacientes.

Os dados e exames complementares de diagnóstico apresentados, foram gentilmente cedidos pelos Hospitais Veterinários anteriormente referidos, sendo que todos os procedimentos foram executados respeitando as normas de ética e bem-estar.

4. Casos Clínicos

4.2. Caso Clínico 1 - Kiko

4.2.1. Paciente

Kiko, macho em estado reprodutivo não fértil (castrado), de raça Europeu Comum, com 14 anos e 10 meses. Sem acesso ao exterior, único animal em casa. Vacinação *core* e desparasitação interna e externa atualizadas. Estatuto retroviral desconhecido.

O Kiko foi apresentado à consulta de Oncologia no dia 19 de Outubro de 2020 no Hospital Escolar da ULHT para segunda opinião após ter sido seguido noutra Centro de Atendimento Médico-Veterinário (CAMV).

4.2.2. História clínica

O Kiko tinha sido assistido noutra CAMV há cerca de 10/12 anos devido ao que a tutora descreveu como episódio de cristalúria, do qual iniciou alimentação com ração Royal Canin Urinary. A tutora refere também um historial de vômito crónico com duração de cerca de 6 meses a 1 ano com aparência espumosa e coloração transparente associada a diarreia, perda de peso progressiva e apetite caprichoso.

Em consulta de rotina em Março de 2020, noutra CAMV, foram efetuadas análises clínicas e ecografia abdominal, onde foi possível observar uma massa intestinal com dimensões aproximadas de 13 mm. Nessa altura, foram também efetuadas biópsias ao fígado, ceco e linfonodo mesentérico através de laparotomia exploratória. As amostras foram posteriormente enviadas para histopatologia. A histopatologia revelou a presença de hiperplasia linfoide no linfonodo mesentérico. Por outro lado, a amostra de ceco apresentava uma proliferação de células de fenótipo linfocítico com núcleo de tamanho grande, contrariamente, a amostra estava associada a um baixo número de mitoses (baixo índice mitótico) sendo classificado como LAAG. Não foi efetuada imunofenotipagem. Por outro lado, não foi iniciada medicação para tratamento de linfoma.

No entanto na semana de 12 de Outubro de 2020 o Kiko vomitou em variadas ocasiões e foi realizada uma ecografia abdominal de controlo onde foi possível denotar um aumento das dimensões da massa identificada anteriormente (14 mm). Foi então administrada toma única de corticosteroide. Em adição, a tutora reportou vocalizações semelhantes a gritos.

4.2.3. Exame de Estado Geral

O Kiko apresentava uma condição corporal de 4/9 e peso de 3.5 Kg. O paciente apresentava globo ocular e membranas mucosas rosadas e húmidas com tempo de repleção capilar (TRC) < 2 segundos, grau de desidratação < 5%, frequência cardíaca de 176 batimentos por minutos (bpm), frequência respiratória taquipneica de 80 respirações por minuto (rpm), por vezes de boca aberta (tutora refere que é normal em consulta). A temperatura retal não foi registada neste paciente devido ao nível de ansiedade apresentado. A auscultação cardíaca não revelou alterações dignas de registo. Os sons S1 e S2 audíveis sem qualquer sopro ou arritmia. A auscultação torácica também não revelou alterações dignas de registo, foi possível escutar murmúrios vesiculares bilaterais sem evidência de ruídos adventícios; por outro lado, a percussão torácica revelou som timpânico em todos os quadrantes. O pulso metatarsiano era palpável bilateralmente, regular, rítmico e síncrono. A palpação abdominal superficial e profunda não revelou quaisquer alterações. Não foi denotada presença de linfadenomegalia.

4.2.4. Meios complementares de diagnóstico

4.2.4.1. Hemograma

Ao hemograma apresentou uma trombocitopenia provavelmente relacionada com a colheita de sangue uma vez que foram visualizados abundantes agregados plaquetários após avaliação microscópica do esfregaço (pseudo-trombocitopenia).

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Leucócitos	$7.9 \times 10^9 / L$	5.5 – 19.5
Neutrófilos	$5.14 \times 10^9 / L$	2.32 – 12.58
Linfócitos	$2.11 \times 10^9 / L$	0.73 – 7.83
Monócitos	$0.35 \times 10^9 / L$	0.07 – 1.25
Eosinófilos	$0.3 \times 10^9 / L$	0.06 – 1.93
Eritrócitos	$9.99 \times 10^{12} g/L$	4.6 – 12
Hemoglobina	14.8 g/dL	9 – 15.3
Hematócrito	45.8%	26 – 49
Volume Corpuscular Médio (MCV)	45.8 fL	39 – 53
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	14.8 pg	13 – 20
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	32.3 g/dL	29 – 37
Distribuição de eritrócitos (RDW)	14.7%	11.5 – 15.9
Plaquetas	$119 \times 10^9 / L$	150 – 518
Volume Plaquetário Médio (MPV)	12.4 fL	8.1 -13.9

Tabela 5. Hemograma do Kiko na primeira consulta no Hospital Escolar ULHT.

4.2.4.2. Análises bioquímicas

As análises bioquímicas revelaram a presença de uma ligeira hiperglicemia, elevação da fosfatase alcalina e da transaminase glutâmica pirúvica, identificadas a cinzento (tabela 6). A discrepância nestas análises comparativamente com as efetuadas posteriormente deve-se a um erro laboratorial em que o Kiko foi considerado como um paciente canino ao invés de felino.

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Albumina	2.3 g/dl	2.2 - 3.5
Fosfatase alcalina (ALP)	611 IU/L	0 – 130
Ureia	18 mg/dl	6 – 25
Creatinina	1.1 mg/dl	0.8 -1.4
Glucose	124 mg/dl	72 – 122
Transaminase Glutâmica Pirúvica (GPT)	>1000 IU/L	0 – 113
Proteínas totais	5.9 g/dl	4.7 – 6.9

Tabela 6. Análises bioquímicas do Kiko na primeira consulta no Hospital Escolar ULHT.

4.2.4.3. Outras análises

Outras análises efetuadas consistiram na medição da concentração de cobalamina e valores séricos de tiroxina (T4) total. Este último apresentou-se elevado.

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Cobalamina	868.0 ng/L	270 - 1000
Tiroxina (T4)	486.6 nmol/l	10.0 – 50.0

Tabela 7. Outras análises do Kiko na primeira consulta no Hospital Escolar ULHT.

4.2.4.4. Imagiologia

4.2.4.4.1. Ultrassonografia

No exame ecográfico foi possível identificar um espessamento intestinal na região da transição do íleo para o colon com cerca de 14 mm de comprimento e entre 4 a 6 mm de espessura. Apresentava também perda de diferenciação e estratificação em camadas na região do íleo, ceco e válvula ileocecólica. A tireoide apresentou o lobo direito aumentado (4cm) com presença de área quística, sem apresentar invasão de tecidos adjacentes. Por outro lado, o lobo esquerdo também se apresentava aumentado, com estrutura homogénea, porém o parênquima apresentava ecogenicidade alterada. Não foram registadas alterações dignas de registo nos restantes órgãos.

4.2.4.4.2. Ecocardiografia e TAC

No exame ecocardiográfico, foi possível observar uma ligeira hipertrofia ventricular esquerda, associada a taquicardia e sem presença de alterações dinâmicas.

Este exame foi efetuado previamente à realização de TAC de forma a garantir uma anestesia adaptada ao paciente em questão, permitindo despistar quaisquer alterações cardíacas. A tomografia demonstrou a impossibilidade de extirpação de massa tiroideia devido à proximidade a vasos centrais.

4.2.5. Tratamento

O Kiko iniciou de imediato tratamento para o linfoma alimentar com Prednisolona 5 mg na dose 2 mg/kg, aproximadamente 1.5 comprimidos PO SID, injeção de Cobalamina 0.02 mg/kg SC/IM e Lomustina 10 mg (43 mg/ m²) PO a cada 3 semanas. Por outro lado, iniciou também o tratamento para o hipertiroidismo com Felimazole 2.5

mg na dose 2.5 mg/gato, aproximadamente 1 comprimido PO BID, Amlodipina 1.25 mg na dose 0.625 mg/gato, sensivelmente meio comprimido PO SID, devido a pressão arterial elevada registada durante a consulta e Maropitant 1mg/kg PO SID em caso de necessidade.

4.2.6. Evolução

Cerca de três semanas após a primeira toma de lomustina, o Kiko regressou à consulta para reavaliação e nova toma de quimioterapia. A tutora reportou anorexia com duração de três dias após a terapêutica aplicada, porém rapidamente normalizou o apetite e a ingestão de água. Surgiram também zonas de alopecia com localização abdominal e tiroideia das quais foi iniciada terapêutica tópica com ácido fusídico. Ao exame físico não foram denotadas alterações dignas de registo, porém houve perda ligeira de peso. Foi efetuado um controlo de hemograma e análises bioquímicas, que não apresentaram alterações. Desta forma foi efetuada a segunda toma de lomustina, porém com uma redução de dose para 8 mg (35 mg/ m^2) PO devido aos efeitos deletérios apresentados. Foi também efetuada medição de pressão arterial que se encontrava ligeiramente acima do valor normal 153/109 (120) (Intervalo de referência (IR): 140/95 mm Hg) e doseamento de T4 que se encontrava elevado 95.10 nmol/l (IR: 10-50 nmol/l).

Três semanas após a segunda toma de lomustina, a tutora do Kiko reportou vômitos diariamente, sobretudo na última semana antecedente à consulta. Foi novamente efetuado hemograma e análises bioquímicas, das quais não se registou alterações dignas de registo, sendo efetuada uma terceira toma de lomustina 8 mg (35 mg/ m^2) PO. Foi também efetuado doseamento de T4 16.2 nmol/l (IR: 10-50 nmol/l).

Três semanas depois, a tutora do Kiko reportou vômito alimentar praticamente todos os dias sobretudo durante a madrugada, ligeiro aumento de peso e apetite caprichoso. Dadas estas alterações, foi efetuada ultrassonografia abdominal de controlo que apresentou achados semelhantes à ecografia efetuada anteriormente, ou seja, espessamento da região íleo-cólon e reatividade de linfonodos mesentéricos. Desta forma, devido à presença de doença estável sem agravamento dos achados ecográficos foi proposto à tutora a mudança de protocolo quimioterápico para protocolos de múltiplos fármacos como o COP/ CHOP ou manter o tratamento com lomustina. A tutora decidiu-se pelo último. Após hemograma e bioquímicas de controlo sem alterações foi administrada cápsula de lomustina 8 mg (34 mg/ m^2) PO.

Em consulta de urgência, a tutora referiu que o Kiko manteve o quadro de vômitos esporádicos. Foi receitado Famotidina 0.5 mg/kg PO SID e Maropitant 1 mg/kg PO SID de forma a controlar estas alterações. Regressou passado uma semana à consulta, na qual a tutora referiu que o paciente respondeu positivamente à terapêutica receitada e diminuiu a frequência de vômitos, tendo também registado aumento de peso. Foi efetuada nova toma de lomustina 8 mg (34 mg/ m²) PO após análises de controlo sem alterações.

Três semanas após a consulta anterior, a tutora referiu que o Kiko não apresentava alterações em relação à consulta anterior e mantinha o apetite. Foi efetuado novo controlo ecográfico, hemograma e análises bioquímicas, que se mostraram semelhantes aos anteriores. Foi também colhida urina por cistocentese e realizada urianálise tipo II que não demonstrou qualquer alteração digna de registo. Desta forma foi efetuada toma de lomustina 8 mg (34 mg/ m²) PO e doseamento de T4 10.9 nmol/l (IR 10-50 nmol/l).

Cerca de três semanas depois, o Kiko fez novo controlo, o qual não apresentou alterações comparativamente com a semana anterior. Foi então administrada cápsula de lomustina 8 mg (33 mg/ m²) PO.

No entanto, doze dias após o último tratamento, o Kiko foi apresentado à consulta por quadro de hiporrexia/ anorexia desde o dia anterior. Realizou painel de análises nas quais registou valores de creatinina no limite superior 1.9 mg/dl (IR: 0.8-1.4 mg/dl) e valores elevados de ureia 43 mg/dl (IR: 6-25 mg/dl). De seguida, foi efetuada ecografia abdominal que não apresentou alterações a nível gastrointestinal mantendo o espessamento descrito anteriormente, porém foi possível observar um ligeiro a moderado aumento de tamanho renal, com contornos regulares e presença de linha hipoeoica envolvendo bilateralmente os rins. Desta forma, foi iniciada dieta renal, foi colhida urina por cistocentese para urianálise tipo II (sem alterações) e posterior envio para cultura microbiológica (resultado negativo) e PAAF renal.

O relatório de citologia da PAAF renal do Kiko sugeria uma imagem citológica concordante com a presença de um linfoma renal com abundantes linfócitos médios e grandes com a presença de vários macronucléolos de forma bizarras e citoplasma em pequena quantidade, basófilo e vacuolizado.

Após estes resultados, o Kiko iniciou protocolo CHOP de quimioterapia. Realizou apenas duas semanas deste protocolo, porém acabou por ser eutanasiado devido a presença de líquido livre abdominal compatível com peritonite.

Data	23/10	13/11	04/12	28/12	20/01	11/02	04/03	Intervalo de referência
Nº toma lomustina	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6	Nº 7	-
Análises	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematócrito	45.8	35.9	39.6	*	28.4	35.4	30.4	26–49%
Plaquetas	119	276	242	*	395	276	372	150–518 x 10 ⁹ / L
Neutrófilos	5.14	4.33	4.67	*	5.57	4.18	5.3	2.32–12.58 x 10 ⁹ / L
Ureia	18	-	-	*	15	-	-	6–25 mg/dl
Creatinina	1.1	-	-	*	1.1	1.0	-	0.8 -1.4 mg/dl
GPT	>1000	85	38	*	31	29	-	0–113 IU/L
Efeitos secundários (VCOG)	Anorexia (grau 2)	Vômito (grau 2)	Vômito (grau 2) Hiporrexia (grau 2)	Vômito (grau 2)	Vômito (grau 1)	-	-	-
*(Não foi possível obter dados correspondentes a esta data)								

Tabela 8. Evolução das análises de controlo e efeitos secundários apresentados pelo Kiko ao longo do tratamento com lomustina.

4.3. Caso Clínico 2 - Tobias

4.3.1. Paciente

O Tobias, macho em estado reprodutivo não fértil (castrado), Europeu Comum com 12 anos e 9 meses de idade, foi apresentado à consulta no dia 17 de Fevereiro de 2021 no Hospital Veterinário Arco do Cego para tratamento com lomustina 10 mg (31 mg/ m²) PO. Trata-se de um gato sem acesso ao exterior que convive com mais um gato em casa e apresenta estatuto retroviral FIV/ FeLV negativo.

