

JOANA RITA DAMIÃO SANTOS

**CASOS CLÍNICOS DE LINFOMAS GASTROINTESTINAIS
EM GATOS**

Orientadora: Professora Doutora Nazaré da Cunha

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

JOANA RITA DAMIÃO SANTOS

**CASOS CLÍNICOS DE LINFOMAS GASTROINTESTINAIS
EM GATOS**

Dissertação defendida em prova pública para a 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 26 de Fevereiro de 2021, perante o júri, nomeado pelo despacho nº23/2021, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Sofia Van Harten, por delegação da Professora Doutora Laurentina Pedroso.

Arguente: Professora Doutora Joana Oliveira

Orientadora: Professora Doutora Nazaré da Cunha

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e a todos os docentes que me acompanharam ao longo destes últimos 5 anos, obrigada por todo o conhecimento transmitido.

À Professora Doutora Nazaré da Cunha e à Mestre Ana Rita Serras por terem aceite orientar a minha dissertação de mestrado. Obrigada por toda a ajuda e disponibilidade ao longo deste período.

A toda a equipa do Hospital Veterinário das Laranjeiras, por me terem recebido tão bem, por todas as experiências vividas e por todos os conhecimentos adquiridos.

A toda a equipa do Centro Veterinário de Alverca, por me terem acolhido com tanto carinho, pelos conhecimentos transmitidos e pela oportunidade de crescimento que me proporcionaram. Um obrigada ainda mais especial pelo profissionalismo e dedicação que prestaram à Kira e agora à Bony.

À minha família e em especial à minha mãe e ao meu pai, por proporcionarem a oportunidade de realizar este sonho, por estarem sempre presentes, por acreditarem sempre em mim, pelo apoio incondicional e constante e acima de tudo por aturarem o meu “mau feitio” ao longo destes anos.

Ao Diogo pelo companheirismo, amor e apoio ao longo destes quatro anos. Obrigada por estares sempre presente, principalmente nos piores momentos e por nunca desistires de mim.

À Kika e à Joana por me terem acompanhado e apoiado nestes últimos anos, obrigada por toda a ajuda, conversas e risadas que partilhamos.

Às minhas afilhadas e afilhados pela experiência de ser madrinha e pela amizade que criamos.

À Bony, à Fly e ao Sky que são a razão de estar a realizar este sonho. Obrigada por todo o amor e carinho que é tão diferente dos outros, mas tão especial e verdadeiro.

Resumo

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias foi realizada a presente dissertação de mestrado. Esta dissertação teve como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica atualizada sobre linfomas gastrointestinais em gatos e a apresentação e discussão de quatro casos clínicos, acompanhados durante o período do estágio curricular no Hospital Veterinário das Laranjeiras.

O linfoma é uma das neoplasias intestinais mais comuns em gatos e os doentes geralmente apresentam sinais clínicos inespecíficos, sendo necessário realizar diversos exames complementares de diagnóstico. Contudo, para se obter um diagnóstico definitivo é necessário a recolha de amostras do trato gastrointestinal, dos linfonodos mesentéricos e de órgãos que apresentem alterações, para posterior avaliação citológica ou histopatológica.

O tratamento considerado mais eficaz para esta neoplasia é a quimioterapia sistémica e existem vários protocolos disponíveis. No entanto, a escolha do mesmo depende da categoria de linfoma gastrointestinal presente e de fatores associados ao doente e ao tutor.

Esta neoplasia apresenta um prognóstico muito variável, no entanto, de forma geral doentes com linfoma gastrointestinal de baixo grau apresentam melhor prognóstico do que doentes com linfoma gastrointestinal de grau intermédio a alto ou linfoma de linfócitos grandes granulares.

Palavras-chave: Oncologia; Linfoma Gastrointestinal; Gato; Apresentação Clínica; Diagnóstico; Tratamento; Prognóstico.

Abstract

As part of the conclusion of the Integrated Master in Veterinary Medicine at the Lusófona University of Humanities and Technologies, the present master's dissertation was carried out. This dissertation aimed to carry out an updated bibliographic review on gastrointestinal lymphomas in cats and the presentation and discussion of four clinical cases followed during the internship period at Hospital Veterinário das Laranjeiras.

Lymphoma is one of the most common intestinal neoplasms in cats and patients usually have nonspecific clinical signs, requiring several complementary diagnostic tests. However, to obtain a definitive diagnosis it is necessary to collect samples from the gastrointestinal tract, from the mesenteric lymph nodes and from organs that present alterations, for later cytological or histopathological evaluation.

The most effective treatment for this neoplasm is systemic chemotherapy and there are several protocols available. However, its choice depends on the category of gastrointestinal lymphoma present and factors associated with the patient and the guardian.

This neoplasm has a very variable prognosis, however, in general patients with low grade gastrointestinal lymphoma have a better prognosis than patients with intermediate to high grade gastrointestinal lymphoma or large granular lymphoma.

Keywords: Oncology; Gastrointestinal Lymphoma; Cat; Clinical Presentation; Diagnostic; Treatment; Prognostic.

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

ALP – Fosfatase Alcalina

ALT – Alanina Aminotransferase

APTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, do inglês *Activated Partial Thromboplastin Time*

BAS – Basófilos

BID – Duas vezes ao dia, da locução latina *bis in die*

CAMV – Centro de Atendimento Médico Veterinário

CHOP – Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisolona

COP – Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona

dL – Decilitros

DMAC – Dexametasona, Melfalano, Dactinomicina e Citarabina

DPC – Doméstico de Pêlo Curto

EATCL – Linfoma de Células T Associado À Enteropatia, do inglês *Enteropathy-associated T-cell Lymphoma*

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ELP – Enterite Linfoplasmocitária

EOD – Dia sim dia não, do inglês *every other day*

EOS – Eosinófilos

Et al. – E outros, da locução latina *et alli*

FA – Frequência Absoluta

FcaGHV1 - *Felis catus* Gamaherpesvirus 1

FelV – Vírus da Leucemia Felina, do inglês *Feline Leukemia Virus*

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês *Feline Immunodeficiency Virus*

FMV – Faculdade de Medicina Veterinária

fPLI - Teste de Imunorreatividade da Lípase Pancreática Felina, do inglês *Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity*

FR – Frequência Relativa

GGT – γ -Glutamilttransferase

Gy - Gray

HCT – Hematócrito

HGAL – Linfoma Gastrointestinal de Alto Grau, do inglês *High-Grade Alimentary Lymphoma*

HGB – Hemoglobina

HVL – Hospital Veterinário das Laranjeiras

IBD – Doença Inflamatória Intestinal, do inglês *Inflammatory Bowel Disease*

IG – Intestino Grosso

IGAL – Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio, do inglês *Intermediate-Grade Alimentary Lymphoma*

IM – Intramuscular

IR – Intervalo de Referência

IV – Intravenosa

Kg – Quilogramas

LDH – Lactato Desidrogenase

LGAL – Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau, do inglês *Low-Grade Alimentary Lymphoma*

LGI – Linfoma Gastrointestinal

LGL – Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares, do inglês *Large Granular Lymphoma*

LIN – Linfócitos

m² – Metros Quadrados

MALT – Tecido Linfoide Associado À Mucosa, do inglês *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

MCH – Conteúdo Médio de Hemoglobina, do inglês *Mean Cell Hemoglobin*

MCHC – Média da Concentração de Hemoglobina, do inglês *Mean Cell Hemoglobin Concentration*

MCV – Volume Corpuscular Médio, do inglês *Mean Cell Volume*

mg – Miligramas

MOMP – Mecloretamina, Vincristina, Melfalano e Prednisolona

MON – Monócitos

MOPP – Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisolona

Nº - Número de Gatos

NCIWF – *National Cancer Institute Working Formulation*

NEU – Neutrófilos

NK – *Natural Killer*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina

PARR – PCR para Detecção do Rearranjo dos Recetores Antigénicos, do inglês *PCR for Antigen Receptor Rearrangements*

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*

PO – Por via oral, da locução latina *per os*

PT – Tempo de Protrombina, do inglês *Prothrombin Time*

RBC – Células Vermelhas do Sangue, do inglês *Red Blood Cells*

RC – Remissão Completa

REAL – *Revised European American Lymphoma*

SC – Subcutânea

SD – Sem Dados

SID – Uma vez ao dia, da locução latina *semel in die*

SL – Sublingual

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computadorizada

TGI – Trato Gastrointestinal

TID – Três vezes ao dia, da locução latina *ter in die*

TMR - Tempo Mediano de Remissão

TMS – Tempo Mediano de Sobrevida

TRC – Taxa de Remissão Completa

T4 – Tiroxina Total

UI – Unidades Internacionais

ULTH – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

WBC – Células Brancas do Sangue, do inglês *White Blood Cell*

µg - Micrograma

% - Percentagem

® - Marca Registada

Índice Geral

Índice Geral	8
Índice de Tabelas	9
Índice de Figuras	10
Índice de Gráficos.....	10
I. Descrição da Casuística do Estágio Curricular	11
1. Estágio Curricular no Hospital Veterinário das Laranjeiras	11
1.1 Descrição da Casuística por Espécie Animal	12
1.2 Descrição da Casuística por Área Clínica	12
1.3 Descrição da Casuística na Área da Medicina Geral	13
1.4 Descrição da Casuística na Área da Medicina Preventiva	13
1.5 Descrição da Casuística na Área da Medicina Cirúrgica	14
1.6 Descrição da Casuística na Área da Medicina de Urgências	14
1.7 Descrição da Casuística Relativamente aos Exames Complementares de Diagnóstico.....	15
1.8 Descrição da Casuística Relativamente às Intervenções Médicas.....	16
2. Estágio Curricular no Laboratório do Hospital da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias	16
II. Revisão Bibliográfica.....	18
1. Introdução.....	18
2. Epidemiologia.....	18
3. Etiologia	19
3.1 Agentes Infeciosos	19
3.1.1 Agentes Virais	19
3.1.2 Agentes Bacterianos.....	21
3.2 Fatores Genéticos e Moleculares.....	21
3.3 Fatores Ambientais	22
3.4 Inflamação Crónica.....	22
3.5 Imunossupressão	22
3.6 Dieta	23
4. Classificação	23
4.1 Classificação Anatómica.....	23
4.2 Classificação Histopatológica e Imunofenotípica	24
5. Linfoma Gastrointestinal	27
5.1 História Clínica, Sinais Clínicos e Alterações no Exame Físico.....	29
5.2 Diagnósticos Diferenciais.....	30

5.3 Diagnóstico	31
5.3.1 Análises Sanguíneas	32
5.3.2 Exames Imagiológicos	32
5.3.3 Avaliação Citológica e Histopatológica	33
5.3.4 Imunohistoquímica.....	35
5.3.5 Teste de Clonalidade.....	36
5.4 Estadiamento.....	37
5.5 Tratamento	38
5.5.1 Quimioterapia	38
5.5.1.1 Protocolos de Quimioterapia para Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau	38
5.5.1.2 Protocolos de Quimioterapia para Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio a Alto Grau	39
5.5.1.3 Protocolos de Quimioterapia para Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares.....	41
5.5.2 Cirurgia.....	41
5.5.3 Radioterapia	42
5.5.4 Terapia de Suporte	42
5.6 Prognóstico.....	43
III. Materiais e Métodos	44
IV. Casos Clínicos	45
1. Caso Clínico 1	45
2. Caso Clínico 2	49
3. Caso Clínico 3	53
4. Caso Clínico 4	56
V. Discussão dos Casos Clínicos	61
VI. Conclusão.....	70
VII. Bibliografia	71
VIII. Anexos.....	I

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição do número de casos pelas áreas clínicas	12
Tabela 2 – Distribuição do número de casos na área da Medicina Geral	13
Tabela 3 – Distribuição do número de casos na área da Medicina Preventiva	14
Tabela 4 – Distribuição do número de casos na área da Medicina Cirúrgica	14

Tabela 5 – Distribuição do número de casos na área da Medicina de Urgências	14
Tabela 6 – Distribuição dos diversos exames complementares de diagnóstico por espécie animal	15
Tabela 7 – Distribuição das diversas intervenções médicas por espécie animal	16
Tabela 8 – Distribuição das diversas análises laboratoriais e citológicas por espécie animal	17
Tabela 9 – Características gerais das formas de linfoma mais encontradas em gatos	24
Tabela 10 – Classificação de neoplasias hematopoiéticas segundo <i>National Cancer Institute Working Formulation</i>	25
Tabela 11 – Classificação de neoplasias hematopoiéticas segundo a Organização Mundial de Saúde	26
Tabela 12 – Características das 3 categorias de linfoma gastrointestinal em gatos....	28
Tabela 13 – Exames completos de diagnóstico para descartar outras doenças em gatos geriátricos com perda de peso, vômitos, diarreia e/ou anorexia	31
Tabela 14 – Comparação entre os diversos métodos de obtenção de biópsias gastrointestinais	35
Tabela 15 – Sistema de estadiamento para linfoma em gatos	37
Tabela 16 – Protocolos de Quimioterapia para Gatos com Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau, com os respetivos dados referentes às taxas de remissão e tempos medianos de remissão e sobrevida.....	38
Tabela 17 – Protocolo de Quimioterapia COP para gatos com linfoma	39
Tabela 18 – Protocolo de Quimioterapia CHOP para gatos com linfoma	39

Índice de Figuras

Figura 1 – A. Imagem citológica de uma amostra de linfonodo mesentérico de um gato com linfoma gastrointestinal de baixo grau. É possível observar predominância de linfócitos de pequena dimensão, não sendo possível distinguir de hiperplasia linfóide (Giemsa). B. Imagem citológica de uma amostra de efusão abdominal de um gato. É possível observar a presença de células linfóides imaturas de média e grande dimensão e de uma célula em mitose (Diff Quik). C. Imagem citológica de uma amostra de uma massa abdominal de um gato. É possível observar a presença de linfócitos neoplásicos com grânulos difusos pelo citoplasma – Linfoma de linfócitos grandes granulares (Giemsa)	34
---	----

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição do número de casos por espécie animal	12
---	----

I. Descrição da Casuística do Estágio Curricular

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária decorreu em dois Hospitais Veterinários. O primeiro estágio teve lugar no Hospital Veterinário das Laranjeiras (HVL), na área de Medicina Interna e Cirurgia em animais de companhia. O segundo estágio decorreu no Laboratório do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT), na área de Análises Laboratoriais.

Ambos os estágios curriculares permitiram a aplicação e consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Medicina Veterinária, assim como a aquisição de novos conhecimentos, nomeadamente ao nível da Medicina Interna, no desenvolvimento de técnicas práticas (por exemplo, colheita de sangue, colocação de cateter endovenoso, entre outras), na contenção dos animais, na comunicação com os tutores e no desenvolvimento de técnicas laboratoriais.

Para facilitar a descrição da casuística cada estágio curricular será descrito individualmente.

1. Estágio Curricular no Hospital Veterinário das Laranjeiras

O estágio curricular teve a duração de 5 meses, com uma carga horária de 40 horas semanais e com a realização de um turno noturno por semana, sob orientação do Mestre Nelson Santos. Durante este período foi possível o acompanhamento de consultas de medicina geral e de especialidade, de cirurgias e do internamento dos animais.

Durante as consultas foi possível auxiliar o Médico Veterinário na realização do exame físico, na contenção dos animais e na realização de exames complementares de diagnóstico.

Relativamente às cirurgias foi possível o acompanhamento pré-cirúrgico, cirúrgico e pós-cirúrgico dos animais, assim como o desempenho de determinadas funções, tais como: ajudante de anestesia, ajudante de cirurgião, cirurgião (por exemplo, na realização de orquiectomias em gatos), sempre sob supervisionamento do Médico Veterinário responsável.

No internamento foi possível a monitorização dos animais, a realização de exames complementares de diagnóstico, a administração de medicação e a prestação de cuidados básicos de alimentação e higiene.

Para facilitar a descrição da casuística os dados encontram-se divididos pelas seguintes áreas clínicas: Medicina Geral, Medicina Preventiva, Medicina Cirúrgica e Medicina de Urgências. Posteriormente também serão apresentados os dados relativamente aos exames complementares de diagnóstico e as intervenções médicas observadas e realizadas.

1.1 Distribuição da Casuística por Espécie Animal

Durante o período do estágio curricular foram observados maioritariamente animais de companhia da espécie canina: 261 animais da espécie canina e 192 animais da espécie felina (Gráfico 1).

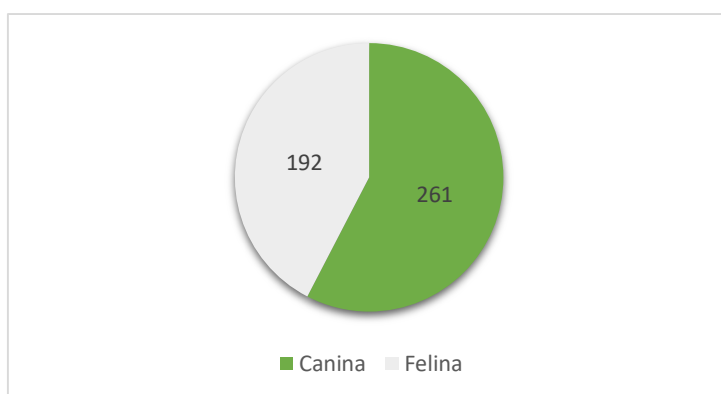


Gráfico 1: Distribuição do número de casos por espécie animal.

1.2 Distribuição da Casuística por Área Clínica

No decorrer do estágio curricular foi possível o acompanhamento das diversas áreas clínicas. Para cada área clínica foi realizada a distribuição do número de casos observados por espécie animal (Tabela 1). A área da Medicina Geral foi a que apresentou mais casos (n=204), seguida da área da Medicina Preventiva (n=149). A espécie animal mais prevalente em todas as áreas clínicas foi a espécie canina.

Tabela 1 – Distribuição do número de casos pelas áreas clínicas.

Área Clínica	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Medicina Cirúrgica	47	40	87	19,2
Medicina Geral	116	88	204	45,0
Medicina Preventiva	90	59	149	32,9
Medicina de Urgência	8	5	13	2,9
Total	261	192	453	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem.

1.3 Distribuição da Casuística na Área da Medicina Geral

Ao longo do estágio curricular foi possível o acompanhamento de consultas de diversas especialidades. Na Tabela 2 é possível observar a distribuição do número de casos por consulta de especialidade e por espécie animal. As especialidades que apresentaram maior casuística foram as seguintes: Gastroenterologia (n=33), Urologia e Nefrologia (n=31) e Oncologia (n=27). A espécie animal mais prevalente nas consultas de especialidade de Gastroenterologia e Oncologia foi a espécie canina, enquanto que na especialidade de Urologia e Nefrologia que foi a espécie felina.

Tabela 2 – Distribuição do número de casos na área da Medicina Geral.

Medicina Geral	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Cardiologia	5	3	8	3,9
Comportamento	1	2	3	1,5
Dermatologia	15	6	21	10,3
Doenças Infeciosas	3	4	7	3,4
Endocrinologia	4	3	7	3,4
Gastroenterologia	21	12	33	16,2
Neurologia	6	4	10	4,9
Odontologia	4	3	7	3,4
Oftalmologia	7	3	10	4,9
Oncologia	19	8	27	13,2
Ortopedia	6	2	8	3,9
Otologia	11	5	16	7,8
Pneumologia	2	6	8	3,9
Reprodução	2	1	3	1,5
Toxicologia	2	3	5	2,5
Urologia e Nefrologia	8	23	31	15,2
Total	116	88	204	100
FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem.				

1.4 Distribuição da Casuística na Área da Medicina Preventiva

No período do estágio curricular foi possível o acompanhamento de consultas de Medicina Preventiva. Na Tabela 3 é possível observar a distribuição do número de casos de Medicina Preventiva por atos profiláticos (vacinação, desparasitação e colocação de identificação eletrónica) e por espécie animal. A vacinação foi o ato mais prevalente na área da Medicina Preventiva (n=76). A espécie animal mais frequente nos diferentes atos profiláticos foi a espécie canina, com exceção no ato de colocação de identificação eletrónica que foi a espécie felina.

Tabela 3 – Distribuição do número de casos na área da Medicina Preventiva

Medicina Preventiva	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Desparasitação	34	18	52	34,9
Identificação Eletrónica	10	11	21	14,1
Vacinação	46	30	76	51,0
Total	90	59	149	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem.

1.5 Distribuição da Casuística na Área da Medicina Cirúrgica

Na Tabela 4 é possível observar a distribuição do número de casos por área de cirurgia (tecidos moles e ortopédica) e por espécie animal. A área da cirurgia de tecidos moles foi a mais representativa (n=52). As cirurgias aos tecidos moles foram maioritariamente ovariectomias e orquiectomias, mas também foi possível observar outras cirurgias, tais como: laparotomias exploratórias, mastectomias, exérese de massas, gastrotomias, gastropexias, enterotomias e cistotomias. A espécie animal mais prevalente em ambas as áreas de cirurgia foi a espécie canina.

Tabela 4 – Distribuição do número de casos na área da Medicina Cirúrgica.

Medicina Cirúrgica	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Cirurgias de Tecidos Moles	30	22	52	89,7
Cirurgias Ortopédicas	4	2	6	10,3
Total	34	24	58	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem.

1.6 Distribuição da Casuística na Área da Medicina de Urgências

Ao longo do estágio curricular foi possível o acompanhamento de urgências, em regime diurno e noturno. Na Tabela 5 é possível observar o número de casos de urgências por espécie animal. As urgências mais prevalentes foram as respiratórias, seguidas das politraumáticas, neurológicas, toxicológicas e gastrointestinais (por exemplo, dilatação/torção gástrica). A espécie canina foi mais representativa em comparação com a espécie felina.

Tabela 5 – Distribuição do número de casos na área da Medicina de Urgências.

Área Clínica	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Medicina de Urgências	8	5	13	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem.

1.7 Distribuição da Casuística Relativamente aos Exames Complementares de Diagnóstico

Durante o período do estágio curricular foi possível a observação e realização de diversos exames complementares de diagnóstico. Estes exames foram realizados no decorrer de consultas gerais, de especialidade e de urgências, mas também pré-cirurgicamente e na monitorização dos animais hospitalizados. Na Tabela 6 é possível observar a distribuição dos diversos exames por espécie animal. Os exames mais realizados foram os seguintes: ecografia abdominal (n=103), hemograma (n=100) e análises bioquímicas (n=88). A espécie animal mais prevalente no total de todos os exames foi a espécie canina.

Tabela 6 – Distribuição dos diversos exames complementares de diagnóstico por espécie animal.