4.3.2. História clínica

O Tobias, anteriormente ao diagnóstico de LAAG, apresentou episódios de vômito crónico alimentar esporádico que tiveram início no ano de 2017. Na altura pensou-se que estes episódios poderiam estar relacionados com introdução de novo gato em casa e efetuou tratamento com Maropitant 24 mg na dose 2 mg/kg PO SID e Famotidina 0.5 mg/kg PO SID, no entanto o quadro manteve-se. Desta forma, realizou um painel básico de análises clínicas (normais) e ecografia abdominal onde foi possível observar a presença

de ligeira inflamação do trato gastrointestinal com manutenção de estratificação das camadas e aumento da camada muscular (estômago 0.45 cm, duodeno 0.45 cm). Este quadro era compatível com DII, no entanto necessitava de endoscopia ou laparotomia exploratória de forma a confirmar a suspeita. O Tobias manteve-se com tratamento de suporte (antieméticos, protetores gástricos, antibióticos, corticosteroides, cobalamina e ração gastrointestinal) durante um largo período de tempo e com ecografia abdominal mensal de controlo.

Em 2020, o Tobias começou a demonstrar prurido e auto traumatismo no membro posterior direito e cauda, após profunda investigação foi diagnosticado com síndrome de hiperestesia felina. Iniciou tratamento com meia cápsula de Pregabalina 25 mg PO TID. Nesta altura também iniciou tratamento com doxiciclina devido a resultado positivo de perfil serológico de hemoparasitas (*Haemobartonella* spp. e *Rickettsia* spp.).

No entanto em Julho de 2020, o Tobias aumentou a frequência do número de vômitos e começou também a apresentar fezes moles alternadas com líquidas.

4.3.3. Exame de Estado Geral

O Tobias apresentava uma condição corporal de 5/9 e peso de 5.64 Kg. O paciente apresentava globo ocular e membranas mucosas rosadas e húmidas com TRC < 2 segundos, grau de desidratação < 5%, frequência cardíaca de 168 bpm e frequência respiratória de 32 rpm. A temperatura retal registada foi de 38.7°C. A auscultação cardíaca não revelou alterações dignas de registo. Os sons S1 e S2 audíveis sem qualquer sopro ou arritmia. A auscultação torácica também não revelou alterações dignas de registo, foi possível escutar murmúrios vesiculares bilaterais sem evidência de ruídos adventícios; por outro lado, a percussão torácica revelou som timpânico em todos os quadrantes. O pulso metatarsiano era palpável bilateralmente, regular, rítmico e síncrono. A palpação abdominal superficial e profunda não revelou quaisquer alterações. Não foi denotada presença de linfadenomegalia.

4.3.4. Meios complementares de diagnóstico

4.3.4.1. Ultrassonografia

No exame ecográfico, foi possível observar adenopatia dos linfonodos cólicos e portais associada a diminuição de ecogenicidade e espessamento da válvula ileocecal e

do colon proximal com aproximadamente 6 mm, com perda de estratificação das camadas. Restante exame ecográfico sem alterações dignas de registro.

Desta forma, o plano traçado consistiu na realização de análises pré cirúrgicas, seguido de biópsia de linfonodos cólicos, gástrico, mesentérico e válvula ileocecal através de laparotomia exploratória.

4.3.4.2. Hemograma

O hemograma do Tobias não apresentou qualquer alteração digna de registro.

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Leucócitos	$7.93 \times 10^9 / L$	5.50 – 19.50
Neutrófilos	$4.98 \times 10^9 / L$	3.12 – 12.58
Linfócitos	$1.74 \times 10^9 / L$	0.73 – 7.86
Monócitos	$0.38 \times 10^9 / L$	0.07 – 1.36
Eosinófilos	$0.74 \times 10^9 / L$	0.06 – 1.93
Eritrócitos	$5.92 \times 10^{12} g/L$	4.60 – 10.20
Hemoglobina	92 g/dl	85 – 153
Hematócrito	27.3 %	26 – 47
Volume Corpuscular Médio (MCV)	46.1fL	38 – 54
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	15.6 pg	11.8 – 18
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	339 g/dL	290 – 360
Plaquetas	$176 \times 10^9 / L$	100 – 518
Volume Plaquetário Médio (MPV)	11.9 fL	9.9 -16.3

Tabela 9. Hemograma pré cirúrgico do Tobias no Hospital Veterinário Arco do Cego.

4.3.4.3. Análises bioquímicas

As bioquímicas do Tobias apresentavam uma ligeira elevação da ureia, hiperglicemia e hiperproteinemia.

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Albumina	3.3 g/dl	2.3 - 3.5
Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)	< 10 IU/L	1 – 10
Ureia	40.9 mg/dl	17.6 – 32.8
Creatinina	1.58 mg/dl	0.8 -1.8
Glucose	160 mg/dl	71 – 148
GPT	43 IU/L	22 – 84
Proteínas totais	8.6 g/dl	5.7 – 7.8

Tabela 10. Análises bioquímicas do Tobias no Hospital Veterinário Arco do Cego.

4.3.4.4. Histopatologia e imunofenotipagem

As amostras foram obtidas através de laparotomia exploratória e conservadas em formalina, foram enviados fragmentos da válvula íleo-cecal, linfonodo mesentérico, cólico, gástrico e mesentérico caudal para amostra. O fragmento intestinal da válvula íleo-cecal apresentava proliferação de linfócitos de tamanho intermédio que se estendiam da mucosa à serosa com aparente obliteração da arquitetura do intestino, foi possível observar uma mitose por campo de grande ampliação. Os fragmentos de linfonodos apresentavam arquitetura alterada devido a proliferação de linfócitos de tamanho intermédio e com presença de 3 mitoses por campo de grande ampliação. Desta forma, foi possível concluir que as amostras enviadas são características de LAAG.

Quanto à imunofenotipagem, foi possível observar-se imunomarcagem em 90% das células com anticorpos CD79 e PAX5, desta forma concluindo que é um linfoma de fenótipo B.

4.3.5. Tratamento

O Tobias iniciou tratamento para LAAG com protocolo CHOP modificado de 25 semanas, na expectativa de atingir remissão completa.

Iniciou a primeira semana de quimioterapia após realizar um hemograma de controlo (sem alterações) com vincristina 0.7 mg/ m² IV e prednisolona 2 mg/kg PO SID, não houve necessidade de suplementar com cobalamina dado que apresentava níveis normais 1023 ng/L (IR: 270-1000 ng/L).

Na segunda semana, após análises prévias (normais) fez tratamento com ciclofosfamida 50 mg PO e prednisolona 1.5 mg/kg PO SID.

Na terceira semana, após hemograma fez tratamento com vincristina 0.5 mg/kg IV e prednisolona 1 mg/kg PO SID.

Na quarta semana, realizou hemograma de controlo, revelando ligeira neutropenia de $2.94 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$) e anemia de 19.7% (IR: 26-47%). Nas análises bioquímicas apresentou um ligeiro aumento da creatinina 1.96 mg/dL (IR: 0.8-1.8 mg/dL). No entanto, foi efetuado tratamento com doxorrubicina 25 mg/ m² IV 15-20 minutos e prednisolona 0.5 mg/kg PO SID.

Na quinta semana foi efetuada a pausa habitual neste protocolo quimioterápico.

Na sexta semana, foi realizada ecografia abdominal de controlo que revelou reação mesentérica em redor da válvula íleo-cecal, presença de lesão mural na região do cólon na camada muscular (0.9 cm x 0.8 cm) e presença de imagem concordante com nefropatia degenerativa do rim esquerdo. Hemograma sem alterações dignas de registo e creatinina aumentada 2.43 mg/dL (IR: 0.8-1.8 mg/dL). Foi efetuado tratamento com vincristina 0.5 mg/kg IV.

Devido à nefropatia degenerativa presente no rim esquerdo foi proposto ao tutor manter o protocolo CHOP e substituir a doxorrubicina por mitroxantona ou mudar para protocolo de lomustina PO a cada 3/ 4 semanas. A decisão médica consistiu na mudança de protocolo para lomustina, pois na sétima semana o Tobias apresentou neutropenia de $0.98 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$) e, portanto, não se realizou o tratamento com ciclofosfamida.

Desta forma, o plano traçado para o Tobias consistiu na realização de um hemograma de controlo e, se normal, iniciação do tratamento com lomustina PO a cada 3/ 4 semanas.

4.3.6. Evolução

No dia 2 de Dezembro de 2020, o Tobias fez novo controlo, em que subiu ligeiramente o peso e apresentou raros episódios de vómitos, mas em menor frequência. Realizou um hemograma de controlo (sem alterações) e iniciou tratamento com cápsula de lomustina 10 mg (31 mg/ m²) PO.

Cerca de 3 semanas depois, realizou novo controlo ecográfico em que apresentou reatividade da válvula ileocecólica e adenopatia cólica residual, assim como a presença de uma lesão hipocólica localizada na transição para o segmento colónico (1.0 cm x 0.93 cm), mantendo também as alterações renais descritas anteriormente. Foram registadas

alterações no hemograma: leucopenia $3.74 \times 10^9 / L$ (IR: $5.5-19.5 \times 10^9 / L$) por neutropenia $2.26 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$). A creatinina manteve-se aumentada 2.25 mg/dl (IR: $0.8-1.8 \text{ mg/dL}$). Não obstante, foi administrada lomustina 10 mg (31 mg/m^2) PO.

Três semanas após a última consulta, foi realizado novo controlo ecográfico em que foi possível denotar uma ligeira diminuição da lesão hipocóica observada no último controlo ($1.00 \text{ cm} \times 0.87 \text{ cm}$). O hemograma não registou alterações dignas de registo e a creatinina diminuiu comparativamente com valor anterior 1.99 mg/dl (IR: $0.8-1.8 \text{ mg/dL}$). Foi administrada lomustina 10 mg (31 mg/m^2) PO.

Cerca de três semanas após a consulta anterior, o Tobias regressou à consulta para realizar nova toma de lomustina, no entanto após realização de hemograma de controlo, foi possível verificar a presença de leucopenia $2.2 \times 10^9 / L$ (IR: $5.5-19.5 \times 10^9 / L$) por neutropenia $1.51 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$) e aumento da creatinina 2.63 mg/dl (IR: $0.8-1.8 \text{ mg/dL}$). Desta forma, não foi possível efetuar o tratamento com lomustina.

Duas semanas depois, o Tobias fez novo hemograma (neutropenia com $3.00 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$)) e, desta forma realizou toma de lomustina 10 mg (31 mg/m^2) PO. No entanto, o valor de creatinina manteve-se aumentado 2.36 mg/dl (IR: $0.8-1.8 \text{ mg/dL}$). O fósforo também se encontrava ligeiramente aumentado 6.6 mg/dl (IR: $2.6-6.0 \text{ mg/dL}$). Foi colhida urina por cistocentese e efetuada urianálise tipo II que não demonstrou alterações dignas de registo. As tomas de lomustina foram espaçadas mensalmente.

Um mês depois, o Tobias voltou à consulta e apresentava um quadro de fezes moles nos últimos dias e ligeira perda de peso. À ecografia apresentava lesão hipocóica de contornos arredondados e regulares na transição ileocecócica com dimensões de $1.14 \text{ cm} \times 0.89 \text{ cm}$. Foram efetuadas análises, a creatinina normalizou, porém, apresentava neutropenia $2.51 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$), por isso a toma de lomustina foi adiada. Foi também receitado probiótico de forma a regularizar as fezes.

Foi efetuado novo controlo de hemograma uma semana depois, porém a neutropenia manteve-se $1.85 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$).

Cerca de 15 dias depois, as fezes moles já tinham normalizado, apresentava hemograma e bioquímicas normais. Ao exame físico o Tobias registou uma ligeira diminuição de peso. Foi administrada cápsula de lomustina 10 mg (33 mg/m^2) PO. As

administrações foram espaçadas para períodos de 5 a 6 semanas dado que se verificou que o *nadir* apenas ocorria a partir das 4/5 semanas.

Cinco semanas depois, o Tobias apresentou quadro de assimetria pupilar que foi medicado e associado a episódio de uveíte, para além disso, também apresentou eritema na região ventral do abdómen. Realizou ecografia abdominal e análises de controlo que não apresentaram alterações, desta forma efetuou toma de lomustina 10 mg (33 mg/ m²) PO.

Na consulta seguinte, o tutor referiu perda de peso e vómitos, por outro lado, o eritema no abdómen ventral mantém-se. À ecografia a imagem de lesão hipoecóica na válvula ileocecóica manteve-se não havendo alterações dignas de registo. As análises de controlo apresentavam anemia 20.9% (IR: 26-47 %) e neutropenia $1.85 \times 10^9 / L$ (IR: $3.12-12.58 \times 10^9 / L$), por isso a toma de lomustina foi atrasada por período de uma semana.

O Tobias regressou uma semana depois para realização novo controlo de análises que se apresentaram sem alterações, desta forma foi administrada cápsula de lomustina 10 mg (33 mg/ m²) PO.

Os dados deste paciente foram recolhidos até ao dia 10 de Julho de 2021.

Data	02/12	23/12	15/01	04/02	17/02	18/03	24/03	Intervalo de referência
Nº toma lomustina	Nº 1	Nº 2	Nº 3	-	Nº 4	-	-	-
Análises	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematócrito	28.6	28.4	33.3	28.8	30.3	28.2	29.3	26-47 %
Plaquetas	124	135	106	138	178	106	112	100 – 518 x 10 ⁹ / L
Neutrófilos	6.71	<u>2.26</u>	3.72	<u>1.51</u>	<u>3.00</u>	<u>2.51</u>	<u>1.85</u>	3.12-12.58 x 10 ⁹ / L
Ureia	-	-	-	-	-	-	-	17.6–32.8 mg/dl
Creatinina	-	<u>2.25</u>	<u>1.99</u>	<u>2.63</u>	<u>2.36</u>	1.46	-	0.8 -1.8 mg/dl
GPT	-	42	41	42	-	-	-	22 – 84 IU/L
Efeitos secundários (VCOG)	Neutropenia (grau 1)	Sem alteração	Neutropenia (grau 1)	-	Neutropenia (grau 1)	-	-	-

Data	08/04	17/05	28/06	05/07	-	-	-	Intervalo de referência
Nº toma lomustina	Nº 5	Nº 6	-	Nº7	-	-	-	-
Análises	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematócrito	27.7	27.9	<u>20.9</u>	24.1	-	-	-	26-47 %
Plaquetas	142	201	141	186	-	-	-	100 – 518 x 10 ⁹ / L
Neutrófilos	6.52	7.55	<u>1.85</u>	10.22	-	-	-	3.12-12.58 x 10 ⁹ / L
Ureia	-	-	-	-	-	-	-	17.6–32.8 mg/dl
Creatinina	1.25	1.42	1.35	-	-	-	-	0.8 -1.8 mg/dl
GPT	-	52	-	-	-	-	-	22 – 84 IU/L
Efeitos secundários (VCOG)	Sem alteração	Anemia (grau 2) Neutropenia (grau 1)	-	Sem alteração	-	-	-	-

Tabela 11. Evolução das análises de controle e efeitos secundários apresentados pelo Tobias ao longo do tratamento com lomustina.