Exames Complementares de Diagnóstico	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Análises Bioquímicas	42	46	88	13,5
Biopsia	6	2	8	1,2
Citologia	25	7	32	4,9
Ecocardiografia	6	4	10	1,5
Ecografia abdominal	57	46	103	15,8
Eletrocardiograma	5	2	7	1,1
Endoscopia	3	1	4	0,6
Esfregaço Sanguíneo	10	4	14	2,2
Hemograma	52	48	100	15,4
Lavagem Broncoalveolar	0	2	2	0,3
Medição da Pressão Arterial	44	40	84	12,9
Medição da Pressão Intraocular	4	2	6	0,9
Medição da Glicémia (Glucómetro)	10	10	20	3,1
Medição do Lactato	4	1	5	0,8
PAAF	11	1	12	1,8
Raio X	42	43	85	13,1
Rinoscopia	1	0	1	0,2
Medição dos Tempos de Coagulação (PT e APTT)	3	2	5	0,8
Teste Rápido de Diagnóstico para FIV, FeLV, Parvovírus, <i>Leshmania</i> spp., <i>Dirofilaria</i> spp., <i>Anaplasma</i> spp., <i>Borrelia</i> spp. e <i>Ehrlichia</i> spp.	10	14	24	3,7
Teste de Fluoresceína	4	2	6	0,9
Teste de Schirmer	2	2	4	0,6
Urianálise Tipo II	8	23	31	4,8
Totais	349	302	651	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem; PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina; PT – Tempo de Protrombina, do inglês *Prothrombin Time*; APTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, do inglês *Activated Partial Thromboplastin Time*; FIV - Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês *Feline Immunodeficiency Virus*; FeLV - Vírus da Leucemia Felina, do inglês *Feline Leukemia Virus*.

1.8 Distribuição da Casuística Relativamente às Intervenções Médicas

No decorrer do estágio curricular foi possível a realização e observação de diversas intervenções médicas, ao longo de consultas gerais e de especialidade, de urgências, de cirurgias e do internamento dos animais. As intervenções médicas mais representativas foram a recolha de sangue (n=118), a administração de medicação injetável (n=91) e a colocação de cateter endovenoso (n=90). A espécie animal mais prevalente no total de todas as intervenções médicas foi a espécie canina.

Tabela 7 – Distribuição das diversas intervenções médicas por espécie animal.

Intervenções Médicas	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Abdominocentese	2	1	3	0,5
Algaliação	3	0	3	0,5
Cistocentese	8	23	31	5,3
Colocação de Cateter Endovenoso	50	40	90	15,5
Colocação de Dreno Torácico	0	2	2	0,3
Colocação de Tubo Endotraqueal	22	15	37	6,4
Colocação de Tubo Esofágico	0	1	1	0,2
Enema	0	3	3	0,5
Exame Físico	44	27	71	12,2
Medicação Injetável	58	33	91	15,7
Medicação Oral	30	16	46	7,9
Penso	23	14	37	6,4
Quimioterapia	6	0	6	1,0
Recolha de Sangue	62	56	118	20,3
Remoção de Pontos	5	3	8	1,4
Soro Subcutâneo	10	16	26	4,5
Toracocentese	0	6	6	1,0
Tipificação de Grupo Sanguíneo	1	0	1	0,2
Transfusão de Produtos Derivados de Sangue	1	0	1	0,2
Total	325	256	580	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem.

2. Estágio Curricular no Laboratório do Hospital da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

O estágio curricular teve a duração de 1 mês, com uma carga horária de 40 horas semanais, sob orientação da Mestre Joana Fonseca. Durante este período foi possível a observação e a realização de diversas análises laboratoriais, assim como a observação de citologias de diversas amostras.

As análises laboratoriais que apresentaram maior casuística foram as seguintes: hemograma (n=202), análises bioquímicas (n=186) e urianálise tipo II (n=50). Relativamente às citologias observadas as mais frequentes foram as citologias de nódulos (n=28), citologias de ouvidos (n=22) e citologias vaginais (n=9). A espécie animal mais prevalente no total de todas as análises laboratoriais e citológicas foi a espécie canina.

Tabela 8 – Distribuição das diversas análises laboratoriais e citológicas por espécie animal.

Análises Laboratoriais	Cães	Gatos	FA	FR (%)
Análises Bioquímicas	110	76	186	21,4
Citologia de Líquido Livre	3	3	6	0,7
Citologia de Líquido Sinovial	2	1	3	0,3
Citologia de Nódulo	25	3	28	3,2
Citologia de Medula Óssea	1	0	1	0,1
Citologia Ocular	2	5	7	0,8
Citologia de Órgão	5	2	7	0,8
Citologia de Ouvidos	17	5	22	2,5
Citologia de Pele	4	2	6	0,7
Citologia Retal	1	0	1	0,1
Citologia Vaginal	7	2	9	1,0
Contagem de Reticulócitos	3	0	3	0,3
Cultura de Pêlos	0	1	1	0,1
Cultura de Urina	5	3	8	0,9
Esfregaço Sanguíneo	113	70	183	21,1
Estudo de Efusão	7	6	13	1,5
Hemograma	124	78	202	23,3
Ionograma	20	26	46	5,3
Medição da Glucose (Glucómetro)	10	5	15	1,7
Medição das Proteínas Totais (Refratómetro)	8	5	13	1,5
Medição da T4	0	12	12	1,4
Microhematócrito	6	2	8	0,9
Medição dos Tempos de Coagulação (PT e APTT)	4	1	5	0,6
Teste de Flutuação Fecal	3	0	3	0,3
Teste Rápido de Diagnóstico para FIV, FeLV, <i>Leshmania</i> spp., <i>Dirofilaria</i> spp., <i>Anaplasma</i> spp., <i>Borrelia</i> spp. e <i>Ehrlichia</i> spp.	16	12	28	3,2
Tipificação de Grupo Sanguíneo	1	0	1	0,1
Tricograma	1	0	1	0,1
Urianálise Tipo II	26	24	50	5,8
Total	524	344	868	100

FA - Frequência Absoluta; FR - Frequência Relativa; % - Percentagem; T4 – Tiroxina Total; PT – Tempo de Protrombina, do inglês *Prothrombin Time*; APTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, do inglês *Activated Partial Thromboplastin Time*; FIV - Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês *Feline Immunodeficiency Virus*; FeLV - Vírus da Leucemia Felina, do inglês *Feline Leukemia Virus*.

II. Revisão Bibliográfica

1. Introdução

A neoplasia é uma doença comum na prática clínica de Medicina Veterinária em pequenos animais (Morris & Dobson, 2001). Compreende um grande número de doenças que têm em comum a proliferação e o crescimento descontrolado das células (Modiano & Kim, 2019).

Existem poucos estudos epidemiológicos relativamente às neoplasias em animais de companhia e a maioria refere-se apenas a cães. No entanto, estima-se que um em cada dez cães e gatos irá desenvolver uma neoplasia durante a sua vida (Morris & Dobson, 2001). Um estudo descreveu uma taxa de incidência anual de neoplasias em cães de 282 casos e em gatos de 77 casos em 100.000 animais em risco (Vascellari *et al.*, 2009).

A prevalência de neoplasias em pequenos animais tem vindo a aumentar, o que pode dever-se ao facto de os animais viverem atualmente mais tempo, uma vez que houve uma melhoria nos cuidados prestados tanto por parte dos tutores como pelos Médicos Veterinários (Morris & Dobson, 2001; Vail *et al.*, 2019). Outro motivo pode ser a evolução dos exames complementares de diagnóstico e o aumento da sua realização com o objetivo de identificar a causa da doença, o que pode levar cada vez mais ao diagnóstico de neoplasias (Morris & Dobson, 2001).

As neoplasias são uma das principais causas de morte nos animais de companhia (North & Banks, 2009). Estima-se que um em cada quatro cães e gatos irá morrer devido a neoplasias ou doenças relacionadas com as mesmas (Dobson, 2011).

O linfoma, também designado de linfoma maligno ou linfossarcoma, compreende um grupo diversificado de neoplasias que têm em comum a sua origem nos linfócitos. Esta neoplasia normalmente surge em tecidos linfoides como os linfonodos, o baço, o timo e a medula óssea, no entanto, pode surgir em qualquer tecido do organismo. O linfoma é uma das neoplasias mais comuns em gatos (Vail & Pinkerton, 2019).

2. Epidemiologia

As neoplasias hematopoiéticas representam aproximadamente um terço de todas as neoplasias em gatos e cerca de 50-90% dessas neoplasias são linfomas (Hardy, 1981).

As incidências relatadas de linfomas em gatos variam de 43.8-200 casos em 100.000 gatos em risco (Dorn *et al.*, 1968; Essex, 1976). No entanto, recentemente um estudo realizado no Reino Unido descreveu uma incidência mais baixa de 32 casos em 100.000 gatos em risco (Economu *et al.*, 2020).

A idade mediana dos gatos diagnosticados com linfoma varia entre 9-13 anos de idade (Vail *et al.*, 1998; Louwerens *et al.*, 2005; Meichner & Von Bomhard, 2016). Alguns estudos descreveram uma distribuição bimodal da idade, sendo o primeiro pico entre 1-3 anos e o segundo pico entre 8-11 anos. Descreveram ainda que gatos mais jovens desenvolvem mais comumente linfoma mediastínico, enquanto que gatos geriátricos desenvolvem mais frequentemente linfoma gastrointestinal (LGI) (Gabor *et al.*, 1998; Teske *et al.*, 2002; Louwerens *et al.*, 2005; Schmidt *et al.*, 2010).

Os gatos domésticos de pêlo curto (DPC), assim como gatos de raças orientais, principalmente de raça siamesa, encontram-se sobrerrepresentados em alguns estudos de linfoma (Gabor *et al.*, 1998; Louwerens *et al.*, 2005; Meichner *et al.*, 2012). No entanto, está descrito que gatos de raça siamesa apresentam uma predisposição genética para o desenvolvimento de linfoma, principalmente para a forma mediastínica (Louwerens *et al.*, 2005). Gatos machos também se encontram sobrerrepresentados em alguns estudos, estando descrita uma proporção de machos para fêmeas de 1.5:1 (Gabor *et al.*, 1998; Vail *et al.*, 1998). Contudo, um estudo recente demonstrou que gatos machos apresentam maior risco de desenvolver esta neoplasia (Economu *et al.*, 2020).

O LGI é a forma mais comumente relatada em vários estudos, representando cerca de 35-54% dos casos de linfoma em gatos (Vail *et al.*, 1998; Louwerens *et al.*, 2005; Chino *et al.*, 2013; Sato *et al.*, 2014; Wolfesberger *et al.*, 2017).

3. Etiologia

3.1. Agentes Infeciosos

3.1.1. Agentes Virais

O Vírus da Leucemia Felina (FeLV, do inglês *Feline Leukemia Virus*) pode predispor ao desenvolvimento de neoplasias através da integração de elementos virais no genoma dos animais, que podem ativar proto-oncogenes ou alterar a função de genes supressores de tumores (Fujino *et al.*, 2008). O FeLV é a causa mais amplamente reconhecida de linfoma em gatos (Beatty, 2014). Animais positivos para o FeLV apresentam um risco relativo de 62.1 vezes de desenvolver esta neoplasia (Shelton *et al.*, 1990).

Na década de 1970, cerca de 70% dos casos de linfoma em gatos estavam relacionados com o FeLV (Cotter *et al.*, 1975). No entanto, após a implementação de medidas preventivas (por exemplo, identificação e isolamento de animais positivos e desenvolvimento de programas de vacinação) a taxa de infecção por FeLV diminuiu, assim como os linfomas associados à mesma (Louwerens *et al.*, 2005; Weiss *et al.*, 2010; Stutzer *et al.*, 2011; Meichner *et al.*, 2012). Estudos mais recentes determinaram uma percentagem de casos de linfoma associados à infecção por FeLV muito mais reduzida, variando de 13-14.5%. Concluíram também que apesar desta diminuição a prevalência de linfoma em gatos continuou a aumentar, devido principalmente às formas gastrointestinal e extranodal (Louwerens *et al.*, 2005; Meichner *et al.*, 2012).

Alguns estudos concluíram ainda, que linfomas multicêntricos e mediastínicos são principalmente de células T, sendo a maioria dos animais jovens e positivos para o FeLV, enquanto que LGI são principalmente de células B, sendo a maioria dos animais geriátricos e negativos para o FeLV (Cotter, 1975; Hardy, 1981; Shelton *et al.*, 1990; Pohlman *et al.*, 2009). Está descrito que a prevalência de infecção por FeLV em gatos com LGI é de 25-30% (Hardy, 1981). No entanto, um estudo mais recente relatou uma prevalência ainda mais baixa, cerca de 6% (Stutzer *et al.*, 2011).

O Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV, do inglês *Feline Immunodeficiency Virus*) também pode predispor ao desenvolvimento de linfoma, sendo esta neoplasia consequência indireta da disfunção imunológica causada por este vírus (Beatty, 2014). Animais positivos para o FIV apresentam um risco relativo de 5.6 vezes de desenvolver esta neoplasia (Shelton *et al.*, 1990). Num estudo, 50% dos gatos com linfoma eram positivos para o FIV e desenvolveram mais frequentemente linfomas atípicos, principalmente linfomas nasais (Gabor *et al.*, 2001). Está descrito ainda que animais positivos para o FIV desenvolvem principalmente linfomas de células B (Gabor *et al.*, 2001; Hartmann, 2012; Chino *et al.*, 2013).

Foi sugerido que outro vírus, o *Felis catus* Gamaherpesvirus 1 (FcaGHV1), pode estar envolvido no desenvolvimento de linfoma em gatos. Recentemente um estudo avaliou a associação entre animais positivos para o FcaGHV1 e com linfoma, concluindo que não existia diferença estatisticamente significativa na prevalência deste vírus em gatos com e sem linfoma. No entanto, gatos positivos para FcaGHV1 e com linfoma apresentaram um tempo mediano de sobrevida (TMS) significativamente menor do que gatos negativos (3.5 semanas e 14 semanas, respetivamente) (McLuckie *et al.*, 2018).

3.1.2. Agentes Bacterianos

Um agente bacteriano que pode estar envolvido no desenvolvimento de linfomas gástricos em gatos é o *Helicobacter* spp. Um estudo demonstrou uma associação entre a infecção por *Helicobacter heilmanni* e o desenvolvimento de gastrite e linfoma gástrico em gatos (Bridgeford *et al.*, 2008).

Garraway e colegas, também demonstraram que gatos com LGI de células pequenas apresentam um maior número de bactérias gastrointestinais, tais como: *Fusobacterium* spp. e *Bacteroides* spp. Desta forma, este estudo concluiu que alterações na microbiota gastrointestinal podem desempenhar um papel no desenvolvimento de LGI de células pequenas. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer o papel da inflamação causada por bactérias no desenvolvimento desta neoplasia em gatos (Garraway *et al.*, 2018).

3.2. Fatores Genéticos e Moleculares

Os fatores genéticos e moleculares também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de linfomas em gatos. Mayr e colegas, avaliaram a presença de mutações nos genes *N-ras* em animais com linfoma, concluindo que estas mutações são muito raras, tendo assim impacto limitado no desenvolvimento desta neoplasia. Dos animais estudados apenas um gato com LGI apresentou esta mutação (Mayr *et al.*, 2002).

Outros estudos demonstraram atividade da telomerase em gatos com linfoma. Concluíram que esta enzima, que tem como função sintetizar e alongar os telómeros dos cromossomas, pode desempenhar um papel no desenvolvimento desta neoplasia (Cadile *et al.*, 2001; Yazawa *et al.*, 2003).

Também está descrito que gatos com linfoma podem apresentar uma expressão reduzida das quinases dependentes das ciclinas, que têm como função regular o ciclo celular (Madewell *et al.*, 2001). Alterações na regulação da apoptose, principalmente alterações nos genes Bcl-2, também foram detetadas em gatos com linfoma em vários estudos (Dank *et al.*, 2002; Kano *et al.*, 2008; Swanson *et al.*, 2012).

Por fim, está descrito ainda que gatos de raças orientais, principalmente de raça siamesa, apresentam uma predisposição genética para o desenvolvimento de linfoma (Louwerens *et al.*, 2005).

3.3. Fatores Ambientais

Em 2002, Bertone e colegas demonstraram que gatos expostos ao fumo do tabaco têm um risco significativamente maior de desenvolver linfoma. Este estudo concluiu que o risco relativo de desenvolver esta neoplasia em gatos com qualquer exposição ao fumo do tabaco é 2.4 vezes superior. O risco aumentou com a duração e a quantidade de exposição, desta forma gatos expostos há mais de 5 anos ao fumo do tabaco apresentaram um risco relativo de 3.2 vezes. A forma de linfoma mais observada neste estudo foi a gastrointestinal, que representou cerca de 56% dos casos, seguida da forma nasal (Bertone *et al.*, 2002).

Um estudo mais recente, investigou a associação entre a exposição ao fumo do tabaco e o risco de desenvolvimento de LGI em gatos. Este estudo utilizou como biomarcador a concentração de nicotina no pêlo dos gatos, uma vez que estes podem ingerir partículas resultantes do fumo do tabaco presentes no pêlo e na pele, através do comportamento de *grooming* típico da espécie em questão. No entanto, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na concentração de nicotina nos gatos com e sem LGI (Smith *et al.*, 2020).

3.4. Inflamação Crónica

Os linfomas em gatos surgem frequentemente em órgãos ou locais afetados por inflamação crónica. A doença inflamatória intestinal (IBD, do inglês *Inflammatory Bowel Disease*) é muito comum em gatos e alguns estudos sugerem que pode estar envolvida no desenvolvimento de LGI (Carreras *et al.*, 2003; Louwerens *et al.*, 2005). Em dois estudos, gatos com LGI apresentaram sinais clínicos crónicos que sugeriam a pré-existência de IBD (Carreras *et al.*, 2003; Roccabianca *et al.*, 2006). A presença de enterite linfoplasmocitária (ELP) também foi identificada em outras seções do trato gastrointestinal (TGI) de gatos com linfoma (Carreras *et al.*, 2003; Lingard *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011).

3.5. Imunossupressão

Como referido anteriormente os distúrbios do sistema imunitário causados pelo FIV podem levar ao desenvolvimento de neoplasias, nomeadamente linfomas (Beatty, 2014).

Também está descrito um aumento da incidência de neoplasias malignas após transplante renal em gatos. Alguns estudos demonstraram que cerca de 9.5-24% dos gatos que realizam transplante renal desenvolvem posteriormente uma neoplasia, sendo a mais comumente observada o linfoma (Wooldridge *et al.*, 2002; Schmiedt *et al.*, 2009; Durham *et al.*, 2014). Um estudo descreveu que o risco relativo de desenvolver linfoma após transplante renal em gatos é 6.6 vezes (Durham *et al.*, 2014).

3.6. Dieta

Foi sugerido num estudo que a dieta pode estar envolvida no desenvolvimento de LGI em gatos, apesar de não existirem evidências científicas que apoiem essa sugestão (Louwerens *et al.*, 2005).

O aumento da incidência de LGI em gatos nos últimos 20 anos e o facto de mudanças na dieta dos animais terem ocorrido num período semelhante em resposta a determinadas doenças (por exemplo, doenças do sistema urinário) podem sustentar essa hipótese. No entanto, são necessários estudos para confirmar ou refutar esta suspeita (Vail & Pinkerton, 2019).

4. Classificação

O linfoma é classificado segundo a localização anatómica e segundo os critérios histológicos e imunofenotípicos (Vail & Pinkerton, 2019).

4.1. Classificação Anatómica

Existem muitas classificações anatómicas para o linfoma em gatos. Algumas classificam o linfoma na forma gastrointestinal, mediastínica, multicêntrica, nodal, extranodal e leucémica. Outras classificações combinam algumas formas em categorias, como por exemplo, combinam a forma nodal e extranodal numa categoria designada atípica, não classificada ou mista e combinam a forma gastrointestinal, esplénica, hepática e linfonodal mesentérica em uma categoria designada intra-abdominal (Vail & Pinkerton, 2019).

Esta variação na classificação anatómica dos linfomas em gatos resulta inevitavelmente em discrepâncias nas frequências relatadas das diferentes formas de linfoma (Vail & Pinkerton, 2019). No entanto, como referido anteriormente as formas mais comumente relatadas de linfoma em gatos é a gastrointestinal e extranodal (Louwerens *et al.*, 2005; Meichner *et al.*, 2012; Wolfesberger *et al.*, 2017). Na Tabela 9 estão descritas algumas características gerais das formas de linfoma mais frequentes em gatos.

Tabela 9 – Características gerais das formas de linfoma mais encontradas em gatos (Adaptado de Vail & Pinkerton, 2019).

Forma Anatômica		FR	Idade (anos)	Imunofenótipo (mais comum)	Infeção por FeLV	Comportamento Biológico	Prognóstico
Gastrointestinal	LGAL	Comum	10-13	Células T pequenas	Raro	Indolente	Bom
	IGAL/HGAL	Incomum	12	Células B grandes	Raro	Agressivo	Reservado/Mau
	LGL	Incomum	9	Células T grandes	Raro	Agressivo	Mau
Mediastínico		Incomum	2-4	Células T grandes	Comum	Indolente/Agressivo	Reservado/Mau
Nodal Periférico	Não <i>Hodgkin's</i>	Incomum	3-4	Células B grandes	Comum	Agressivo	Reservado/Mau
	<i>Hodgkin's</i>	Raro	11	Células B grandes ricas em células T	Raro	Indolente	Bom/Reservado
Extranodal	Nasal	Incomum	9-10	Células B	Raro	Indolente	Bom/Reservado
	Laríngeo/Traqueal	Raro	9	SD	Raro	SD	Bom/Reservado
	Renal	Incomum	9	Células B	Raro	Agressivo	Reservado/Mau
	SNC	Raro	4-10	SD	Raro	Agressivo	Mau
	Cutâneo	Raro	10-13	Células T	Raro	Indolente/Agressivo	Reservado
	Subcutâneo	Raro	10-13	Células B grandes	Raro	Agressivo	Reservado
	Ocular	Raro	10-11	Células B	Raro	Indolente	Bom/Reservado

Comum: > 50% das apresentações clínicas; Incomum: 5-20% das apresentações clínicas; Raro: < 5% das apresentações clínicas; LGAL: Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau, do inglês *Low-Grade Alimentary Lymphoma*; IGAL/HGAL – Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio/ Alto Grau, do inglês *Intermediate / High-Grade Alimentary Lymphoma*; LGL – Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares, do inglês *Large Granular Lymphoma*; SNC: Sistema Nervoso Central; FR: Frequência Relativa; FeLV - Vírus da Imunodeficiência Felina, do Inglês *Feline Leukemia Virus*; SD: Sem Dados.

4.2 Classificação Histológica e Imunofenotípica

Os linfomas são um grupo heterogêneo de neoplasias com apresentações clínicas diversas e tratamentos e prognósticos variáveis, o que levou ao desenvolvimento de vários sistemas de classificação. Devido às semelhanças entre os linfomas em animais de companhia e em humanos, a Medicina Veterinária adaptou vários sistemas de classificação de linfomas da Medicina Humana (Parodi, 2001).

O sistema de classificação de Kiel foi publicado em 1974 e classificava os linfomas apenas em relação à morfologia celular. Posteriormente foi atualizado em 1988 e novamente em 1990. A classificação atualizada de Kiel classifica os linfomas não só de acordo com a morfologia celular, mas também de acordo com o grau histológico (alto e baixo) e o imunofenótipo (células T e B). Esta classificação foi amplamente utilizada em Medicina Veterinária, especialmente na Europa (Parodi, 2001; Valli, 2007). Chino e colegas, utilizaram o sistema de Kiel atualizado para classificar 76 linfomas em gatos, concluindo que 64% dos casos eram de alto grau, enquanto que 36% eram de baixo grau. Concluíram ainda que 49% dos casos eram linfomas de células T, enquanto que 25% eram linfomas de células B (Chino *et al.*, 2013).