4.4. Caso Clínico 3 - Bicci

4.4.1. Paciente

A Bicci, fêmea em estado reprodutivo não fértil (esterilizada), Europeu Comum com 8 anos e 11 meses. Sem acesso ao exterior e estatuto retroviral desconhecido.

A Bicci foi apresentada à consulta de Oncologia no Hospital Escolar ULHT no dia 19 de Outubro de 2020 para consulta de reavaliação após ser seguida no Hospital Arco do Cego pelo mesmo oncologista.

4.4.2. História clínica

A Bicci era anteriormente seguida noutra CAMV, como tal, não é possível ter acesso aos dados clínicos anteriores. No entanto, em Setembro de 2019, a Bicci tinha começado a ser seguida no HVAC após ter sido diagnosticado, noutra CAMV, um linfoma gástrico tipo B desconhecendo-se o grau deste. Iniciou um protocolo CHOP modificado de 25 semanas, substituindo a ciclofosfamida por clorambucilo devido a reação à administração de ciclofosfamida, finalizando o protocolo em Março de 2020. Tinha efetuado várias ecografias de controlo e o linfoma mantinha-se em remissão completa.

Em Outubro de 2020, a Bicci começou a ser seguida no Hospital Escolar por períodos cíclicos de vômito e perda de apetite, sendo sugerido um controlo ecográfico devido à cronicidade do problema.

4.4.3. Exame de Estado Geral

A Bicci apresentava uma condição corporal de 5/9 e peso de 3.6 Kg. O paciente apresentava globo ocular e membranas mucosas rosadas e húmidas com TRC < 2 segundos, grau de desidratação < 5%, frequência cardíaca de 182 bpm e frequência respiratória de 28 rpm. A temperatura retal registada foi de 37.9°C. A auscultação cardíaca não revelou alterações dignas de registo. Os sons S1 e S2 audíveis sem qualquer sopro ou arritmia. A auscultação torácica também não revelou alterações dignas de registo, foi possível escutar murmúrios vesiculares bilaterais sem evidência de ruídos adventícios, por outro lado, a percussão torácica revelou som timpânico em todos os quadrantes. O pulso metatarsiano era palpável bilateralmente, regular, rítmico e síncrono. A palpação abdominal superficial e profunda não revelou quaisquer alterações. Não foi denotada presença de linfadenomegalia.

4.4.4. Meios complementares de diagnóstico

4.4.4.1. Ultrassonografia

No exame ecográfico foi possível observar uma zona de espessamento focal gástrico bastante evidente (4 - 5 mm), assim como espessamento intestinal ligeiro e reatividade de linfonodos mesentéricos (7 x 3 mm). Estas alterações são compatíveis com recidiva de linfoma.

4.4.4.2. Hemograma

O hemograma da Bicci não apresentou alterações dignas de registo.

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Leucócitos	10.15 x 10 ⁹ / L	5.5 – 19.5
Neutrófilos	6.21 x 10 ⁹ / L	2.32 – 12.58
Linfócitos	2.59 x 10 ⁹ / L	0.73 – 7.83
Monócitos	0.83 x 10 ⁹ / L	0.07 – 1.25
Eosinófilos	0.52 x 10 ⁹ / L	0.06 – 1.93
Eritrócitos	6.88 x10 ¹² g/L	4.6 – 12
Hemoglobina	12.1 g/dL	9 – 15.3
Hematócrito	35.1%	26 – 49
Volume Corpuscular Médio (MCV)	51,0 fL	39 – 53
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	17,6 pg	13 – 20
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	34.5 g/dL	29 – 37
Distribuição de eritrócitos (RDW)	15.6%	11.5 – 15.9
Plaquetas	156 x 10 ⁹ / L	150 – 518
Volume Plaquetário Médio (MPV)	13.6 fL	8.1 -13.9

Tabela 12. Hemograma da Bicci prévio a quimioterapia no Hospital Escolar ULHT.

4.4.4.3. Análises bioquímicas

As bioquímicas da Bicci apresentavam uma ligeira elevação da creatinina.

Descrição	Valor	Intervalo de referência
Albumina	2.6 g/dl	2.2 - 3.5
Fosfatase alcalina (ALP)	52 IU/L	0 – 123
Ureia	30 mg/dl	13 – 33
Creatinina	2.0 mg/dl	0.9 -1.9
Glucose	94 mg/dl	61 – 103
Transaminase Glutâmica Pirúvica (GPT)	56 IU/L	0 – 105
Proteínas totais	7.1 g/dl	5.2 – 7.7

Tabela 13. Análises bioquímicas da Bicci prévio a quimioterapia Hospital Escolar ULHT.

4.4.5. Tratamento

A Bicci iniciou novamente tratamento com protocolo CHOP modificado de 25 semanas para recidiva de linfoma gástrico. Porém fez apenas o tratamento correspondente à primeira semana do protocolo (vincristina 0.7 mg/ m² IV e prednisolona 2 mg/kg PO SID), pois após este tratamento ocorreu uma redução marcada do apetite, desconforto abdominal, ausência de motilidade intestinal, prostração e tenesmo que requereu tratamento de suporte (fluidoterapia, corticosteroides, antibiótico, procinético, antiemético, probiótico, estimulante de apetite entre outros) e interrupção de tratamento com quimioterapia.

Após melhoria do apetite e dos sinais clínicos apresentados anteriormente, o tratamento com quimioterapia foi novamente iniciado, porém com lomustina PO.

4.4.6. Evolução

A primeira toma de lomustina foi efetuada no dia 20 de Novembro de 2020, após hemograma sem alterações, com administração de cápsula de 8 mg (45 mg/ m²) PO.

Cerca de três semanas depois, a tutora referiu que a Bicci melhorou significativamente o apetite e apresentou alguns episódios de vômito, também foi registado um aumento de peso. Foi efetuado hemograma de controlo que demonstrou uma ligeira anemia 24.3% (IR: 26-49%). Foi administrada lomustina 8 mg (39 mg/ m²) PO.

Três semanas após a consulta anterior, foi realizado novo controlo ecográfico no qual não foi possível observar espessamento gástrico presente nas ecografias anteriores, verificando-se também menor reatividade dos linfonodos mesentéricos. A tutora referiu que vomitou apenas uma vez e que apresentou bom apetite, também foi registado um aumento de peso. Foram efetuadas análises de controlo que não apresentaram alterações

com exceção de uma pseudo-trombocitopenia, com agregação plaquetária no esfregaço. Desta forma, foi administrada cápsula de lomustina 8 mg (35 mg/ m²) PO.

No controlo seguinte, a Bicci mais uma vez aumentou de peso comparativamente com a consulta anterior e apresentou lesão alopecica na região da escápula direita, porém não sofreu de alterações analíticas nas análises efetuadas, sendo, portanto, administrada cápsula de lomustina 10 mg (42 mg/ m²) PO. Foram também enviadas amostras para cultura micológica da lesão no ombro direito (resultado negativo).

Cerca de três semanas depois, a Bicci foi apresentada à consulta sem lesões cutâneas, aumentando novamente de peso e com a tutora a referir bom apetite. Foi administrada lomustina 10 mg (42 mg/ m²) PO, após análises sem alterações.

Na consulta seguinte um mês depois, a Bicci aumentou de peso e apresentou bom apetite. Hemograma não apresentava alterações e, por isso foi efetuada toma de lomustina 10 mg (40 mg/ m²) PO.

De seguida, a Bicci passou a ser seguida no Hospital Arco do Cego. Não apresentou alterações comparativamente com a consulta anterior no Hospital Escolar, dito isto foi administrada cápsula de lomustina 10 mg (40 mg/ m²) PO.

Regressou à consulta um mês depois, e, mais uma vez, não apresentou alterações comparativamente com a consulta anterior, manteve o peso e bom apetite. As análises de controlo não apresentavam alterações. Desta forma, foi administrada cápsula de lomustina 10 mg (40 mg/ m²) PO.

Os dados deste paciente foram recolhidos até ao dia 10 de Julho de 2021.

Ao longo do tratamento, a Bicci realizou vários controlos ecográficos de forma a avaliar a resposta ao tratamento com lomustina. No entanto, estes controlos foram efetuados em diferentes CAMV, desta forma não foi possível acompanhar a evolução das dimensões da região afetada ao longo do tempo. No entanto, as informações presentes nas fichas clínicas não apresentaram agravamento da região afetada (doença estável).

Data	20/11	18/12	08/01	01/02	26/02	26/03	05/05	15/06	Intervalo de referência
Nº toma lomustina	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº4	Nº 5	Nº6	Nº7	Nº8	-
Análises	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematócrito	27.4	24.3	31.7	*	34.1	31.7	33.1	31.2	26-49 %
Plaquetas	186	342	46	*	267	188	234	268	150–518 x 10 ⁹ / L
Neutrófilos	11.98	8.98	7.68	*	4.84	8.95	4.46	6.53	2.3 –12.58 x 10 ⁹ / L
Ureia	16	-	-	*	-	-	-	-	13-33 mg/dl
Creatinina	1.5	-	1.4	*	-	-	1.11	1.05	0.9-1.9 mg/dl
GPT	42	-	33	*	-	-	31	38	0–105 IU/L
Efeitos secundários (VCOG)	Vômito (grau 1) Anemia (grau 2)	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	-
*(Não foi possível obter dados correspondentes a esta data)									

Tabela 14. Evolução das análises de controlo e efeitos secundários apresentados pela Bicci ao longo do tratamento com lomustina.

5. Discussão

Os três casos clínicos descritos nesta dissertação apresentavam um diagnóstico de linfoma com localização gastrointestinal. Em todos os casos foram realizadas análises clínicas (hemograma e painel de bioquímicas) de controlo e exames complementares imagiológicos, mais precisamente ecografia abdominal. Todos os casos foram submetidos a laparotomia exploratória para obtenção de biopsias e, posteriormente, todas as amostras foram submetidas e avaliadas histopatologicamente. O tratamento dos três casos clínicos consistiu na administração de cápsulas de lomustina PO. Este fármaco foi aplicado tanto como terapêutica de primeira linha, como de resgate. A resposta à terapêutica foi avaliada tendo por base os sinais clínicos, alterações analíticas e controlos ecográficos de forma a avaliar a evolução da(s) região(ões) afetadas. Num dos casos, foi possível verificar doença estável durante o curso do tratamento perfazendo um total de 232 dias até ao último *follow-up*. No segundo caso, inicialmente verificou-se uma ligeira progressão de doença, no entanto, durante o restante tratamento o paciente manteve-se com doença estável. Contrariamente, num dos animais ocorreu progressão de doença e posterior infiltração para outros órgãos havendo necessidade de mudança de protocolo quimioterápico. Desta forma, foi possível verificar que a terapêutica com lomustina tanto como fármaco de primeira linha, assim como agente de resgate consiste numa alternativa na terapêutica e protocolos quimioterápicos comumente utilizados.

Todos os animais presentes nos casos clínicos apresentavam mais de 8 anos no momento de diagnóstico de linfoma, o que está de acordo com o descrito para linfoma gastrointestinal (Gabor *et al.*, 1998; Louwerens, *et al.*, 2005; Pohlman, *et al.*, 2009; Vail & Pinkerton, 2019).

Nos três casos apresentados, apenas dois ocorreram em machos, por outro lado, todos os casos pertenciam à raça Europeu Comum. Esta raça é comum no nosso país, desta forma pode encontrar-se sobre-representada neste estudo. Epidemiologicamente, diversos estudos referem uma maior prevalência no género masculino (Gabor *et al.*, 1998), sobretudo em animais de raça siamesa, para o desenvolvimento de linfoma felino (Gabor *et al.*, 1998; Louwerens, *et al.*, 2005).

O despiste de FIV e, principalmente, FeLV apresentam um papel preponderante no desenvolvimento de linfoma em gatos (Shelton, 1990; Beatty, *et al.*, 1998; Hartmann, 2012; Beatty, 2014; Vail & Pinkerton, 2019). Apesar da sua importância, apenas no caso do Tobias se encontrou documentado um despiste com resultado negativo para estes

retrovírus, os outros dois casos apresentavam estatuto retroviral desconhecido. O linfoma gastrointestinal consiste na forma anatómica de linfoma com menor associação a infecção retroviral (Barrs & Beatty, 2012), fazendo com que o despiste destes agentes não seja essencial em casos gastrointestinais.

Quanto aos sinais clínicos, segundo a bibliografia, dependem maioritariamente da localização anatómica do tumor e do grau histológico. A sintomatologia mais comum em linfoma alimentar consiste em perda de peso, vômito, diarreia e hiporrexia/ anorexia. Contrariamente ao que ocorre em LABG, no LAAG é comum a presença de uma massa abdominal palpável, assim como de linfadenopatia regional e organomegalia (Carreras, *et al.*, 2003; Evans, *et al.*, 2006; Roccabianca, *et al.*, 2006; Burkitt, *et al.*, 2009; Kiselow, *et al.*, 2008; Krick, *et al.*, 2008; Lingard, *et al.*, 2009; Barrs, & Beatty, 2012). Os sinais clínicos dos casos descritos apresentaram -se em concordância com a bibliografia. Os sinais apresentados pelo Kiko consistiram em vômito crónico com duração de cerca de 6 meses a 1 ano com aparência espumosa e coloração transparente, diarreia, perda de peso progressiva e apetite caprichoso. No Tobias os sinais clínicos foram semelhantes registando-se vômito crónico alimentar esporádico com duração aproximada de 3 anos, diarreia e perda progressiva de peso. Por último, no caso da Bicci, os sinais clínicos abrangeram períodos cíclicos de vômito e hiporrexia. Em nenhum doente dos casos clínicos descritos, foi registada a presença de uma massa abdominal palpável, espessamento de ansas intestinais ou organomegalia nem de linfadenomegalia. No caso clínico do Kiko, outras alterações registadas ao exame físico não relacionadas com o linfoma gastrointestinal consistiram em taquipneia que a tutora referiu comum em consulta devido ao *stress* e vocalizações semelhantes a gritos. Desta forma, foi efetuada colheita de sangue e avaliação de T4 para exclusão de hipertiroidismo. O valor de T4 encontrava-se elevado, confirmando-se o diagnóstico de hipertiroidismo.

Os sinais clínicos anteriormente mencionados são extremamente inespecíficos e não são patognomónicos de linfoma gastrointestinal sendo, por isso, necessário efetuar diversos exames complementares de diagnóstico (Vail & Pinkerton, 2019). Nos três casos clínicos descritos todos realizaram análises sanguíneas (hemograma e painel de bioquímicas) e ecografia abdominal na sua abordagem inicial.

As alterações analíticas hematológicas mais comuns em linfoma consistem em anemia normocítica, normocrómica, não regenerativa e neutrofilia (Gabor, *et al.*, 2000; Lingard, *et al.*, 2009; Gieger, 2011). No entanto, também se encontram descritas outras alterações, tais como monocitose e leucocitose, acompanhadas de eosinopenia e

linfopenia (Gabor, *et al.*, 2000). Contrariamente ao apresentado na bibliografia, nos casos descritos durante o momento do diagnóstico não foram registadas alterações significativas nos hemogramas. É de salientar que mesmo no caso da Bicci, com recidiva de linfoma gástrico, não se registaram quaisquer alterações no hemograma. A presença de linfócitos reativos no esfregaço apenas foi registada no caso da Bicci, sendo esta uma alteração relativamente comum (Gabor, *et al.*, 2000).

Por outro lado, as alterações bioquímicas são na maioria das vezes representativas dos órgãos e sistemas afetados pelo tumor. As alterações mais evidentes em linfoma gastrointestinal consistem em hipoalbuminemia, panhipoproteinemia, hipoglicemia e alterações de iões e bicarbonato presentes sobretudo em pacientes com perdas como vômito e diarreia (Gabor, *et al.*, 2000). Nos casos descritos, no momento do diagnóstico o Kiko apresentava alterações das enzimas hepáticas (GPT e ALP), devido a erro laboratorial, e hiperglicemia. A glucose encontrava-se ligeiramente elevada devido ao *stress fisiológico* apresentado pelo paciente durante a consulta, dado que valores elevados de glucose apenas foram registados numa ocasião. A hiperglicemia consiste num achado comum em gatos stressados. No caso do Tobias, foi possível observar uma ligeira azotemia por leve elevação da ureia, porém com valor de creatinina normal. Esta azotemia seria provavelmente pré-renal, pois encontrava-se associada a ligeira desidratação, o que seria também compatível com a hiperproteinemia presente. Outra causa de azotemia pré renal que pode também estar associada consiste no sangramento intestinal. Também no Tobias, a hiperglicemia pode estar associada a *stress*. Por último, no caso da Bicci, as análises apresentavam apenas um ligeiro aumento da creatinina. A primeira suspeita foi de insuficiência renal crónica dado o quadro e idade avançada do paciente. O valor de creatinina, contudo, normalizou rapidamente após tratamento de suporte e fluidoterapia, provavelmente associado ao quadro de estase gástrica, anorexia, prostração e tenesmo registado pela Bicci após realização da toma de vincristina. Em todos os pacientes no momento de diagnóstico, os níveis de cobalamina foram avaliados e encontravam-se dentro dos parâmetros normais. Apenas no caso do Kiko, ocorreu uma administração isolada de cianocobalamina no momento do início do tratamento com lomustina. Em nenhum dos casos foi efetuada medição da concentração de folatos.

Quanto aos métodos de diagnóstico imagiológico, a ecografia abdominal foi aplicada nos três casos descritos, tanto no momento do diagnóstico de massa intestinal, assim como posteriormente durante os controlos de progressão de doença. A bibliografia descreve a ultrassonografia como o método complementar de diagnóstico com maior uso

na oncologia veterinária, sobretudo em neoplasias gastrointestinais (Flory, *et al.*, 2007; Mattoon, & Bryan, 2013; Gieger, 2011). A TAC e a ressonância consistem noutros métodos que também podem ser aplicados de forma a colmatar as limitações da ecografia (Mattoon, & Bryan, 2013). A técnica de tomografia foi implementada apenas no caso do Kiko, no sentido de verificar a possibilidade de realização de intervenção cirúrgica à massa localizada na tiroide, no entanto, tal não se verificou devido à proximidade dos vasos principais.

O linfoma gastrointestinal caracteriza-se pela infiltração e envolvimento do trato gastrointestinal com proliferação de linfócitos neoplásicos a partir de uma lesão focal, multifocal ou de uma infiltração difusa, porém pode também afetar o baço, fígado e linfonodos regionais (Richter, 2003; Louwerens, *et al.*, 2005; Gieger, 2011).

O intestino delgado e o estômago, comparativamente com o intestino grosso encontram-se anatomicamente mais predispostos ao desenvolvimento de linfoma (Pohlman, *et al.*, 2009). No estômago as lesões podem apresentar uma aparência rugosa ou lisa podendo manifestar-se como lesões solitárias, múltiplas ou difusas (Pohlman, *et al.*, 2009). Por outro lado, no intestino, as lesões apresentam geralmente um espessamento excêntrico com preservação do lúmen, podendo exibir alterações ao nível da estratificação de camadas (Richter, 2003; Pohlman, *et al.*, 2009). No caso da Bicci, foi possível observar uma zona de espessamento focal gástrico, com ligeiro espessamento intestinal associada a presença de reatividade nos linfonodos mesentéricos. No caso do Tobias, ao exame ecográfico, foi possível observar adenopatia dos linfonodos cólicos e portais associada a diminuição de ecogenicidade e espessamento da válvula ileocecal e colon proximal, com perda de estratificação das camadas. Por último, no caso do Kiko, foi possível identificar um espessamento intestinal na região da transição do íleo para o colon com aparente perda de diferenciação e estratificação em camadas na região do íleo, ceco e válvula ileocecóclica.

Após a interpretação dos sinais clínicos, análises sanguíneas e a realização de métodos complementares imagiológicos, o clínico tem uma suspeita de diagnóstico de linfoma. Porém, tal como acontece na grande maioria das neoplasias, de forma a obter um diagnóstico definitivo, é necessário realizar uma avaliação microscópica por citologia ou histopatologia (Couto, 2001). Nos casos descritos, não se encontra documentada realização de citologia. No linfoma alimentar, a avaliação citológica de uma massa, linfonodo regional ou de uma porção intestinal espessada pode, por vezes, não permitir distinguir entre inflamação e neoplasia, sobretudo em casos de LABG. O mesmo não se

aplica aos LAAG que apresentam células neoplásicas com características distintas. (Gabor, *et al.*, 1999; Richter, 2003; Lingard, *et al.*, 2009; Pohlman, *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Barrs, & Beatty, 2012; Lingard, *et al.*, 2009). Todos os animais presentes nos casos clínicos descritos foram submetidos a laparotomia exploratória de biopsias, obtendo-se, desta forma, amostras de espessura total. Posteriormente, todas as amostras foram avaliadas histopatologicamente.

No caso dos linfomas gastrointestinais, a gradação é aplicada com base nas *guidelines* REAL-WHO que permitem diferenciar em graus tendo por base a arquitetura do tumor, morfologia das células tumorais, atividade mitótica do tumor e fenótipo em: LABG, LAGI e LAAG (Gabor, *et al.*, 1999; Richter, 2003; Lingard, *et al.*, 2009; Pohlman, *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Barrs & Beatty, 2012). No caso do Tobias, as amostras submetidas apresentavam características de um LAAG. Por outro lado, no caso da Bicci, não foi possível ter acesso ao relatório de histopatologia, desconhecendo-se o grau. Por último, no caso do Kiko, a informação no relatório de histopatologia é um tanto contraditória devido à presença de linfócitos de grandes dimensões associado a um baixo número de mitoses, porém foi classificado como LAAG. De forma a colmatar a informação contraditória presente no relatório de histopatologia do Kiko, poderia ter sido implementada uma técnica que consiste na avaliação da expressão da proteína nuclear Ki67. O Ki67 encontra-se associado à proliferação e crescimento tumoral, uma vez que se encontra presente durante todas as fases do ciclo de divisão celular, resultando num fator de prognóstico utilizado em pacientes com linfoma. O índice de proliferação tem correlação direta com o número de células de tamanho grande e grau histológico (Wang, *et al.*, 2005; Paulin, *et al.*, 2018). Desta forma, seria possível obter mais informações e estabelecer um prognóstico mais certo.

Tal como descrito anteriormente, nos LAGI e LAAG, a citologia permite, na maioria dos casos a obtenção de um diagnóstico. No entanto, a diferenciação entre DII e LABG sobretudo de fenótipo T é extremamente desafiante (Willard, *et al.*, 2022; Carreras, *et al.*, 2003; Ragaini, *et al.*, 2003; Moore, *et al.*, 2005; Waly, *et al.*, 2005; Kiupel, *et al.*, 2011). Desta forma, pode ser necessário recorrer a exames complementares de diagnóstico mais avançados, tais como a imunohistoquímica e o teste de clonalidade (Aniolek, *et al.*, 2014). Os linfomas de células B são positivos para os marcadores PAX5, CD20+ e CD79a, enquanto que os de células T são positivos para CD3+ (Burkhard & Bienzle, 2015). No entanto, vários estudos demonstraram que o imunofenótipo em gatos, sobretudo com linfoma gastrointestinal, não apresenta qualquer significado prognóstico

(Vail, et al., 1998; Patterson-Kane, *et al.*, 2004). No caso do Tobias e da Bicci, observou-se uma imunomarcagem das células com os anticorpos CD79 e PAX5, podendo se concluir que consiste num linfoma B. Contrariamente, no caso do Kiko não foi efetuada imunofenotipagem. A imunohistoquímica fornece informação adicional que auxilia na classificação do linfoma, porém o imunofenótipo, por si só, não altera o significado prognóstico em gatos com linfoma gastrointestinal. No entanto, apesar desta limitação, na bibliografia encontra-se descrita a utilização de um algoritmo de diagnóstico para distinção entre DII e linfoma, no qual resulta uma avaliação histológica seguida de imunohistoquímica e em casos duvidosos deve também ser utilizada a técnica de PARR (Kiupel, *et al.*, 2011). Tal foi aplicado no caso do Tobias, não havendo necessidade de utilizar outros métodos, tais como o PARR. Por outro lado, no caso da Bicci não se encontra presente o relatório de histopatologia e desconhece-se o grau, no entanto sabe-se que o linfoma é de fenótipo B.

Os protocolos quimioterápicos, tais como o COP e CHOP, consistem no tratamento *gold standard* utilizado em LAGI e LAAG (Teske, *et al.*, 2002; Milner, *et al.*, 2005; Wilson, 2008; Chun, 2009; Waite, *et al.*, 2013). Tanto a Bicci como o Tobias iniciaram tratamento com o protocolo CHOP modificado de 25 semanas. No caso da Bicci, o paciente finalizou o protocolo e manteve-se em remissão durante largos meses, todavia após recidiva do tumor iniciou novo protocolo CHOP. Contudo, ao fazer tratamento com vincristina a Bicci fez reação a este fármaco ocorrendo uma redução marcada de apetite, desconforto abdominal, prostração, tenesmo e ausência de motilidade intestinal, tendo por isso, iniciado protocolo de resgate. Na bibliografia, encontram-se reportadas reações adversas à vincristina, tais como: mielosupressão e gastroenterites (Cho, *et al.*, 1983; Kent, 2013), que não são compatíveis com o caso clínico da Bicci. Esta reação adversa é de origem desconhecida dado que este paciente já tinha sido anteriormente sujeito a este fármaco e não se encontram descritas alterações deletérias dignas de relevo durante os tratamentos prévios. No caso do Tobias, completou o protocolo até à sétima semana, no entanto o tratamento teve de ser suspenso devido a sinais de toxicidade renal associados à doxorrubicina, iniciando protocolo de resgate.

No caso do Kiko, foi proposto à tutora iniciar tratamento com protocolo CHOP ou com lomustina, do qual a tutora optou pela última hipótese. A lomustina consiste num fármaco administrado por via oral na forma de cápsulas aplicadas com um intervalo mínimo de 3 semanas entre tratamentos (Weiss, & Issell, 1982). Na bibliografia, não existe um consenso quanto à dose aplicada, no entanto uma dose de 30 – 60 mg/ m² é

bem tolerada (Rassnick, *et al.*, 2001; Fan, *et al.*, 2002; Dutelle, *et al.*, 2012; Musser, *et al.*, 2012; Rau, & Burgess, 2017). Estudos descrevem a utilização deste fármaco no tratamento de LAAG com respostas semelhantes às documentadas em protocolos de múltiplos fármacos (Moore, *et al.*, 1996; Vail, *et al.*, 1998; Malik, *et al.*, 2001; Teske, *et al.*, 2002; Simon, *et al.*, 2008; Waite, *et al.*, 2013; Rau, & Burgess, 2017). As vantagens da utilização deste fármaco consistem no baixo custo associado e na facilidade de administração, sendo ainda um fármaco seguro e eficaz implementado como tratamento de resgate (Dutelle, *et al.*, 2012; Rau & Burgess, 2012).

No caso da Bicci e do Tobias, a lomustina foi aplicada como agente de resgate após ambos os pacientes terem registado reações adversas a fármacos contidos no protocolo CHOP, vincristina e doxorrubicina, respetivamente. Os protocolos de resgate são utilizados quando não ocorre resposta ao tratamento implementado, quando surgem reações de toxicidade ao tratamento aplicado ou quando ocorre recidiva do tumor. Têm como principal objetivo a obtenção de uma segunda remissão (Oberthaler, *et al.*, 2009; Elliott, & Finotello, 2018; Martin, & Price, 2018; MaloneyHuss, *et al.*, 2020).

Os principais efeitos adversos da lomustina consistem em leucopenia, trombocitopenia, anemia e alterações gastrointestinais. Por outro lado, a nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, embora raras, encontram-se reportadas, com desenvolvimento de fibrose pulmonar associada a uso de doses elevadas cumulativas (Rassnick, *et al.*, 2001; Skorupski, *et al.*, 2008; Musser, *et al.*, 2012; Kent, 2013). Desta forma, quando efetuado tratamento com este fármaco, devem ser monitorizadas alterações no hemograma, mais especificamente, no hematócrito, neutrófilos e plaquetas, assim como alterações analíticas bioquímicas, nomeadamente na ureia, creatinina e alanina aminotransferase.