O sistema de classificação *National Cancer Institute Working Formulation* (NCIWF) foi publicado em 1982 e engloba todas as classificações publicadas anteriormente, de forma a obter um consenso sobre as mesmas (Parodi, 2001; Valli, 2007). Este sistema classifica os linfomas de acordo com a sua progressão natural em 3 graus histológicos (alto, intermédio e baixo) com base no número de mitoses. Um aspeto negativo deste sistema é que não classifica os linfomas de acordo com o imunofenótipo (Parodi, 2001). As classificações estabelecidas pelo NCIWF podem ser observadas na Tabela 10. Um estudo utilizou este sistema para classificar 602 casos de linfoma em gatos, concluindo que 54% dos casos eram linfomas de alto grau, 35% de grau intermédio e 11% de baixo grau (Valli *et al.*, 2000).

Tabela 10 – Classificação de neoplasias hematopoiéticas segundo *National Cancer Institute Working Formulation* (Adaptado de Morrison, 2004).

Baixo grau	Grau intermédio	Alto grau
Linfoma linfocítico de células pequenas	Linfoma folicular de células grandes	Linfoma imunoblástico de células grandes
Linfoma folicular de células pequenas clivadas	Linfoma difuso de células pequenas clivadas	Linfoma linfoblástico
Linfoma folicular misto de células pequenas clivadas e grandes	Linfoma difuso misto de células pequenas clivadas e grandes	Linfoma de células pequenas não clivadas (<i>Burkitt</i> ou não <i>Burkitt</i>)
	Linfoma difuso de células grandes clivadas e não clivadas	

O sistema de classificação *Revised European American Lymphoma* (REAL) realizado pelo *International Lymphoma Study Group* foi publicado em 1994. Este sistema classifica os linfomas de acordo com a morfologia celular, o imunofenótipo, as características genéticas e as apresentações clínicas. Um aspeto negativo deste sistema é que não classifica os linfomas segundo o grau histológico (Parodi, 2001).

O sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi publicado pela primeira vez em 2001. Posteriormente, em 2002, o Colégio Americano de Patologistas Veterinários adaptou este sistema para os animais de companhia. Este sistema é considerado o primeiro consenso mundial da classificação de neoplasias hematopoiéticas e baseia-se nos mesmos princípios definidos pelo sistema REAL. Assim sendo, classifica estas neoplasias de acordo com a sua localização, morfologia celular, imunofenótipo, características genéticas, apresentação clínica e progressão da doença (Morrison, 2004; Boes & Durham, 2017). As classificações definidas pelo sistema da OMS estão apresentadas na Tabela 11. Vezzali e colegas, utilizaram este sistema para classificar 171 casos de linfomas em cães e gatos. Este estudo concluiu que em gatos 64.6% dos casos de linfomas eram de células T, sendo a forma mais comum o linfoma intestinal de células T (Vezzali *et al.*, 2010).

Outro estudo que classificou 30 casos de linfomas em gatos, concluiu que 63% dos casos eram linfomas de células T, enquanto que 37% eram linfomas de células B. Neste estudo a forma mais comum foi o linfoma de células T periférico (Wolfesberger *et al.*, 2017).

Tabela 11 – Classificação de neoplasias hematopoiéticas em animais de companhia segundo Organização Mundial de Saúde (Adaptado de Boes & Durham, 2017).

Neoplasias Linfoides de Células B	Neoplasias Linfoides de 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 crónico de células B	Distúrbios linfoproliferativos de células grandes e granulares: - o Leucemia linfocítica crónica de células T - o Leucemia linfocítica crónica de células NK - o Leucemia/ linfoma linfocítico de células T grandes granulares
Linfoma linfocítico de células B do tipo intermédio	Linfomas cutâneos de células T: - o Linfoma cutâneo epiteliotrópico - o Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma extranodal/ periférico de células T
Linfomas Foliculares: - o Linfoma de células do manto - o Linfoma folicular de células centrais do tipo I, II ou III - o Linfoma nodal da zona marginal - o Linfoma esplénico 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: - o Plasmocitoma indolente - o Plasmocitoma anaplástico - o Mieloma de células plasmáticas	Linfoma intestinal de células T
Linfoma de células B grandes: - o Linfoma de células B rico em células T - o Linfoma difuso de células B grandes - o Linfoma tímico de células B - o Linfoma intravascular de células B grandes	Linfoma anaplástico de células grandes
Linfoma do tipo <i>Burkitt</i>	
MALT – Tecido Linfoide Associado à Mucosa, do inglês <i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i> ; NK – <i>Natural Killer</i> .	

Posto isto, os sistemas mais utilizados na classificação de linfomas em gatos são: NCIWF e REAL/OMS. Estes sistemas são complementares, pois como referido anteriormente nenhum classifica os linfomas utilizando o grau histológico e o imunofenótipo simultaneamente (Gabor *et al.*, 1999; Valli *et al.*, 2000; Waly *et al.*, 2005; Pohlman *et al.*, 2009; Vezzali *et al.*, 2010).

5. Linfoma Gastrointestinal

O linfoma é o tipo de neoplasia mais comumente encontrada no TGI de gatos. Um estudo avaliou 1.129 gatos com neoplasia intestinal e concluiu que o linfoma representava 47% das neoplasias (Rissetto *et al.*, 2011).

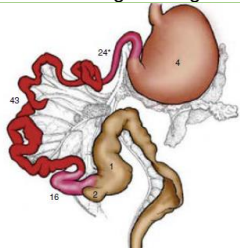
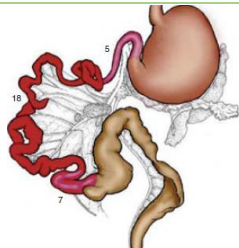
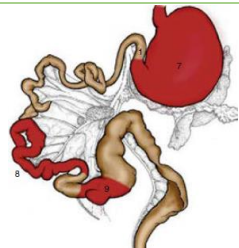
O LGI surge frequentemente em gatos geriátricos com uma idade mediana de 10-13 anos (Barrs & Beatty, 2012a). Está descrito que a raça siamesa apresenta um risco aumentado, no entanto, a maioria dos casos de LGI ocorrem em gatos DPC (Pohlman *et al.*, 2009; Rissetto *et al.*, 2011).

Esta neoplasia pode surgir como uma massa ou mais frequentemente difusa por todo o TGI. Pode ainda afetar os linfonodos mesentéricos, o fígado e o baço (Vail & Pinkerton, 2019). O local do TGI mais comumente afetado é o intestino delgado (Pohlman *et al.*, 2009; Rissetto *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012; Wolfesberger *et al.*, 2018). Pohlman e colegas, concluíram que 74% dos casos de LGI em gatos ocorrem no intestino delgado, 24% no estômago e 16% no intestino grosso (Pohlman *et al.*, 2009).

Relativamente ao grau histológico e ao imunofenótipo predominante no LGI não existe um consenso entre os diversos estudos. Estudos mais antigos descrevem que os LGI são mais frequentemente de grau intermédio a alto e do imunofenótipo B (Gabor *et al.*, 1999; Waly *et al.*, 2005; Pohlman *et al.*, 2009). Enquanto que estudos mais recentes descrevem que os LGI são predominantemente de baixo grau e do imunofenótipo T (Vezzali *et al.*, 2010; Chino *et al.*, 2013; Wolfesberger *et al.*, 2018). Dois estudos concluíram que o imunofenótipo está significativamente associado à localização do LGI. Assim, linfomas localizados no intestino delgado são frequentemente de células T, enquanto que linfomas localizados no estômago e no intestino grosso são predominantemente de células B (Pohlman *et al.*, 2009; Wolfesberger *et al.*, 2018).

O LGI pode ser dividido clinicamente em 3 categorias: Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau (LGAL, do inglês *Low-Grade Alimentary Lymphoma*), Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio/ Alto Grau (IGAL/ HGAL, do inglês *Intermediate/ High-Grade Alimentary Lymphoma*) e Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares (LGL, do inglês *Large Granular Lymphoma*) (Valli *et al.*, 2000; Vail & Pinkerton, 2019). Estas 3 categorias diferem na apresentação clínica, nos meios de diagnósticos necessários, na resposta ao tratamento e no prognóstico (Barrs & Beatty, 2012b). O IGAL e HGAL pertencem à mesma categoria, pois são os únicos que apresentam características clínicas semelhantes (Valli *et al.*, 2000). A Tabela 12 apresenta as características gerais de cada uma destas categorias de LGI.

Tabela 12 - Características gerais das três categorias de linfoma gastrointestinal em gatos (Adaptado de Vail & Pinkerton, 2019).

Características	LGAL	IGAL/ HGAL	LGL
Incidência	50-80%	Aproximadamente 20%	Aproximadamente 10%
Apresentação Clínica	Sinais gastrointestinais inespecíficos (anorexia, perda de peso, diarreia)	Sinais gastrointestinais inespecíficos. Se envolvimento gástrico, vômitos são comum. Se envolvimento do IG, hematoquezia é comum.	Sinais gastrointestinais inespecíficos (vômitos é o mais comum)
Curso Clínico	Progressão clínica indolente	Progressão clínica aguda	
Palpação Abdominal	Geralmente sem alterações. Pode apresentar ligeiro espessamento intestinal e linfadenomegalia mesentérica	Apresenta frequentemente massa gástrica/ intestinal, linfadenomegalia mesentérica e organomegalia.	Apresenta frequentemente massa gástrica/ intestinal e linfadenomegalia mesentérica
Ecografia Abdominal	Geralmente sem alterações. Pode apresentar espessamento difuso da parede intestinal limitado à camada muscular/submucosa, com diferenciação entre camadas e/ou ligeira linfadenomegalia/ organomegalia.	Apresenta frequentemente espessamento transmural da parede intestinal, com perda da diferenciação entre camadas, massa intestinal e/ou linfadenomegalia mesentérica.	
Topografia^a			
Diagnóstico	Citologia geralmente não é diagnóstica. Biópsia com avaliação histopatológica, imunohistoquímica e teste de clonalidade podem ser úteis para diferenciar de ELP.	Citologia frequentemente é diagnóstica. Biópsia com avaliação histopatológica, imunohistoquímica e teste de clonalidade geralmente não são necessários.	
Tamanho das Células	>80% células pequenas <20% células grandes	>90% células intermédias ou grandes	Células intermédias ou grandes
Imunofenótipo	>80% células T (CD3+)	Aproximadamente 100% células B (CD79a+)	Células citotóxicas (CD3+/CD8+/CD79a-) ou células NK (CD3-/CD79a-) Comum CD103+ e granzima B+
Clonalidade	>90% clonal ou oligoclonal	>70% clonal ou oligoclonal	>90% clonal ou oligoclonal
Classificação OMS	90% EATCL tipo II (mucosal) 10% EATCL tipo I (transmural)	90% EATCL tipo I (transmural) 10% EATCL tipo II (mucosal)	>90% EATCL tipo I (transmural)
Epiteliotropismo	Comum	Raro	Comum
Tratamento Recomendado	Clorambucilo e Prednisolona	Quimioterapia baseada em CHOP ou COP. Cirurgia apenas em casos de lesões discretas (antes da quimioterapia) ou em casos de obstrução/perfuração intestinal.	
Resposta à Quimioterapia e Prognóstico	Resposta: >80% TMS: 1,5-3 anos	Resposta: 50-60% (30% RC) TMS: 3-10 meses	Resposta: 30% TMS: 45-90 dias

^a áreas a vermelho indicam as regiões mais comumente afetadas do intestino. LGAL – Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau, do inglês *Low-Grade Alimentary Lymphoma*; IGAL/ HGAL – Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio/ Alto Grau, do inglês *Intermediate / High-Grade Alimentary Lymphoma*; LGL – Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares, do inglês *Large Granular Lymphoma*; IG – Intestino Grosso; ELP – Enterite Linfoplasmocitária; OMS – Organização Mundial de Saúde; EATCL - Linfoma de células T Associado à Enteropatia, do inglês *Enteropathy-associated T-cell lymphoma*; RC – Remissão Completa; TMS – Tempo Mediano de Sobrevida.

O LGAL também pode ser designado de linfoma bem diferenciado, linfocítico ou de células pequenas (Valli *et al.*, 2000; Carreras *et al.*, 2003; Kiselow *et al.*, 2008; Lingard *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011). Surge mais frequentemente no intestino delgado, principalmente no jejuno e no íleo, podendo envolver também os linfonodos mesentéricos e o fígado (Lingard *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012).

Os LGAL são maioritariamente classificados, segundo a NCIWF, como linfoma linfocítico de células pequenas (Valli *et al.*, 2000; Kiselow *et al.*, 2008; Pohlman *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011). Está descrito que os LGAL são principalmente do imunofenótipo T (Lingard *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012). Utilizando o sistema de classificação REAL/OMS a maioria dos LGAL são classificados como linfoma intestinal de células T, linfoma epiteliotrópico de células T pequenas ou linfoma de células T associado à enteropatia (Lingard *et al.*, 2009; Pohlman *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012).

O HGAL também pode ser designado por linfoma linfoblástico ou de células grandes (Wilson, 2008; Gieger, 2011). Surge mais frequentemente no estômago, intestino delgado distal e intestino grosso (Moore *et al.*, 2012). Os HGAL são comumente classificados, segundo a NCIWF, como linfoma imunoblástico ou linfoma de células pequenas não clivadas (Pohlman *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011). Está descrito que os HGAL são principalmente do imunofenótipo B (Pohlman *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2012). Utilizando o sistema de classificação REAL/OMS a maioria dos HGAL são classificados como linfoma difuso de células B (Pohlman *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2012).

O LGL é uma variante incomum e morfologicamente distinta de LGL em gatos (Krick *et al.*, 2008). Este tipo de LGL tem origem nos linfócitos T citotóxicos ou nas células *Natural Killer* (NK) (Kariya *et al.*, 1997). Os locais mais comumente afetados são o intestino delgado, os linfonodos mesentéricos e o fígado (Krick *et al.*, 2008; Finotello *et al.*, 2018). O LGL é reconhecido apenas no sistema de classificação REAL/OMS e pode ser de qualquer grau histológico (Roccabianca *et al.*, 2006; Krick *et al.*, 2008; Pohlman *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2012; Sapierzyński *et al.*, 2015).

5.1 História Clínica, Sinais Clínicos e Alterações no Exame Físico

O LGAL apresenta frequentemente uma progressão lenta e uma história clínica prolongada (Gieger, 2011). Os sinais clínicos mais comuns são perda de peso, vômitos, anorexia, diarreia e prostração. Os animais também podem apresentar icterícia, mas é menos comum (Kiselow *et al.*, 2008; Lingard *et al.*, 2009; Russell *et al.*, 2012; Pope *et al.*, 2015). Estes sinais clínicos normalmente estão presentes vários meses antes do diagnóstico desta neoplasia. Em 2008, Kiselow e colegas, demonstraram que os sinais clínicos podem estar presentes até 6 meses antes do diagnóstico (Kiselow *et al.*, 2008).

As alterações no exame físico mais comumente encontradas são a nível da palpação abdominal, onde pode-se verificar um espessamento difuso das ansas intestinais (Lingard *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Russell *et al.*, 2012). Pode-se verificar ainda a presença de uma massa intestinal, linfadenomegalia mesentérica e/ou organomegalias, mas é menos comum. Contudo, pode não existir qualquer alteração no exame físico (Gieger, 2011; Vail & Pinkerton, 2019).

Os IGAL/ HGAL apresentam uma progressão rápida com um início agudo dos sinais clínicos, sendo estes semelhantes aos descritos anteriormente para o LGAL (Gieger, 2011; Tidd *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2019). A icterícia é mais comumente encontrada nestes casos (Vail & Pinkerton, 2019). Hematoquezia e tenesmo também podem estar presentes se o colón estiver envolvido (Slawienski *et al.*, 1997). Menos frequentemente os animais podem apresentar ainda sinais clínicos consistentes com abdómen agudo, devido a obstrução ou rutura intestinal que leva consequentemente a uma peritonite séptica (Vail & Pinkerton, 2019). A duração dos sinais clínicos descrita em dois estudos variou de 26-30 dias (Gouldin *et al.*, 2017; Wright *et al.*, 2019). As alterações mais comuns no exame físico são a presença de massa abdominal, linfadenomegalia mesentérica e/ou organomegalias (principalmente hepatomegalia) (Gieger, 2011; Russell *et al.*, 2012; Tidd *et al.*, 2019).

O LGL apresenta também uma progressão rápida, os sinais clínicos também são agudos e semelhantes aos descritos anteriormente (Roccabianca *et al.*, 2006; Krick *et al.*, 2008; Sapierzyński *et al.*, 2015; Finotello *et al.*, 2018). As alterações mais comuns no exame físico são a presença de massa abdominal, linfadenomegalia mesentérica e/ou organomegalias (Roccabianca *et al.*, 2006; Krick *et al.*, 2008; Sapierzyński *et al.*, 2015). Outras alterações menos comuns são derrames abdominais e peritonites sépticas devido a rutura intestinal (Roccabianca *et al.*, 2006). Está descrito também que os sinais clínicos podem estar presentes até 14 dias antes do diagnóstico (Finotello *et al.*, 2018).

5.2 Diagnósticos Diferenciais

Os sinais clínicos de LGI não são patognomónicos e são comuns a outras doenças. Desta forma, os principais diagnósticos diferenciais para gatos geriátricos com sinais clínicos de perda de peso, vómitos, diarreia e/ou anorexia são: parasitismo intestinal, discriminação alimentar, IBD, outras neoplasias gastrointestinais (ex. adenocarcinoma e tumor de mastócitos), hipertiroidismo e doenças hepáticas, renais ou pancreáticas (Evans *et al.*, 2006; Vail, 2006; Vail, 2011; Paulin *et al.*, 2018).

5.3 Diagnóstico

Como referido anteriormente os sinais clínicos de LGI não são patognomónicos, sendo necessário realizar diversos exames complementares de diagnóstico para descartar outras doenças (Paulin *et al.*, 2018). A Tabela 13 apresenta alguns dos exames complementares de diagnóstico que se podem realizar.

Tabela 13 – Exames completos de diagnóstico para descartar outras doenças em gatos geriátricos com perda de peso, vómitos, diarreia e/ou anorexia (Adaptado de Barrs & Beatty, 2012a).

Análises Sanguíneas
- o Hemograma - o Análises Bioquímicas - o Medição da T4 - o Testes de Diagnóstico de FIV e FeLV - o fPLI - o Medição da Concentração de Cobalamina e Folato
Análise de Urina
o Urianálise
Testes Fecais
- o Esfregaço Fecal - o Teste de Flutuação Fecal - o Cultura Fecal - o ELISA ou PCR para pesquisa de determinados agentes infecciosos (por exemplo, <i>Giardia</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Tritrichomonas fetus</i>, entre outros)
Exames Imagiológicos
- o Raio X torácico e abdominal - o Ecografia Abdominal
T4 – Tiroxina Total; FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês <i>Feline Immunodeficiency Virus</i>; FeLV – Vírus da Leucemia Felina, do inglês <i>Feline Leukemia Virus</i>; fPLI – Teste de Imunorreatividade da Lípase Pancreática Felina, do inglês <i>Feline pancreatic lipase immunoreactivity</i>; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>; ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>.

No entanto, para se obter um diagnóstico definitivo de LGI é necessário a recolha de amostras do TGI, de linfonodos mesentéricos e/ou de outros órgãos que apresentem alterações para posterior avaliação citológica ou histopatológica. As amostras podem ser recolhidas por punção aspirativa por agulha fina (PAAF), laparotomia, laparoscopia ou endoscopia (Vail, 2011). Por fim, em alguns casos pode ainda ser necessário recorrer a exames complementares de diagnóstico mais avançados, tais como imunohistoquímica e teste de clonalidade, de forma a obter um diagnóstico definitivo (Paulin *et al.*, 2018).

5.3.1 Análises Sanguíneas

As alterações mais comumente encontradas a nível do hemograma em gatos com LGI são anemia (54%) e neutrofilia (65%) (Gabor *et al.*, 2000; Richter, 2003; Lingard *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Pope *et al.*, 2015; Finotello *et al.*, 2018). A anemia geralmente é normocítica, normocrómica e não regenerativa, o que indica doença crónica. No entanto, também pode ser classificada como regenerativa quando a causa primária é perda de sangue pelo TGI, mas é menos frequente (Gieger, 2011; Vail, 2017). A neutrofilia deve-se principalmente à inflamação e ao stress associado à doença (Gabor *et al.*, 2000; Gieger, 2011).

A alteração mais comum a nível das análises bioquímicas em gatos com LGI é a hipoalbuminemia, que é secundária à perda de proteína pelo TGI (Gabor *et al.*, 2000; Richter, 2003; Krick *et al.*, 2008; Gieger, 2011; Finotello *et al.*, 2018). Gabor e colegas, demonstraram que 76% dos gatos com LGI apresentavam esta alteração (Gabor *et al.*, 2000). Também podem surgir outras alterações a nível das análises bioquímicas hepáticas e renais, que podem indicar envolvimento destes órgãos pelo linfoma ou outras doenças concomitantes (Gieger, 2011).

As concentrações séricas de cobalamina e folato também podem estar alteradas em gatos com LGI, principalmente com LGAL. Vários estudos descreveram uma diminuição da concentração de cobalamina em gatos com esta neoplasia (Kiselow *et al.*, 2008; Pope *et al.*, 2015; Gianella *et al.*, 2017; Jugan & August, 2017). Um desses estudos demonstrou que 78% dos gatos com LGAL apresentavam esta alteração (Kiselow *et al.*, 2008). As concentrações de folato podem estar diminuídas, normais ou aumentadas (Kiselow *et al.*, 2008; Gianella *et al.*, 2017). Kiselow e colegas, relataram que 37% dos gatos com LGAL apresentavam concentrações de folato aumentadas e apenas 4% apresentavam concentrações diminuídas (Kiselow *et al.*, 2008).

5.3.2 Exames Imagiológicos

Alterações a nível das radiografias abdominais de gatos com LGI não são comuns e geralmente são inespecíficas. No entanto, quando presentes pode-se observar perda de detalhe abdominal devido à fraca condição corporal ou à presença de ascite. Também é possível observar efeito de massa de tecidos moles abdominal, ansas intestinais dilatadas, obstrução intestinal e organomegalias (Richter, 2003; Gieger, 2011; Tidd *et al.*, 2019).

As alterações a nível da ecografia abdominal podem variar consoante a categoria de LGI presente. Em gatos com LGAL as alterações mais comuns são espessamento difuso da parede gástrica ou intestinal com preservação da diferenciação entre camadas e linfadenomalia mesentérica (Lingard *et al.*, 2009; Zwingenberger *et al.*, 2010; Stein *et al.*, 2010; Russell *et al.*, 2012). Outras alterações que podem ser observadas são a presença de uma massa intestinal e intussusceção, mas são menos comuns (Carreras *et al.*, 2003; Lingard *et al.*, 2009; Gieger, 2011). Estas alterações ecográficas não permitem realizar a distinção entre LGAL e IBD, pois são comuns em ambas as doenças (Evans *et al.*, 2006). No entanto, Zwingenberger e colegas, demonstraram que o espessamento da camada muscular do intestino surge mais frequentemente em gatos com LGAL (48.4%) do que em gatos com IBD (4.2%) (Zwingenberger *et al.*, 2010). É importante referir ainda que a ausência destas alterações não permitem excluir o diagnóstico de LGAL (Carreras *et al.*, 2003; Lingard *et al.*, 2009).