Nos casos descritos, todas as alterações relacionadas com a lomustina foram avaliadas segundo os parâmetros de VCOG CTCAE (ver anexo VII e VIII). No caso da Bicci, apenas se visualizou a presença de vômito (grau 1) na primeira administração de lomustina 10 mg, desta forma, baixou-se a dose da medicação e, nas tomas consequentes, foram administradas cápsulas de 8 mg, não se tendo registado mais alterações de relevo. No caso do Kiko, após a primeira toma de 10 mg verificaram-se episódios de anorexia (grau 2), desta forma reduziu-se a dose para cápsulas de 8 mg, no entanto ao longo do tratamento a presença de vômito (grau 1/ 2) e hiporrexia (grau 2) foi uma constante. Algumas alterações podem ser justificadas pelo progresso e evolução natural da doença, não estando diretamente associadas à toxicidade da medicação. No caso do Tobias, registaram-se múltiplos episódios de neutropenia (grau 1) e anemia (grau 2), justificando

o adiamento de tratamento por inúmeras vezes. Neste caso, a dose aplicada (10 mg) poderia ter sido diminuída, porém decidiu-se espaçar as tomas de lomustina progressivamente. Também se registaram valores elevados de creatinina sobretudo durante o início do tratamento, no entanto, estas alterações estão relacionadas à nefrotoxicidade associada à doxorubicina.

O Kiko efetuou um total de 7 tomas de lomustina com doses a variar entre os 33 a 43 mg/ m² (média 35.4 mg/ m²). Por outro lado, o Tobias também efetuou um total de 7 tomas deste fármaco (31 – 33 mg/ m², média 31.8 mg/ m²). Por último, a Bicci fez um total de 8 tomas (35 – 45 mg/ m², média 40.3 mg/ m²).

Por fim, o prognóstico de linfoma gastrointestinal é variado. No LABG, a taxa de resposta a clorambucilo ronda os 90% com tempo de remissão completa de 2 anos (Kiselow, *et al.*, 2008; Lingard, *et al.*, 2009). Por outro lado, no caso de LAAG o prognóstico é mais reservado, apenas 18 a 63% dos pacientes respondem à terapêutica (Moore, *et al.*, 1996; Vail, *et al.*, 1998; Malik, *et al.*, 2001; Teske, *et al.*, 2002; Simon, *et al.*, 2008; Waite, *et al.*, 2013). Em LAAG medicado com lomustina, foi também registada uma resposta positiva em 66% dos casos e mediana de sobrevida de 108 dias (Rau, & Burgess, 2017). O prognóstico e resposta em protocolos de resgate é geralmente baixo, no entanto um estudo com lomustina registou um intervalo livre de progressão de doença médio de 23 dias em LAAG (Dutelle, *et al.*, 2012).

No caso do Kiko que apresentava diagnóstico de LAAG, nos controlos ecográficos foi possível detetar doença estável, ou seja, sem agravamento dos achados gastrointestinais. No entanto, o último controlo revelou um ligeiro aumento do tamanho renal, com contornos regulares e presença de linha hipoeoica envolvendo bilateralmente ambos os rins. A PAAF renal indicou a presença de linfócitos de tamanho médio a grande, por isso, deu-se início a tratamento com protocolo CHOP. No total desde a primeira toma de lomustina até ao último controlo ecográfico, o Kiko manteve doença estável durante um total de 147 dias, apresentando depois progressão da doença e efetuando mudança de protocolo. Perfez-se um total de 179 dias desde o momento do diagnóstico até ser eutanasiado. Estes resultados encontram-se em concordância com o que está apresentado na bibliografia para lomustina como terapêutica de primeira linha (intervalo livre de progressão de doença médio de 132 dias e mediana de sobrevida de 108 dias) (Rau & Burgess, 2017).

No caso do Tobias, que apresentava diagnóstico de LAAG, os controlos ecográficos inicialmente demonstraram um ligeiro aumento das lesões, porém num

controlo realizado durante a 3ª toma de lomustina registou-se uma ligeira diminuição das lesões presentes na válvula ileocecólica (manteve doença estável durante um total de 83 dias). Contrariamente, na bibliografia, em casos de LAAG, encontra-se relatado um intervalo livre de progressão de doença médio menor (23 dias) (Dutelle, *et al.*, 2012). Durante o controlo efetuado na 6ª toma de lomustina, as lesões mantiveram-se estáveis (doença estável). Até à data limite de recolha de dados, o Tobias efetuou 7 tomas de lomustina e estava a fazer tratamento há 220 dias.

No caso da Bicci que apresentava um diagnóstico de linfoma gástrico tipo B desconhecendo-se o grau, não foi possível acompanhar os controlos ecográficos ao longo do tempo, pois foi acompanhado em vários CAMV e, na maior parte das vezes efetuava controlos ecográficos externos em diferentes CAMV. No entanto, as informações presentes na ficha clínica indicam a presença de doença estável desde a primeira toma de lomustina. A Bicci, até à data limite de recolha de dados, estava a fazer tratamento há 232 dias. Na ausência de relatório de histopatologia com informação relativa à graduação do linfoma gástrico da Bicci, não é possível comparar os seus dados com os da bibliografia. Tal como descrito na bibliografia, o fenótipo, por si só, não permite estabelecer um prognóstico em linfoma felino (Vail, *et al.*, 1998; Patterson-Kane, *et al.*, 2004).

6. Conclusão

A realização desta dissertação de mestrado permitiu a aquisição de um conhecimento mais aprofundado sobre o linfoma felino, mais precisamente linfoma com localização gastrointestinal. Permitiu também aprofundar o conhecimento sobre novas opções de tratamento deste tumor, tais como a lomustina.

Através da descrição dos casos clínicos apresentados, foi possível concluir que felinos com linfoma gastrointestinal apresentam sinais clínicos extremamente inespecíficos e com evolução pouco esclarecedora e insidiosa. A ausência de sinais patognomónicos exige a necessidade de utilização de exames complementares de diagnóstico de forma a obter um diagnóstico definitivo. Os protocolos de quimioterapia aplicados são geralmente bem tolerados pelos pacientes e apresentam um prognóstico favorável. Este trabalho permitiu também verificar que a lomustina consiste numa alternativa eficaz no tratamento de linfoma podendo ser utilizado tanto como fármaco de primeira linha (como no caso do Kiko), assim como agente de resgate (como nos casos do Tobias e da Biccì). Por outro lado, consiste num fármaco bem tolerado, seguro, de fácil administração e baixo custo que apresenta poucos efeitos adversos associados.

A principal limitação do estudo dos casos clínicos apresentados residuiu no fato de se tratar de um estudo retrospectivo, no que resulta numa maior limitação à informação disponível em cada caso. Deste modo, em estudos futuros, seria aconselhável acompanhar os casos clínicos desde a primeira consulta no Hospital e ao longo da progressão da doença.

7. Bibliografia

- Abbas, A. K., & Janeway, C. A. (2000). Immunology: Improving on nature in the twenty-first century. *Cell*, 100(1), 129–138. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81689-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81689-X)
- Adami, J., Nyrén, O., Bergström, R., Ekblom, A., Engholm, G., Englund, A., & Glimelius, B. (1998). Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). *Cancer Causes and Control*, 9(1), 49–56. <https://doi.org/10.1023/A:1008897203337>
- Altman, B. J., & Dang, C. V. (2012). Normal and cancer cell metabolism: Lymphocytes and lymphoma. *FEBS Journal*, 279(15), 2598–2609. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08651.x>
- Aniolek, O., Gajewski, Z., & Gizinski, S. (2014). Application of flow cytometry in diagnosing lymphomas in dogs and cats. *Central European Journal of Immunology*, 39(3), 327–330. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.45943>
- Armitage, J. O. (1997). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 89(11), 3909–3918. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.11.3909>
- Barrs, V., & Beatty, J. (2012). Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(3), 182–190. <https://doi.org/10.1177/1098612X12439265>
- Beatty, J. (2014). Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. *Veterinary Journal*, 201(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.026>
- Beatty, J. A., Lawrence, C. E., Callanan, J. J., Grant, C. K., Gault, E. A., Neil, J. C., & Jarrett, O. (1998). Feline immunodeficiency virus (FIV)-associated lymphoma: A potential role for immune dysfunction in tumourigenesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65(2–4), 309–322. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(98\)00164-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(98)00164-0)
- Berard, C. W., & Hutchison, R. E. (1997). The problem of classifying lymphomas: An orderly prescription for progress. *Annals of Oncology*, 8(SUPPL. 2), S3–S9. https://doi.org/10.1093/annonc/8.suppl_2.S3
- Bertone, E. R., Snyder, L. A., & Moore, A. S. (2002). Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *American Journal of Epidemiology*, 156(3), 268–273. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf044>
- Biller, B., Berg, J., Garrett, L., Ruslander, D., Wearing, R., Abbott, B., ... Bryan, C. (2016). 2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(4), 181–204. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6570>

- Böhmer, E., Matis, U., Zedler, W., & Hänichen, T. (1990). Dünndarmileus bei Katze und Hund--katamnestiche Betrachtungen von 704 Patienten. *Tierärztliche Praxis*, 18(2), 171–183.
- Brenn, S. H., Couto, S. S., Craft, D. M., Leung, C., & Bergman, P. J. (2008). Evaluation of P-glycoprotein expression in feline lymphoma and correlation with clinical outcome. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(3), 201–211.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2008.00161.x>
- Bridgeford, E. C., Marini, R. P., Feng, Y., Parry, N. M. A., Rickman, B., & Fox, J. G. (2008). Gastric Helicobacter species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123(1–2), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.016>
- Brown, M. R., Rogers, K. S., Mansell, K. J., & Barton, C. (2003). Primary intratracheal lymphosarcoma in four cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(5), 468–472. <https://doi.org/10.5326/0390468>
- Burkhard, M. J., & Bienzle, D. (2015). Making Sense of Lymphoma Diagnostics in Small Animal Patients. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(3), 591–607.
<https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.008>
- Burkitt, J. M., Drobatz, K. J., Saunders, H. M., & Washabau, R. J. (2009). Signalment, history, and outcome of cats with gastrointestinal tract intussusception: 20 cases (1986-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(6), 771–776. <https://doi.org/10.2460/javma.234.6.771>
- Burnett, R. C., Vernau, W., Modiano, J. F., Olver, C. S., Moore, P. F., & Avery, A. C. (2003). Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Veterinary Pathology*, 40(1), 32–41.
<https://doi.org/10.1354/vp.40-1-32>
- Burr, H. D., Keating, J. H., Clifford, C. A., & Burgess, K. E. (2014). Cutaneous lymphoma of the tarsus in cats: 23 cases (2000-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(12), 1429–1434.
<https://doi.org/10.2460/javma.244.12.1429>
- Cadile, C. D., Kitchell, B. E., Biller, B. J., Hetler, E. R., & Balkin, R. G. (2001). Telomerase activity as a marker for malignancy in feline tissues. *American Journal of Veterinary Research*, 62(10), 1578–1581.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1578>
- Callanan, J. J., Jones, B. A., Irvine, J., Willett, B. J., Mccandlish, I. A. P., & Jarrett, O. (1996). Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. *Veterinary Pathology*, 33(3), 264–272.
<https://doi.org/10.1177/030098589603300302>

- Campbell, T. W. (2007). Basics of Cytology and Fluid Cytology. *Veterinary Clinics of North America - Exotic Animal Practice*, 10(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2006.10.001>
- Caniatti, M., Roccabianca, P., Ghisleni, G., Mortellaro, C. M., Romussi, S., & Mandelli, G. (1998). Evaluation of brush cytology in the diagnosis of chronic intranasal disease in cats. *Journal of Small Animal Practice*, 39(2), 73–77. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03597.x>
- Carreras, J. K., Goldschmidt, M., Lamb, M., McLearn, R. C., Drobatz, K. J., & Sørenmo, K. U. (2003). Feline Epitheliotropic Intestinal Malignant Lymphoma: 10 Cases (1997-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 326–331. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0326:FEIMLC>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0326:FEIMLC>2.3.CO;2)
- Cave, T. A., Norman, P., & Mellor, D. (2007). Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003 to 2004): Paper. *Journal of Small Animal Practice*, 48(7), 371–377. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00343.x>
- Cho, E. S., Lowndes, H. E., & Goldstein, B. D. (1983). Neurotoxicology of vincristine in the cat - Morphological study. *Archives of Toxicology*, 52(2), 83–90. <https://doi.org/10.1007/BF00354768>
- Christopher, M. M., Hotz, C. S., Shelly, S. M., & Pion, P. D. (2004). in Veterinary Practice and Assessment. *J Am Vet Med Assoc*, 4–6.
- Chun, R. (2009). Lymphoma: Which Chemotherapy Protocol and Why? *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 157–162. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.03.003>
- Cogliatti, S. B., & Schmid, U. (2002). Who is WHO and what was REAL? *Swiss Medical Weekly*, 132(43–44), 607–617. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12587044>
- Cotchin, E. (1956). Further Examples of Spontaneous Neoplasms in the Domestic Cat. *British Veterinary Journal*, 112(7), 263–272. [https://doi.org/10.1016/s0007-1935\(17\)46552-3](https://doi.org/10.1016/s0007-1935(17)46552-3)
- Couto, C. G. (2001). What is new on feline lymphoma? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(4), 171–176. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0146>
- Darbès, J., Majzoub, M., Breuer, W., & Hermanns, W. (1998). Large Granular Lymphocyte Leukemia/Lymphoma in Six Cats. *Veterinary Pathology*, 35(5), 370–379. doi:10.1177/030098589803500506
- Davies, C., & Forrester, S. D. (1996). Pleural effusion in cats: 82 cases (1987 to 1995). *Journal of Small Animal Practice*, 37(5), 217–224. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1996.tb01772.x>