Em gatos com IGAL ou HGAL as alterações mais comuns são espessamento transmural da parede gástrica ou intestinal com perda da diferenciação entre camadas, hipocogenecidade da parede gástrica ou intestinal, hipomotilidade, linfadenomegalia mesentérica, presença de uma massa intestinal e intussusceção (Gieger, 2011; Russell *et al.*, 2012; Tidd *et al.*, 2019). Em gatos com LGL as alterações ecográficas que se podem observar são muito semelhantes às descritas anteriormente (Krick *et al.*, 2008).

5.3.3 Avaliação Citológica e Histopatológica

A avaliação citológica de amostras da parede intestinal com espessamento difuso e de linfonodos mesentéricos aumentados pode não ser diagnóstica no caso de LGAL, pois não é possível distinguir os linfócitos neoplásicos bem diferenciados, característicos desta categoria de linfoma, de hiperplasia linfoide benigna (Lingard *et al.*, 2009).

Contrariamente o diagnóstico de IGAL, HGAL e LGL é possível através da avaliação citológica de amostras de lesões em massa e de linfonodos mesentéricos aumentados, pois podem-se observar células grandes linfoblásticas ou linfócitos grandes granulares que diferem da população de linfócitos normais (Mahony *et al.*, 1995; Roccabianca *et al.*, 2006; Krick *et al.*, 2008; Gianella *et al.*, 2017; Crouse *et al.*, 2018).

Os LGL citologicamente são identificados como células grandes mononucleares, com citoplasma basofílico e com presença de grânulos azurofílicos (Roccabianca *et al.*, 2006; Krick *et al.*, 2008; Sapierzyński *et al.*, 2015).

Na Figura 1 é possível observar um exemplo de uma imagem citológica de cada categoria de LGI em gatos.

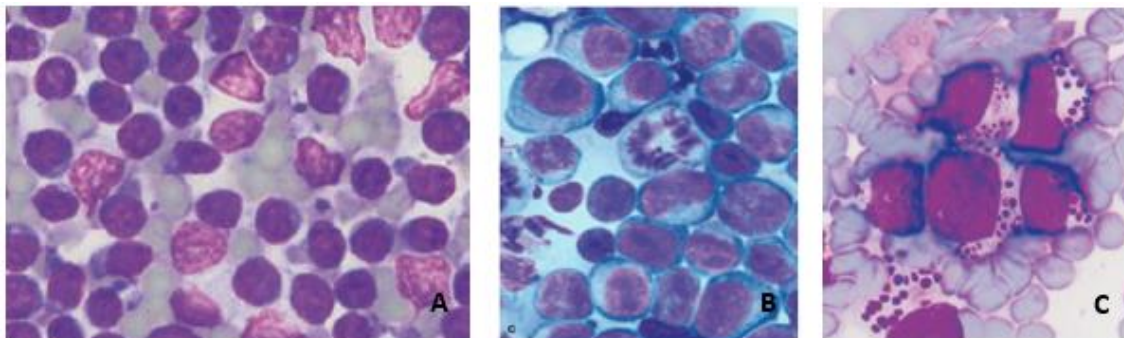


Figura 1 – **A.** Imagem citológica de uma amostra de linfonodo mesentérico de um gato com linfoma gastrointestinal de baixo grau. É possível observar predominância de linfócitos de pequena dimensão, não sendo possível distinguir de hiperplasia linfoide (Giemsa) (Adaptado de Barrs & Beatty, 2012b). **B.** Imagem citológica de uma amostra de efusão abdominal de um gato. É possível observar a presença de células linfoides imaturas de média e grande dimensão e de uma célula em mitose (Diff Quik) (Adaptado de Barrs & Beatty, 2012b). **C.** Imagem citológica de uma amostra de uma massa abdominal de um gato. É possível observar a presença de linfócitos neoplásicos com grânulos difusos pelo citoplasma – Linfoma de linfócitos grandes granulares (Giemsa) (Adaptado de Sapierzyński *et al.*, 2015).

A avaliação histopatológica de biópsias intestinais é necessária para o diagnóstico de LGAL e de outras categorias de LGI, quando a avaliação citológica não permite obter um diagnóstico definitivo (Evans *et al.*, 2006; Lingard *et al.*, 2009; Briscoe *et al.*, 2011).

O diagnóstico histopatológico de LGAL pode não ser direto ao contrário das outras categorias de LGI, pois os infiltrados de linfócitos neoplásicos são muitas vezes morfologicamente indistinguíveis daqueles presentes no TGI de gatos com IBD (principalmente com ELP) (Kiupel *et al.*, 2011). Um estudo que avaliou as características histopatológicas de gatos com LGAL e com ELP relatou que não houve consenso em 17% dos casos em relação à diferenciação entre ELP moderada a grave e LGAL, exigindo a avaliação de um terceiro patologista de forma a obter um diagnóstico de consenso (Briscoe *et al.*, 2011).

Os critérios histopatológicos que permitem distinguir LGAL de ELP são: epiteliotropismo, envolvimento de camadas intestinais mais profundas, infiltração da lâmina própria mais grave e alterações graves na arquitetura das vilosidades e criptas intestinais. Nos casos de IBD também são observadas mais células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos e/ou macrófagos (Briscoe *et al.*, 2011).

É importante referir que o epiteliotropismo, caracterizado pelo aumento do número de linfócitos intraepiteliais, é uma característica tanto do LGAL como da ELP (Waly *et al.*, 2005; Briscoe *et al.*, 2011; Kiupel *et al.*, 2011).

No entanto, padrões específicos de epiteliotropismo, tais como aglomerados de 5 ou mais linfócitos intraepiteliais ou aglomerados de 5 ou mais células epiteliais adjacentes envolvidas por linfócitos, no epitélio das vilosidades e criptas são altamente específicos para LGAL (Kiupel *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012).

Existe uma grande controvérsia sobre se as biopsias intestinais devem ser obtidas por endoscopia, laparoscopia ou laparotomia (Gieger, 2011). A Tabela 14 apresenta as principais diferenças entre os métodos referidos anteriormente.

Tabela 14 – Comparação entre os diversos métodos de obtenção de biopsias gastrointestinais (Adaptado de Barrs & Beatty, 2012b).

Características	Biopsias de Espessura Total		Biopsias de Espessura Parcial
	Laparotomia	Laparoscopia	Endoscopia
Camadas do TGI	Mucosa, submucosa, muscular e serosa		Mucosa e submucosa
Avaliação de órgãos	Inspeção visual da superfície serosa do TGI e de outros órgãos		Inspeção visual apenas da superfície mucosa do TGI
Grau de invasão	Alto	Intermédio	Baixo
Regiões do TGI	Todas	Todas	Estômago e duodeno (gastroduodenoscopia) Cólon e íleo (ileocolonosopia)
Competências do Operador	Treinamento avançado não necessário	Treinamento avançado necessário	Treinamento avançado necessário para obter amostras de boa qualidade
Competências do Patologista e Interpretação	São mais propensas a serem orientadas no plano correto, auxiliando assim a interpretação. Menos sujeitas a artefactos.		Biopsias de baixa qualidade dificultam a interpretação, sendo necessário um maior nível de conhecimento do patologista

TGI – Trato Gastrointestinal.

Em 2006, Evans e colegas, tiveram como objetivo avaliar a precisão das amostras obtidas por endoscopia no diagnóstico de LGI. Concluindo que estas amostras são adequadas para o diagnóstico de linfoma gástrico, mas não são adequadas para diagnosticar LGAL do intestino delgado nem para diferenciar esta neoplasia de IBD. Nestes casos para um diagnóstico definitivo é preferível amostras de espessura total que podem ser obtidas por laparotomia ou laparoscopia (Evans *et al.*, 2006).

5.3.4 Imunohistoquímica

A imunohistoquímica é utilizada clinicamente para imunofenotipar as células com anticorpos marcados contra proteínas específicas da superfície celular, de forma a avaliar a uniformidade fenotípica de um infiltrado neoplásico (Waly *et al.*, 2005; Briscoe *et al.*, 2011; Kiupel *et al.*, 2011). Este exame pode auxiliar na diferenciação de LGAL e IBD, principalmente ELP. O diagnóstico de LGAL é obtido quando está presente uma população linfocítica monomórfica, enquanto que o diagnóstico de inflamação é obtido quando está presente uma população linfocítica mista (Waly *et al.*, 2005).

Um estudo que utilizou 32 amostras de gatos com diagnóstico histopatológico de LGL ou linfoma multicêntrico que invadiu também o TGI, demonstrou que 5 desses casos foram reclassificados como enteropatia inflamatória após realização de imunofenotipagem. Este estudo concluiu que a imunohistoquímica é um complemento útil à histopatologia na classificação e diagnóstico de LGL em gatos e pode ajudar na distinção entre esta neoplasia e inflamação intestinal grave (Waly *et al.*, 2005).

Existem vários anticorpos que podem ser utilizados, no entanto, os mais comuns são o anti-CD3 para a deteção de linfócitos T e o anti-CD79a, anti-BLA36 e anti-CD20 para a deteção de linfócitos B (Waly *et al.*, 2005; Pohlman *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2010; Kiupel *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012; Felisberto *et al.*, 2017; Tidd *et al.*, 2019). Recentemente, um estudo avaliou a eficácia do anticorpo anti-Pax5 na deteção de linfócitos B. Concluindo, que este anticorpo é um excelente marcador de linfócitos B, uma vez que marcou 82.6% dos linfomas de células B e não marcou nenhum linfoma de células T (Felisberto *et al.*, 2017).

Em casos de LGL duvidosos para além do anticorpo anti-CD3 também pode ser utilizado o anti-CD8, que deteta linfócitos T citotóxicos e algumas células NK (Roccabianca *et al.*, 2006). Pode-se ainda tentar detetar uma proteína granular citotóxica, a granzima B, que só está presente nesta categoria de LGL (Moore *et al.*, 2012).

5.3.5 Teste de Clonalidade

O teste de clonalidade pode ser utilizado para diferenciar proliferações linfocíticas neoplásicas de reativas, por exemplo para diferenciar LGL de IBD, quando exames como a citologia, a histopatologia e a imunohistoquímica foram inconclusivos (Moore *et al.*, 2005; Kiupel *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2012; Paulin *et al.*, 2018).

A determinação da clonalidade de células T ou B é geralmente realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR do inglês *Polymerase Chain Reaction*), sendo referida como PCR para deteção do rearranjo dos recetores antigénicos (PARR, do inglês *PCR for antigen receptor rearrangements*) (Moore *et al.*, 2005; Burkhard & Bienzle, 2015). A clonalidade das células T pode ser determinada através da avaliação do rearranjo dos genes que codificam os recetores de células T e a clonalidade das células B através da avaliação do rearranjo dos genes que codificam os recetores da cadeia pesada da imunoglobulina (Moore *et al.*, 2005; Werner *et al.*, 2005; Hammer *et al.*, 2017). A deteção de uma população clonal ou oligoclonal é indicativo de neoplasia, enquanto que a deteção de uma população policlonal é indicativo de inflamação (Moore *et al.*, 2005).

O PARR é menos sensível em gatos do que em cães. Nos gatos, os protocolos disponíveis detetam 60-65% das amostras de linfócitos neoplásicos (Moore *et al.*, 2005; Burkhard & Bienzle, 2015). Embora um resultado positivo seja diagnóstico de suporte para linfoma, um resultado negativo não exclui esta neoplasia. Desta forma, este exame deve ser utilizado como um complemento, devendo ser realizado posteriormente à citologia/histopatologia e à imunohistoquímica (Moore *et al.*, 2005; Kiupel *et al.*, 2011; Sabattini *et al.*, 2016).