- Day, M. J. (1995). Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology*, 112(1), 79–96. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(05\)80091-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(05)80091-X)
- Day, M. J., Henderson, S. M., Belshaw, Z., & Bacon, N. J. (2004). An immunohistochemical investigation of 18 cases of feline nasal lymphoma. *Journal of Comparative Pathology*, 130(2–3), 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2003.10.004>
- DeVita, V. T., & Schein, P. S. (1973). The Use of Drugs in Combination for the Treatment of Cancer. *New England Journal of Medicine*, 288(19), 998–1006. doi:10.1056/nejm197305102881905
- Devita, V. T., Young, R. C., & Canellos, G. P. (1975). Combination versus single agent chemotherapy: A review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer*, 35(1), 98–110. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197501\)35:1<98::AID-CNCR2820350115>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197501)35:1<98::AID-CNCR2820350115>3.0.CO;2-B)
- Distelhorst, C.W. (1988). Glucocorticosteroids induce DNA fragmentation in human lymphoid leukemia cells. *Blood* 72:1305-1309, 1988
- Dutelle, A. L., Bulman-Fleming, J. C., Lewis, C. A., & Rosenberg, M. P. (2012). Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(10), 694–700. <https://doi.org/10.1177/1098612X12448017>
- Elliott, J., & Finotello, R. (2018). A dexamethasone, melphalan, actinomycin-D and cytarabine chemotherapy protocol as a rescue treatment for feline lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), E144–E151. <https://doi.org/10.1111/vco.12360>
- Ettinger, S. N. (2003). Principles of treatment for feline lymphoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 98–102. doi:10.1053/svms.2003.36623
- Evans, S. E., Bonczynski, J. J., Broussard, J. D., Han, E., & Baer, K. E. (2006). Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(9), 1447–1450. <https://doi.org/10.2460/javma.229.9.1447>
- Fabrizio, F., Calam, A. E., Dobson, J. M., Middleton, S. A., Murphy, S., Taylor, S. S., ... Stell, A. J. (2014). Feline mediastinal lymphoma: A retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(8), 637–644. <https://doi.org/10.1177/1098612X13516621>
- Fan, T. M. (2003). Lymphoma updates. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 33(3), 455–471. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00005-6)

- Fan, T. M. (2014). Pain Management in Veterinary Patients with Cancer Nociception Analgesia Cancer Quality of life Palliative therapy Hyperalgesia. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*, 44(5), 989–1001. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.05.005>
- Fan, T. M., Kitchell, B. E., Dhaliwal, R. S., Jones, P. D., Hintermeister, J. G., & Paria, B. C. (2002). Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: Critical assessment of a practical dosing regimen. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(4), 357–363. <https://doi.org/10.5326/0380357>
- Feakins, R. M. (2013). Inflammatory bowel disease biopsies: Updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of Clinical Pathology*, 66(12), 1005–1026. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201885>
- Fields, A. L. A., Cheema-Dhadli, S., Wolman, S. L., & Halperin, M. L. (1982). Theoretical aspects of weight loss in patients with cancer. Possible importance of pyruvate dehydrogenase. *Cancer*, 50(10), 2183–2188. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821115\)50:10<2183::AID-CNCR2820501034>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821115)50:10<2183::AID-CNCR2820501034>3.0.CO;2-7)
- Flatland, B., Fry, M. M., Newman, S. J., Moore, P. F., Smith, J. R., Thomas, W. B., & Casimir, R. H. (2008). Large anaplastic spinal B-cell lymphoma in a cat. *Veterinary Clinical Pathology*, 37(4), 389–396. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00049.x>
- Flory, A. B., Rassnick, K. M., Stokol, T., Scrivani, P. V., & Erb, H. N. (2007). Stage migration in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1041–1047. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[1041:SMIDWL\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[1041:SMIDWL]2.0.CO;2)
- Fontaine, J., Heimann, M., & Day, M. J. (2011). Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in the cat: A review of the literature and five new cases. *Veterinary Dermatology*, 22(5), 454–461. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00972.x>
- Fujiwara-Igarashi, A., Fujimori, T., Oka, M., Nishimura, Y., Hamamoto, Y., Kazato, Y., ... Fujita, M. (2014). Evaluation of outcomes and radiation complications in 65 cats with nasal tumours treated with palliative hypofractionated radiotherapy. *Veterinary Journal*, 202(3), 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.016>
- Gabor, L. J., Canfield, P. J., & Malik, R. (1999). Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, 77(7), 436–441. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1999.tb12085.x>
- Gabor, L. J., Canfield, P. J., & Malik, R. (2000). Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, 78(7), 456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2000.tb11856.x>
- Gabor, L. J., Malik, R., & Canfield, P. J. (1998). Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Australian Veterinary Journal*, 76(11), 725–732. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1998.tb12300.x>

- Gieger, T. (2011). Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 41(2), 419–432. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.001>
- Grindem, C. B. (1996). Blood cell markers. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 26(5), 1043–1064. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(96\)50055-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(96)50055-0)
- Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C., & Bischoff, A. (1994). Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *Journal of Pain and Symptom Management*, 9(6), 372–382. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)90174-0](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)90174-0)
- Guzera, M., Cian, F., Leo, C., Winnicka, A., & Archer, J. (2016). The use of flow cytometry for immunophenotyping lymphoproliferative disorders in cats: a retrospective study of 19 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14, 40–51. <https://doi.org/10.1111/vco.12098>
- Hadden, A. G., Cotter, S. M., Rand, W., Moore, A. S., Davis, R. M., & Morrissey, P. (2008). Efficacy and toxicosis of VELCAP-C treatment of lymphoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 153–157. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.0031.x>
- Haney, S. M., Beaver, L., Turrel, J., Clifford, C. A., Klein, M. K., Crawford, S., ... Azuma, C. (2009). Survival analysis of 97 cats with nasal lymphoma: A multi-institutional retrospective study (1986-2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(2), 287–294. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0243.x>
- Hardy, W. D., MacEwen, E. G., McClelland, A. J., Zuckerman, E. E., Myron, M., & Essex, E. (1976). Biology of Feline Leukemia Virus in the Natural Environment. *Cancer Research*, 36(February), 582–588.
- Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P. M., Chan, J. K. C., Cleary, M. L., ... Warnke, R. A. (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84(5), 1361–1392. <https://doi.org/10.1182/blood.v84.5.1361.1361>
- Hartmann, K. (2011). Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3–4), 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.003>
- Hartmann, K. (2012). Clinical aspects of feline retroviruses: A review. *Viruses*, 4(11), 2684–2710. <https://doi.org/10.3390/v4112684>
- Henderson, S. M., Bradley, K., Day, M. J., Tasker, S., Caney, S. M. A., Hotston Moore, A., & Gruffydd-Jones, T. J. (2004). Investigation of nasal disease in the cat - A retrospective study of 77 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(4), 245–257. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.005>

- Henry, C. J., Turnquist, S. E., Smith, A., Graham, J. C., Thamm, D. H., O'Brien, M., & Clifford, C. A. (1999). Primary renal tumours in cats: 19 cases (1992-1998). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1(3), 165–170.
[https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(99\)90205-X](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(99)90205-X)
- Himes, R.H., Kersey, R.N., Heller-Bettinger, I., Samson, F.E., (1976). Action of the vinca alkaloids vincristine, vinblastine and desacetyl vinblastine amide on microtubules in vitro. *Cancer Res* 1976; 36: 3798e802.
- Horta, R. S., Souza, L. M., Sena, B. V., Almeida, I. O., Jaretta, T. A., Pimenta, M. M., & Reche Júnior, A. (2021). LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an area endemic for feline leukemia virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(2), 86–97.
<https://doi.org/10.1177/1098612X20926893>
- Hughes, K., Scase, T. J., Ward, C., & Polton, G. A. (2009). Vincristine overdose in a cat: clinical management, use of calcium folinate, and pathological lesions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009;11: 322–325.
<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.06.006>
- Ibrahim, S. F., & Van Den Engh, G. (2007). Flow cytometry and cell sorting. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 106(August), 19–39.
https://doi.org/10.1007/10_2007_073
- Jeglum, K. A., Whereat, A., Young, K. (1987). Chemotherapy of lymphoma in 75 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190(2), 174-178
- Johnson, M. C., & Myers, A. N. (2017). Cytology of Skin Neoplasms. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(1), 85–110.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.07.006>
- Jugan, M. C., & August, J. R. (2015). Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19(1), 48-56 <https://doi.org/10.1177/1098612X15598184>
- Kano, R., Sato, E., Okamura, T., Watanabe, S., & Hasegawa, A. (2008). Expression of Bcl-2 in feline lymphoma cell lines. *Veterinary Clinical Pathology*, 37(1), 57–60.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00013.x>
- Keller, S. M., Vernau, W., & Moore, P. F. (2016). Clonality Testing in Veterinary Medicine: A Review With Diagnostic Guidelines. *Veterinary Pathology*, 53(4), 711–725. <https://doi.org/10.1177/0300985815626576>
- Kent, M. S. (2013). Cats and Chemotherapy: Treat as “small dogs” at your peril. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 419–424.
<https://doi.org/10.1177/1098612X13483240>

- Kiselow, M. A., Rassnick, K. M., McDonough, S. P., Goldstein, R. E., Simpson, K. W., Weinkle, T. K., & Erb, H. N. (2008). Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). 405–410.
- Kiupel, M., Smedley, R. C., Pfent, C., Xie, Y., Xue, Y., Wise, A. G., ... Maes, R. K. (2011). Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Veterinary Pathology*, 48(1), 212–222. <https://doi.org/10.1177/0300985810389479>
- Kleinschmidt, S., Harder, J., Nolte, I., Marsilio, S., & Hewicker-Trautwein, M. (2010). Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(2), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.07.004>
- Krick, E. L., Little, L., Patel, R., Shofer, F. S., Sorenmo, K., Clifford, C. A., & Baez, J. L. (2008). Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(2), 102–110. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00146.x>
- Krick, E. L., Moore, R. H., Cohen, R. B., & Sorenmo, K. U. (2011). Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(12), 976–983. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.08.002>
- Kristal, O., Lana, S. E., Ogilvie, G. K., Rand, W. M., Cotter, S. M., & Moore, A. S. (2001). Single agent chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma: A retrospective study of 19 cases (1994-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(2), 125–130. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb01243.x>
- Landel, A. M., Hammond, W. G., & Meguid, M. M. (1985). Aspects of amino acid and protein metabolism in cancer-bearing states. *Cancer*, 55(1 S), 230–237. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850101\)55:1+<230::AID-CNCR2820551305>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850101)55:1+<230::AID-CNCR2820551305>3.0.CO;2-I)
- Leblanc, A. K., Cox, S. K., Kirk, C. A., Newman, S. J., Bartges, J. W., & Legendre, A. M. (2007). Effects of l-asparaginase on plasma amino acid profiles and tumour burden in cats with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007; 21:760–763.
- LeBlanc, AK., Atherton, M., Bentley, R. T., Boudreau, C. E., Burton, J. H., Curran, K. M., ... Mazcko, C. (2021). Veterinary Cooperative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) Following Investigational Therapy in Dogs and Cats . *Veterinary and Comparative Oncology*, (November 2020). <https://doi.org/10.1111/vco.12677>
- Lester, P., & Gaynor, J. S. (2000). Management of cancer pain. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 951–966. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70017-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70017-2)

- Li, M. C., Whitmore, W. F., Golbey, R., & Grabstald, H. (1960). Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *Journal of the American Medical Association*, *174*(10), 1291–1299. <https://doi.org/10.1001/jama.1960.03030100059013>
- Lingard, A. E., Briscoe, K., Beatty, J. A., Moore, A. S., Crowley, A. M., Krockenberger, M., ... Barrs, V. R. (2009). Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *11*(8), 692–700. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.021>
- Little, L., Patel, R., & Goldschmidt, M. (2007). Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 Cases (1989–2005). *Veterinary Pathology*, *44*(6), 885–892. <https://doi.org/10.1354/vp.44-6-885>
- Looney, A. (2010). Oncology Pain in Veterinary Patients. *TCAM*, *25*(1), 32–44. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.008>
- Lorimier, L. De, & Kitchell, B. E. (2014). *Chlorambucil-Induced Myoclonus*. (July). <https://doi.org/10.5326/0390283>
- Louwerens, M., London, C. A., Pedersen, N. C., & Lyons, L. A. (2005). Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *19*(3), 329–335. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[329:FLITPL\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[329:FLITPL]2.0.CO;2)
- Lucke, V. M., Davies, J. D., Wood, C. M., & Whitbread, T. J. (1987). Plexiform vascularization of lymph nodes: An unusual but distinctive lymphadenopathy in cats. *Journal of Comparative Pathology*, *97*(2), 109–119. doi:10.1016/0021-9975(87)90030-2
- Lukes, R. J., & Collins, R. D. (1974). Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, *34*(8 S), 1488–1503. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197410\)34:8+<1488::AID-CNCR2820340822>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197410)34:8+<1488::AID-CNCR2820340822>3.0.CO;2-C)
- Macdonald, V. (2009). Chemotherapy: Managing side effects and safe handling. *Canadian Veterinary Journal*, *50*(6), 665–668.
- Madewell, B. R., Gandour-Edwards, R., Edwards, B. F., Walls, J. E., & Griffey, S. M. (1999). Topographic distribution of bcl-2 protein in feline tissues in health and neoplasia. *Veterinary Pathology*, *36*(6), 565–573. <https://doi.org/10.1354/vp.36-6-565>
- Malik, R., Gabor, L. J., Foster, S. F., McCorkell, B. E., & Canfield, P. J. (2001). Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, *79*(12), 808–817. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10923.x>
- MaloneyHuss, M. A., Mauldin, G. E., Brown, D. C., Veluvolu, S. M., & Krick, E. L. (2020). Efficacy and toxicity of mustargen, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) for the treatment of relapsed or resistant lymphoma in cats.

Journal of Feline Medicine and Surgery, 22(4), 299–304.

<https://doi.org/10.1177/1098612X19841916>

Marioni-Henry, K., Vite, C. H., Newton, Ai. L., & Winkle, T. J. (2004). Prevalence of Diseases of the Spinal Cord of Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 851–858. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02632.x>

Markert, C. L. (1968). Neoplasia: A Disease of Cell Differentiation. *Cancer Research*, 28(9), 1908–1914.

Marsilio, S., Ackermann, M. R., Lidbury, J. A., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2019). Results of histopathology, immunohistochemistry, and molecular clonality testing of small intestinal biopsy specimens from clinically healthy client-owned cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 551–558. <https://doi.org/10.1111/jvim.15455>

Martin, O. A., & Price, J. (2018). Mechlorethamine, vincristine, melphalan and prednisolone rescue chemotherapy protocol for resistant feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(10), 934–939. <https://doi.org/10.1177/1098612X17735989>

Mattoon, J. S., & Bryan, J. N. (2013). The future of imaging in veterinary oncology: Learning from human medicine. *Veterinary Journal*, 197(3), 541–552. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.022>

Mauldin, G. N., Matus, R. E., Patnaik, A. K., Bond, B. R., & Mooney, S. C. (1988). Efficacy and Toxicity of Doxorubicin and Cyclophosphamide Used in the Treatment of Selected Malignant Tumors in 23 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(2), 60–65. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1988.tb02794.x>

Mayr, B., Winkler, G., Schaffner, G., Reifinger, M., & Brem, G. (2002). N-ras mutation in a feline lymphoma. Low frequency of N-ras mutations in a series of feline, canine and bovine lymphomas. *Veterinary Journal*, 163(3), 326–328. <https://doi.org/10.1053/tvj.2001.0691>

McKnight, J. A. (2003). Principles of chemotherapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 67–72. <https://doi.org/10.1053/svms.2003.36617>

Meichner, K., & von Bomhard, W. (2016). Patient characteristics, histopathological findings and outcome in 97 cats with extranodal subcutaneous lymphoma (2007-2011). *Veterinary and Comparative Oncology*, 14, 8–20. <https://doi.org/10.1111/vco.12081>

Meier, V. S., Beatrice, L., Turek, M., Poirier, V. J., Cancedda, S., Stiborova, K., ... Rohrer Bley, C. (2019). Outcome and failure patterns of localized sinonasal lymphoma in cats treated with first-line single-modality radiation therapy: A retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 17(4), 528–536. <https://doi.org/10.1111/vco.12517>

- Meleo, K. A. (1997). The role of radiotherapy in the treatment of lymphoma and thymoma. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 27(1), 115–129. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50010-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50010-6)
- Michel, K. E. (1998). Interventional nutrition for the critical care patient: optimal diets. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(4), 204–210. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80004-2](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80004-2)
- Mighell, A., Hume, W., & Robinson, P. (2008). An overview of the complexities and subtleties of immunohistochemistry. *Oral Diseases*, 4(3), 217–223. doi:10.1111/j.1601-0825.1998.tb00282.x
- Milner, R. J., Peyton, J., Cooke, K., Fox, L. E., Gallagher, A., Gordon, P., & Hester, J. (2005). Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 Cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(7), 1118–1122. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1118>
- Milovancev, M., & Russell, D. S. (2017). Surgical margins in the veterinary cancer patient. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), 1136–1157. <https://doi.org/10.1111/vco.12284>
- Mooney, S.C., Hayes, A.A., Matus, R. & MacEwen, E.G. (1987) Renal lymphoma in cats: 28 cases (1977–1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 1473–1477.
- Moore, A. (2013). Extranodal Lymphoma in the Cat: Prognostic factors and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 379–390. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483236>
- Moore, A. S., Cotter, S. M., Frimberger, A. E., Wood, C. A., Rand, W. M., & L'Heureux, D. A. (1996). A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(6), 372–375. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02083.x>
- Moore, A. S., Frimberger, A. E., & Chan, C. M. (2018). Dosage escalation of intravenous cyclophosphamide in cats with cancer. *The Veterinary Journal*, 242, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.10.003>
- Moore, F. M., Emerson, W. E., Cotter, S. M., & Delellis, R. A. (1986). Distinctive Peripheral Lymph Node Hyperplasia of Young Cats. *Veterinary Pathology*, 23(4), 386–391. <https://doi.org/10.1177/030098588602300407>
- Moore, P. F., Woo, J. C., Vernau, W., Kosten, S., & Graham, P. S. (2005). Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 106(3–4), 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.02.014>
- Mukaratirwa, S., Van Der Linde-Sipman, J. S., & Gruys, E. (2001). Feline nasal and paranasal sinus tumours: Clinicopathological study, histomorphological

description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(4), 235–245. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0141>

Musser, M. L., Quinn, H. T., & Chretin, J. D. (2012). Low apparent risk of CCNU (lomustine)-associated clinical hepatotoxicity in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), 871–875. <https://doi.org/10.1177/1098612X12453836>

National Cancer Institute (NCI) (1982). National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. (1982). *Cancer*, 49(10), 2112–2135. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820515\)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2-2)

Nemanic, S., London, C. A., & Wisner, E. R. (2006). Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 508–515. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[508:COTRAS\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[508:COTRAS]2.0.CO;2)

Nerschbach, V., Eule, J. C., Eberle, N., Höinghaus, R., & Betz, D. (2016). Ocular manifestation of lymphoma in newly diagnosed cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 58–66. <https://doi.org/10.1111/vco.12061>

O'Keefe, D. A., Sisson, D. D., Gelberg, H. B., Schaeffer, D. J., & Krawiec, D. R. (1993). Systemic Toxicity Associated With Doxorubicin Administration in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(5), 309–317. doi:10.1111/j.1939-1676.1993.tb01024.x

Oberthaler, K. T., Mauldin, E., McManus, P. M., Shofer, F. S., & Sorenmo, K. U. (2009). Rescue therapy with doxorubicin-based chemotherapy for relapsing or refractory feline lymphoma: a retrospective study of 23 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(4), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.07.003>

Ogilvie, G. K., & Vail, D. M. (1990). Recent Developments. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(4), 969–985. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50080-7](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50080-7)

Ogilvie, G.K., Mooe, A.S., Obradovich, J.E., Emslie, R.E., Vail, D.M., Straw, R.C., ... (1993). Toxicity and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumours. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202: 1839-1844

Oliveira, C. R., Ranallo, F. N., Pijanowski, G. J., Mitchell, M. A., O'brien, M. A., Mcmichael, M., ... O'brien, R. T. (2011). The Vetmousetrap: A Device For Computed Tomographic Imaging Of The Thorax Of Awake Cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 52(1), 41–52. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01726.x>

Paoloni, M. C., & Khanna, C. (2007). Comparative Oncology Today. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 37(6), 1023–1032. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.08.003>

- Parodi, A. L. (2001). *Classification of Malignant Lymphoma in Domestic Animals*. 7(2), 43–50.
- Parshley, D. L., LaRue, S. M., Kitchell, B., Heller, D., & Dhaliwal, R. S. (2011). Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: A retrospective study of 11 cats (2001-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(2), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.017>
- Patterson-Kane, J.C., Kugler, P. & Francis, K. (2004). The Possible Prognostic Significance of Immunophenotype in Feline Alimentary Lymphoma: a Pilot Study. *J. Comp. Pathol.*, 130(2-3): 220-222
- Paulin, M. V., Couronné, L., Beguin, J., Le Poder, S., Delverdier, M., Semin, M. O., ... Freiche, V. (2018). Feline low-grade alimentary lymphoma: An emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1635-5>
- Peiffer, R. L., Jr, & Wilcock, B. P. (1991). Histopathologic study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(1), 135–138.
- Pohlman, L. M., Higginbotham, M. L., Welles, E. G., & Johnson, C. M. (2009). Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Pathology*, 46(2), 259–268. <https://doi.org/10.1354/vp.46-2-259>
- Ragaini, L., Aste, G., Cavicchioli, L., & Boari, A. (2003). Inflammatory bowel disease mimicking alimentary lymphosarcoma in a cat. *Veterinary Research Communications*, 27(SUPPL. 1), 791–793. <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000014273.80853.c1>
- Ralphs, C. C., Jessen, C. R., & Lipowitz, A. J. (2003). Risk factors for leakage following intestinal anastomosis in dogs and cats: 115 Cases (1991-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(1), 73–77. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.73>
- Ramos-Vara, J. A. (2005). Technical aspects of immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*, 42(4), 405–426. <https://doi.org/10.1354/vp.42-4-405>
- Rassnick, K. M., Gieger, T. L., Williams, L. E., Ruslander, D. M., Northrup, N. C., Kristal, O., ... Moore, A. S. (2001). Phase I evaluation of CCNU (Lomustine) in tumor-bearing cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(3), 196–199. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02311.x>
- Rassnick, K. M., Mauldin, G. N., Moroff, S. D., Mauldin, G. E., Mcentee, M. C., & Mooney, S. C. (1999). Prognostic Value of Argyrophilic Nucleolar Organizer Region (AgNOR) Staining in Feline Intestinal Lymphoma. 187–190.
- Rau, S. E., & Burgess, K. E. (2017). A retrospective evaluation of lomustine (CeeNU) in 32 treatment naïve cats with intermediate to large cell gastrointestinal lymphoma

- (2006–2013). *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 1019–1028.
<https://doi.org/10.1111/vco.12243>
- Rebar, A. H., & Raskin, R. E. (2006). Cytology of Neoplasia. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, Prague, Czech Republic, October 11-14, 2006*. Acedido em Mar. 4, 2021, disponível em:
<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3859115&pid=11223&&print=1>
- Reggeti, F., & Bienzle, D. (2011). Flow cytometry in veterinary oncology. *Veterinary Pathology*, 48(1), 223–235. <https://doi.org/10.1177/0300985810379435>
- Richter, K. P. (2003). Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 33(5), 1083–1098.
[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00054-8)
- Risbon, R. E., De Lorimier, L. P., Skorupski, K., Burgess, K. E., Bergman, P. J., Carreras, J., ... Clifford, C. A. (2006). Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): A retrospective study of 46 cases (1999-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1389–1397.
[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1389:ROCCEL\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1389:ROCCEL]2.0.CO;2)
- Rissetto, K., Villamil, J. A., Selting, K. A., Tyler, J., & Henry, C. J. (2011). Recent trends in feline intestinal neoplasia: An epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(1), 28–36. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5554>
- Roccabianca, P., Vernau, W., Caniatti, M., & Moore, P. F. (2006). Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: Primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8aa phenotype. *Veterinary Pathology*, 43(1), 15–28. <https://doi.org/10.1354/vp.43-1-15>
- Rout, E. D., Burnett, R. C., Yoshimoto, J. A., Avery, P. R., & Avery, A. C. (2019). Assessment of immunoglobulin heavy chain, immunoglobulin light chain, and T-cell receptor clonality testing in the diagnosis of feline lymphoid neoplasia. *Veterinary Clinical Pathology*, 48(S1), 45–58. <https://doi.org/10.1111/vcp.12767>
- Sabattini, S., Bottero, E., Turba, M. E., Vicchi, F., Bo, S., & Bettini, G. (2016). Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies *Journal of Small Animal Practice*, 57(8), 396-401.
<https://doi.org/10.1111/jsap.12494>
- Schmidt, J. M., North, S. M., Freeman, K. P., & Ramiro-Ibañez, F. (2010). Feline paediatric oncology: Retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). *Journal of Small Animal Practice*, 51(6), 306–311.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00915.x>
- Schmiedt, C. W., Grimes, J. A., Holzman, J. F., & McAnulty, J. F. (2009). Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression. *Veterinary and*

Comparative Oncology, 7(1), 45–53. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2008.00172.x>

- Sfiligoi, G., Théon, A. P., & Kent, M. S. (2007). Response of nineteen cats with nasal lymphoma to radiation therapy and chemotherapy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48(4), 388–393. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00262.x>
- Sharkey, L. C., & Wellman, M. L. (2011). Diagnostic Cytology in Veterinary Medicine: A Comparative and Evidence-Based Approach. *Clinics in Laboratory Medicine*, 31(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2010.10.005>
- Sharkey, L. C., Dial, S. M., & Matz, M. E. (2007). Maximizing the Diagnostic Value of Cytology in Small Animal Practice. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 37(2), 351–372. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.11.004>
- Shelton, G. H., Grant, C. K., Cotter, S. M., Gardner, M. B., Hardy, W. D., & Digiacomo, R. F. (1990). Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: A retrospective study (1968-1988). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 3(6), 623–630.
- Simon, D., Eberle, N., Laacke-Singer, L., & Nolte, I. (2008). Combination chemotherapy in feline lymphoma: Treatment outcome, tolerability, and duration in 23 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 394–400. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0057.x>
- Skorupski, K. A., Durham, A. C., Duda, L., & Sørenmo, K. U. (2008). Pulmonary fibrosis after high cumulative dose nitrosourea chemotherapy in a cat. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(2), 120–125. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00148.x>
- Smallwood, K., Harper, A., & Blackwood, L. (2020). Lomustine, methotrexate and cytarabine chemotherapy as a rescue treatment for feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1177/1098612X20972066>
- Smith, A. L., Wilson, A. P., Hardie, R. J., Krick, E. L., & Schmiedt, C. W. (2011). Perioperative complications after full-thickness gastrointestinal surgery in cats with alimentary lymphoma. *Veterinary Surgery*, 40(7), 849–852. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00863.x>
- Sözmen, M., Tasca, S., Carli, E., De Lorenzi, D., Furlanello, T., & Caldin, M. (2005). Use of fine needle aspirates and flow cytometry for the diagnosis, classification, and immunophenotyping of canine lymphomas. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17(4), 323–330. <https://doi.org/10.1177/104063870501700404>
- Spodnick, G. J., Berg, J., Moore, F. M., & Cotter, S. M. (1992). Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(3), 373–376.

- Squires, R. A., & Gorman, N. T. (1990). Anti neoplastic chemotherapy in cats. *In Practice*, (May), 101–111.
- Stein, T. J., Mackenzie, P., Steinberg, H., & Chun, R. (2010). Treatment of Feline Gastrointestinal Small-Cell Lymphoma With Chlorambucil and Glucocorticoids. *Journal of American Animal Hospital Association*, 46(6), 413–417.
- Strauss-Ayali, D., Scanziani, E., Deng, D., & Simpson, K. W. (2001). Helicobacter spp. infection in cats: Evaluation of the humoral immune response and prevalence of gastric Helicobacter spp. *Veterinary Microbiology*, 79(3), 253–265.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00360-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00360-6)
- Stützer, B., Simon, K., Lutz, H., Majzoub, M., Hermanns, W., Hirschberger, J., ... Hartmann, K. (2011). Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(2), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.015>
- Swerdlow, S. H. (2013). Lymphoma classification and the tools of our trade: An introduction to the 2012 USCAP long course. *Modern Pathology*, 26, 1–14.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.177>
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Lee Harris, N., Stein, H., Siebert, R., ... Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Tarrant, J. M. (2005). The role of flow cytometry in companion animal diagnostic medicine. *Veterinary Journal (London, England : 1997)*, 170(3), 278–288.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.06.010>
- Taylor, S. S., Goodfellow, M. R., Browne, W. J., Walding, B., Murphy, S., Tzannes, S., ... Dobson, J. M. (2009). Feline extranodal lymphoma: Response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50(11), 584–592.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00813.x>
- Teske, E., Van Straten, G., Van Noort, R., & Rutteman, G. R. (2002). Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: New results with an old protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(2), 179–186. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02352.x>
- Thamm, D. H. (2019). Novel Treatments for Lymphoma. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(5), 903–915.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.004>
- Tomek, A., Cizinauskas, S., Doherr, M., Gandini, G., & Jaggy, A. (2006). Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumour types and seizure patterns. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(4), 243–253.
<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.01.005>

- Troxel, M. T., Vite, C. H., Winkle, T. J., Newton, A. L., Tiches, D., Dayrell-Hart, B., ... Steinberg, S. A. (2003). Feline Intracranial Neoplasia: Retrospective Review of 160 Cases (1985-2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 850–859. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02525.x>
- Vail, D. M., Moore, A. S., Ogilvie, G. K., & Volk, L. M. (1998). Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 12(5), 349–354. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02134.x>
- Vail, D. M. & Pinkerton, M., (2019). Feline Lymphoma and Leukemia. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (6th Edition)*, (pp. 715–730). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-59496-7.00033-5>
- Valdés-Martínez, A., Cianciolo, R., & Mai, W. (2007). Association between renal hypoechoic subcapsular thickening and lymphosarcoma in cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48(4), 357–360. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00256.x>
- Vezzali, E., Parodi, A. L., Marcato, P. S., & Bettini, G. (2010). Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(1), 38–49. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00201.x>
- Villamil, J. A., Henry, C. J., Hahn, A. W., Bryan, J. N., Tyler, J. W., & Caldwell, C. W. (2009). Hormonal and Sex Impact on the Epidemiology of Canine Lymphoma. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2009, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2009/591753>
- Waite, A. H. K., Jackson, K., Gregor, T. P., & Krick, E. L. (2013). Lymphoma in cats treated with a weekly cyclophosphamide-, vincristine-, and prednisone-based protocol: 114 cases (1998-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(8), 1104–1109. <https://doi.org/10.2460/javma.242.8.1104>
- Walton, R. M., & Hendrick, M. J. (2001). Feline Hodgkin's-like lymphoma: 20 cases (1992-1999). *Veterinary Pathology*, 38(5), 504–511. <https://doi.org/10.1354/vp.38-5-504>
- Waly, N. E., Gruffydd-Jones, T. J., Stokes, C. R., & Day, M. J. (2005). Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal of Comparative Pathology*, 133(4), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.05.004>
- Wang, H. W., & Raffeld, M. (2019). Molecular assessment of clonality in lymphoid neoplasms. *Seminars in Hematology*, 56(1), 37–45. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.05.008>
- Wang, S. A., Wang, L., Hochberg, E. P., Muzikansky, A., Harris, N. L., & Hasserjian, R. P. (2005). Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation

index: Morphologic and clinical features. *American Journal of Surgical Pathology*, 29(11), 1490–1496. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000172191.87176.3b>

- Weiss, R. B., & Issell, B. F. (1982). The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU). *Cancer Treatment Reviews*, 9(4), 313–330. doi:10.1016/s0305-7372(82)80043-1
- Wilkerson, M. J., Dolce, K., Koopman, T., Shuman, W., Chun, R., Garrett, L., ... Avery, A. (2005). Lineage differentiation of canine lymphoma/leukemias and aberrant expression of CD molecules. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 106(3–4), 179–196. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.02.020>
- Wilkerson, M. J., Dolce, K., Koopman, T., Shuman, W., Chun, R., Garrett, L., ... Avery, A. (2005). Lineage differentiation of canine lymphoma/leukemias and aberrant expression of CD molecules. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 106(3–4), 179–196. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.02.020>
- Willard, M. D. (1999). Feline inflammatory bowel disease: A review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1(3), 155–164. [https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(99\)90204-8](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(99)90204-8)
- Willard, M. D., Jergens, A. E., Duncan, R. B., Leib, M. S., McCracken, M. D., Denovo, R. C., ... Harbison, J. L. (2002). Interobserver variation among histopathologic from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(April 15), 1177–1182. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345772>
- Willard, M. D., Lovering, S. L., Cohen, N. D., & Weeks, B. R. (2001). Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(4), 474–479. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.474>
- Willard, M. D., Mansell, J., Fosgate, G. T., Gualtieri, M., Olivero, D., Lecoindre, P., ... Washabau, R. J. (2008). Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1084–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0149.x>
- Williams, L. E., Pruitt, A. F., & Thrall, D. E. (2010). Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(6), 681–687. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01723.x>
- Wilson, H. M. (2008). Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23(4), 177–184. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.10.003>

Withrow, S. J. (1998). Biopsy principles. *Veterinary Quarterly*, 20(1998), S14–S15.
<https://doi.org/10.1080/01652176.1998.10807385>

Withrow, S. J. (2013). Why Worry About Cancer in Pets? In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Fourth Edition, Vol. 53). <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-0558-6.50003-4>

Zandvliet, M., Rutteman, G. R., & Teske, E. (2015). Corrigendum to “Prednisolone inclusion in a first-line multidrug cytostatic protocol for the treatment of canine lymphoma does not affect therapy results” [The Veterinary Journal 197 (2013) 656-661]. *Veterinary Journal*, 204(1), 130.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.018>

Zoran, D. L. (2001). Gastroduodenoscopy in the dog and cat. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 31(4), 631–656.
[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50063-7](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50063-7)

Anexos

Anexo I – Resumo da classificação de linfoma de acordo com a OMS (Adaptado de Swerdlow, *et al.*, 2016).

Neoplasias de células B	Neoplasias das células T e NK
Neoplasias de células B precursoras	Neoplasias de células T precursoras
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B	Leucemia/ linfoma linfoblástico de células T
Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de Células T e NK Maduras
Leucemia/ linfoma linfocítico crônico de células B	Distúrbios linfoproliferativos de células grandes e granulares: <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfocítica crônica de células T • Leucemia linfocítica crônica de células NK • Leucemia/ linfoma linfocítico de células T grandes granulares
Linfoma linfocítico de células B do tipo intermedio	Linfomas cutâneos de células T: <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma cutâneo epiteliotrópico • Linfoma cutâneo não epiteliotrópico
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma extranodal/ periférico de células T
Linfomas foliculares <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de células do manto • Linfoma folicular de células centrais do tipo I, II ou III • Linfoma nodal da zona marginal • Linfoma esplênico da zona marginal 	Leucemia/ linfoma de células T maduras
Linfoma extranodal da zona marginal do MALT	Linfoma angioimunoblástico
Leucemia de <i>Hairy cells</i>	Linfoma angiotrópico
Neoplasias plasmocíticas <ul style="list-style-type: none"> • Plasmocitoma indolente • Plasmocitoma anaplásico • Mieloma de células plasmáticas 	Linfoma intestinal de células T
Linfoma de células B grandes <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de células B rico em células T • Linfoma difuso de células B grandes • Linfoma tímico de células B • Linfoma intravascular de células B grandes 	Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma do tipo <i>Burkitt</i>	

Anexo II – Resumo das principais características das diferentes entidades de linfoma gastrointestinal em gatos (Adaptado de Vail & Pinkerton, 2019).

Características	Linfoma Alimentar de Baixo Grau	Linfoma Alimentar de Grau Intermédio/ Alto Grau	Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares
Incidência	50-80% dos casos	20% dos casos	10% dos casos
Apresentação Clínica	Sinais gastrointestinais (anorexia, perda de peso, diarreia)	Sinais gastrointestinais, vômitos se gástrico, hematoquézia se cólon	Sinais gastrointestinais, vômito
Progressão	Indolente	Aguda	Aguda
Palpação Abdominal	Sem alterações, espessamento ansas intestinais, linfadenopatia abdominal	Massa gástrica ou intestinal, organomegália, linfadenomegalia mesentérica	Massa gástrica ou intestinal, linfadenomegalia mesentérica
Achados Ecografia Abdominal	Espessamento parede intestinal limitado a submucosa ou muscularis própria Linfadenopatia ligeira/ organomegalia	Espessamento parede intestinal transmural Perda de definição camadas Linfadenopatia	Espessamento parede intestinal transmural Perda de definição camadas Linfadenopatia Efusão possível
Métodos de Diagnóstico	Citologia (não praticada) Biópsia (todas as camadas, por laparotomia) com histopatologia, imunofenotipagem e clonalidade essencial	Citologia (massa/ linfonodo) Biopsia com histopatologia, imunofenotipagem e clonalidade menos utilizada	Citologia (massa/ linfonodo) Biopsia com histopatologia, imunofenotipagem e clonalidade menos utilizada
Tamanho Celular	80% pequenas 20% grandes	90% intermédias/ grandes	Intermédias/ grandes
Imunofenótipo	80% células T (CD3+)	100% células B (CD79a+)	Células T citotóxicas (CD3+, CD8+, CD79a-) ou células NK (CD3-, CD79a-) e granzima B
Clonalidade	90% oligoclonal	70% oligoclonal	90% oligoclonal
Classificação (OMS)	90% tipo II (mucosa) 10% tipo I (transmural)	90% tipo I (transmural) 10% tipo II (mucosa)	90% tipo I (transmural)
Epiteliotropismo	Comum	Raro	Comum
Tratamento	Clorambucilo/ prednisolona	CHOP/ COP Cirurgia se obstrução ou perfuração	CHOP/ COP Cirurgia se obstrução ou perfuração
Resposta	80%	50 – 60%	30%
Prognóstico	1.5 – 3 anos	3 – 10 meses	45 – 90 dias

Anexo III- Sistema de estadiamento e subestadiamento clínico para linfoma felino (Adaptado de Milner, 2005).

Estádio	Descrição
I	- Um só tumor (extranodal) ou área anatômica (nodal). - Inclui tumores intratorácicos primários
II	- Um só tumor (extranodal) com envolvimento de linfonodos regionais - Duas ou mais áreas (nodal) no mesmo lado do diafragma - Tumor do trato gastrointestinal extirpável com ou sem envolvimento dos linfonodos mesentéricos
III	- Dois ou mais tumores (extranodais) presentes em locais opostos do diafragma - Duas ou mais áreas (nodal) em locais opostos do diafragma - Doença intrabdominal primária não extirpável - Todos os tumores para-espinais ou epidurais, independente de presença de outros tumores
IV	- Estádio I, II ou III com envolvimento hepático, esplênico ou de ambos
V	- Estádio I, II, III ou IV com envolvimento inicial do SNC, medula óssea ou de ambos
Subestádio	Descrição
A	- Ausência de sinais sistêmicos
B	- Presença de sinais sistêmicos

Anexo IV - Lista de marcadores utilizados para imunofenotipagem por CF em cães e gatos (Adaptado de Burkhard & Bienzle, 2015).

Marcador	Tipo de célula primária
CD1	Células dendríticas
CD3	Células T
CD4	Células T auxiliares
CD4/ CD8	Células do timo
CD5	Células T
CD8	Células T citotóxicas
CD21, CD22	Células B maduras
CD34	Células hematopoiéticas
CD45	Todas as células hematopoiéticas
CD79a/ CD79b	Células B
MHC II	Células apresentadoras de antígeno
IgM	Células B imaturas
IgM Imunoglobulina M, CD Cluster of differentiation, MHC II Major histocompatibility complex II	

Anexo V - Protocolo COP para tratamento de linfoma (Adaptado de Teske, *et al.*, 2002).

Fármaco	Administração
Ciclofosfamida 300 mg/ m ²	IV. A cada 3 semanas, após Vincristina. Descontinuar se animal atingir remissão completa após período de um ano.
Vincristina 0.75 mg/ m ²	IV. Semanalmente até semana 4, depois a cada 3 semanas.
Prednisolona 50 mg/m ²	PO. Diariamente durante período de um ano.

Anexo VI - Protocolo de quimioterapia UWM para tratamento de linfoma felino (Adaptado de Milner, *et al.*, 2005).

Número da semana	Fármacos e doses utilizadas	Dose	Via de administração
1	Vincristina	0.5-0.7 mg/m ²	IV
	L-asparaginase	400 U/kg	SC
	Prednisolona	2 mg/kg	PO SID
2	Ciclofosfamida	200 mg/m ²	IV
	Prednisolona	2 mg/kg	PO, SID
3	Vincristina	0.5-0.7 mg/m ²	IV
	Prednisolona	1 mg/kg	PO, SID
4	Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV
	Prednisolona	1.0 mg/kg	PO
6	Vincristina	0.5-0.7 mg m ²	IV
7	Ciclofosfamida	200 mg/m ²	IV
8	Vincristina	0.5-0.7 mg/m ²	IV
9	Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV
11	Vincristina	0.5-0.7 mg/m ²	IV
13	Clorambucilo	1.4 mg/kg	PO
15	Vincristina	0.5-0.7mg/m ²	IV
17	Metotrexato	0.5-0.8 mg/kg	IV
19	Vincristina	0.5-0.7 mg/m ²	IV
21	Clorambucilo	1.4 mg/kg	PO
23	Vincristina	0.5-0.7 mg/m ²	IV
25	Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV

A partir da 4ª semana a prednisolona é continuada a 1 mg/kg PO EOD.
 Na 9ª semana, se o doente estiver em remissão completa, continua-se o protocolo.
 Na 25ª semana, se o doente se encontrar em remissão completa a terapêutica é interrompida após a toma de doxorrubicina oral e o doente é monitorizado mensalmente.

Anexo VII – Efeitos adversos hematológicos segundo VCOG-CTAE relacionados com toxicidade por lomustina (Adaptado de LeBlanc, *et al.*, 2021)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Neutropenia	1500/ μ L – Limite inferior normal	1000 – 1499/ μ L	500 – 999/ μ L	< 500/ μ L	Morte
Trombocitopenia	100 000/ μ L – Limite inferior normal	50 000 – 99 000/ μ L	25 000 – 49 000/ μ L	< 25 000/ μ L	Morte
Anemia	25% - Limite inferior normal	20 - < 25%	15 - < 20%	< 15%	Morte

Anexo VIII – Efeitos adversos gastrointestinais segundo VCOG-CTAE relacionados com toxicidade por lomustina (Adaptado de LeBlanc, *et al.*, 2021)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Vômito	Mais de 24 horas que resolve com medicação	Mais de 24 horas, sem melhoria com medicação	Requer hospitalização	Perigo de vida	Morte
Hiporrexia	Diminuição de apetite (< 1 semana)	Diminuição de apetite (1 – 2 semanas)	Diminuição de apetite (> 2 semanas)	-	-
Diarreia	Perda de consistência fecal (< 24 horas) que resolve com medicação	Diarreia (> 24 horas)	Diarreia que requer hospitalização	Perigo de vida	Morte
Anorexia	Anorexia completa (< 24 horas)	Anorexia completa (2 a 3 dias)	Anorexia completa (3 - 5 dias), perda de peso (>10%)	Anorexia completa (> 5 dias)	Morte