5.4 Estadiamento

Após o estabelecimento de um diagnóstico definitivo é importante avaliar a extensão da doença. Deve-se realizar PAAF ou biopsia de medula óssea, radiografias torácicas e ecografia abdominal. Caso não tenha sido realizado durante a investigação diagnóstica deve-se realizar PAAF ecoguiada de órgãos, nomeadamente do fígado e do baço, e de linfonodos mesentéricos para avaliar o envolvimento dos mesmos (Vail, 2011). A Tabela 15 apresenta um sistema de estadiamento para linfoma em gatos.

Tabela 15 – Sistema de estadiamento para linfoma em gatos (Adaptado de Vail, 2006).

Estadio 1
○ Uma única neoplasia (extranodal) ou uma única área anatómica (nodal) ○ Inclui neoplasias primárias intratorácicas
Estadio 2
○ Uma única neoplasia (extranodal) com envolvimento do linfonodo regional ○ Duas ou mais áreas anatómicas do mesmo lado do diafragma ○ Duas neoplasias (extranodais) com ou sem envolvimento do linfonodo regional do mesmo lado do diafragma ○ Neoplasia primária do trato gastrointestinal, normalmente na área ileocecal, com envolvimento dos linfonodos mesentéricos
Estadio 3
○ Duas neoplasias (extranodais) em locais opostos do diafragma ○ Duas ou mais áreas anatómicas acima e abaixo do diafragma ○ Todas as doenças extensas intra-abdominais primárias ○ Todas as neoplasias epidurais ou paravertebrais, independentemente da outra área ou áreas anatómicas
Estadio 4
○ Estádios 1 a 3 com envolvimento do fígado e/ou baço
Estadio 5
○ Estádios 1 a 4 com envolvimento inicial do sistema nervoso central e/ou da medula óssea

No entanto, o estadiamento em gatos com LGI raramente contribui com informações prognósticas ou altera decisões de tratamento, pois a doença já é generalizada e é necessária terapia sistémica (Vail & Pinkerton, 2019).

5.5 Tratamento

5.5.1 Quimioterapia

A quimioterapia sistémica geralmente é considerada o tratamento mais eficaz para o LGI (Richter, 2003; Paulin *et al.*, 2018). A escolha do protocolo de quimioterapia depende da categoria de linfoma presente e de fatores associados ao doente e ao tutor (Gieger, 2011).

5.5.1.1 Protocolos de Quimioterapia para Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau

Nos casos de LGAL são utilizados protocolos de quimioterapia menos intensivos e agressivos, sendo o protocolo mais comumente utilizado a administração de Prednisolona e Clorambucilo. Vários estudos demonstraram que a utilização deste protocolo permite obter taxas de resposta que variam entre 56-96% (Kiselow *et al.*, 2008; Lingard *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2010; Pope *et al.*, 2015). A Tabela 16 apresenta os resultados relativamente às taxas de remissão completa (TRC), aos tempos medianos de remissão (TMR) e sobrevida (TMS) e as doses utilizadas em diversos estudos.

Tabela 16 – Protocolos de Quimioterapia para Gatos com Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau, com os respetivos dados referentes as taxas de remissão e tempos medianos de remissão e sobrevida (Adaptado de Barrs & Beatty, 2012b).

Estudo	Nº	TRC	TMR (dias)	TMS (dias)	Prednisolona	Clorambucilo
Fondacaro <i>et al.</i> , 1999	29	69%	615	510	10 mg/gato PO SID	15 mg/m ² PO SID durante 4 dias a cada 3 semanas
Kiselow <i>et al.</i> , 2008	41	56%	897	704	5 mg/gato PO BID/SID ou 10 mg/gato PO SID	2 mg/gato PO EOD ou a cada 3 dias
Lingard <i>et al.</i> , 2009	12	76%	567	447	3 mg/kg PO SID, reduzindo posteriormente para 1-2 mg/kg PO SID/EOD	15 mg/m ² PO SID durante 4 dias a cada 3 semanas
Stein <i>et al.</i> , 2010	28	96%	786	-	1-2 mg/kg PO SID, reduzindo posteriormente para 1 mg/kg PO EOD	20 mg/m ² PO cada 2 semanas

Nº-Número de gatos; TRC-Taxa de Remissão Completa; TMR-Tempo Mediano de Remissão; TMS-Tempo Mediano de Sobrevida; PO-Por via oral, da locução latina *per os*; SID-Uma vez ao dia, da locução latina *semel in die*; BID-Duas vezes ao dia, da locução latina *bis in die*; EOD-Dia sim dia não, do inglês *every other day*.

Reações adversas a este protocolo de quimioterapia não são comuns, no entanto, podem surgir sinais clínicos gastrointestinais ligeiros, tais como vómitos e/ou diarreia (Lingard *et al.*, 2009). Também foi demonstrado que animais a realizarem este protocolo podem desenvolver neutropenia e/ou trombocitopenia (Lingard *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2010). Desta forma, é importante realizar um hemograma antes do tratamento e uma semana após o mesmo para monitorizar o doente, até verificar que a dose utilizada é segura e eficaz para o mesmo. Posteriormente pode-se realizar o hemograma a cada 2 semanas, sempre antes do tratamento (Wilson, 2008).

A duração ideal da quimioterapia não foi determinada e como estes fármacos são bem tolerados pelos doentes o tratamento geralmente é mantido por alguns anos. No entanto, um estudo interrompeu o tratamento após um ano aos doentes que apresentaram resposta clínica. Este estudo concluiu que a reintrodução de um glucocorticoide e de Clorambucilo como terapia de resgate é tão eficaz como a administração continuada destes fármacos (Pope *et al.*, 2015).

Outros protocolos de resgate que podem ser utilizados são a administração de um glucocorticoide e de Ciclofosfamida ou Lomustina e ainda um protocolo que utiliza Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona (COP) (Stein *et al.*, 2010; Pope *et al.*, 2015).

5.1.1.2. Protocolos de Quimioterapia para Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio ou Alto Grau

Nos casos de IGAL ou HGAL são utilizados protocolos de quimioterapia mais agressivos, tais como: protocolo COP e um protocolo que utiliza Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona (CHOP) (Wilson, 2008). A Tabela 17 e 18 apresentam um exemplo de um protocolo baseado em COP e CHOP, respetivamente.

Tabela 17-Protocolo de Quimioterapia COP para gatos com linfoma (Adaptado de Vail & Pinkerton, 2019).

Fármaco/ Dosagem/ Via de Administração	Frequência
Ciclofosfamida (250 – 300 mg/m², PO)	Administrada a cada 3 semanas no dia seguinte à vincristina. A dose da ciclofosfamida pode ainda ser dividida por 3 dias consecutivos.
Vincristina (0.7 mg/m², IV)	Administrada semanalmente nas primeiras 4 semanas e depois a cada 3 semanas nos dias anteriores à ciclofosfamida. Pode ser descontinuada após um ano se o doente estiver em remissão.
Prednisolona (1 – 2 mg/kg, PO)	Administrada todos os dias durante 1 ano.

PO – Por via oral, da locução latina *per os*; IV – Intravenosa.

Tabela 18-Protocolo de Quimioterapia CHOP para gatos com linfoma (Adaptado de Vail & Pinkerton, 2019).

Semana de tratamento	Fármaco/ Dosagem/ Via de Administração	Semana de Tratamento	Fármaco/ Dosagem/ Via de Administração
1	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV) L-asparaginase (400 UI/kg, SC) Prednisolona (2.0 mg/kg, PO)	11	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV)
2	Ciclofosfamida (200 mg/m ² , PO) Prednisolona (2.0 mg/kg, PO)	13	Ciclofosfamida (200 mg/m ² , PO)
3	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV) Prednisolona (1.0 mg/kg, PO)	15	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV)
4	Doxorrubicina (25 mg/m ² , IV) Prednisolona (1.0 mg/kg, PO ^a)	17	Doxorrubicina (25 mg/m ² , IV)
6	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV)	19	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV)
7	Ciclofosfamida (200 mg/m ² , PO)	21	Ciclofosfamida (200 mg/m ² , PO)
8	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV)	23	Vincristina (0.5 – 0.7 mg/m ² , IV)
9^b	Doxorrubicina (25 mg/m ² , IV)	25^c	Doxorrubicina (25 mg/m ² , IV)

^a Prednisolona é continuada a 1 mg/kg PO EOD a partir deste ponto.
^b Se o doente estiver em remissão completa na semana 9, continua-se o protocolo.
^c Se o doente estiver em remissão completa na semana 25, a terapia é interrompida após a doxorubicina, e o doente é monitorizado mensalmente.
 PO – Por via oral, da locução latina *per os*; IV – Intravenosa; SC – Subcutânea; EOD – Dia sim dia não, do inglês *every other day*.

Existem poucas informações precisas relativamente às TRC e aos TMR e TMS destes protocolos, pois em muitos estudos todas as formas de linfoma foram incluídas (Vail *et al.*, 1998; Malik *et al.*, 2001; Milner *et al.*, 2005).

Relativamente aos protocolos baseados em COP alguns estudos descrevem TRC de 32-63.6%, TMR de 213 dias e TMS de 50-191 dias (Mahony *et al.*, 1995; Teske *et al.*, 2002; Waite *et al.*, 2013). Num estudo o protocolo COP foi administrado intraperitonealmente a 26 gatos com linfoma. Este estudo concluiu que esta via de administração é segura e eficaz. Os doentes apresentaram uma TRC de 76.9%, um TMR de 421 dias e um TMS de 388 dias. No entanto, neste estudo apenas 3 casos de LGI foram incluídos (Teske *et al.*, 2014). Em relação aos protocolos baseados em CHOP estão descritas TRC de 38-74%, TMR de 264-394 dias e TMS de 62-242 dias (Hadden *et al.*, 2008; Simon *et al.*, 2008; Collette *et al.*, 2016; Limmer *et al.*, 2016).

Reações adversas a estes protocolos de quimioterapia não são frequentes, no entanto, estão descritas reações gastrointestinais (vómitos e/ou diarreia) e hematológicas (neutropenia e/ou trombocitopenia) (Mahony *et al.*, 1995; Hadden *et al.*, 2008; Simon *et al.*, 2008; Limmer *et al.*, 2016). Um dos fármacos responsáveis por estas reações adversas é a Vincristina. Krick e colegas, concluíram que o fármaco anteriormente referido pode ser substituído pela Vinblastina, uma vez que os doentes apresentaram taxas de resposta semelhantes e menos reações adversas gastrointestinais (Krick *et al.*, 2013). Recentemente um estudo relatou outro possível efeito adverso que é a perfuração gastrointestinal. Neste estudo 17% dos gatos que estavam a realizar quimioterapia com estes protocolos desenvolveram perfuração gastrointestinal. O tempo mediano entre o início da quimioterapia e a perfuração foi de 57.5 dias (Crouse *et al.*, 2018).

Doentes a realizarem estes protocolos de quimioterapia devem efetuar um hemograma antes de cada tratamento. Se os neutrófilos estiverem inferiores a 1500 células/ μ l deve-se aguardar 5-7 dias e repetir o hemograma. Se os valores estiverem normais então pode-se administrar o fármaco. Em gatos a realizar protocolos baseados em CHOP é importante também monitorizar a função renal antes de cada tratamento devido a toxicidade renal da Doxorrubicina (Vail & Pinkerton, 2019).

Dois estudos avaliaram a perceção dos tutores relativamente à qualidade de vida dos seus animais durante a quimioterapia. Ambos os estudos concluíram que estes protocolos são vistos pelos tutores como bem tolerados pelos seus animais e 75-83% dos mesmos ficaram satisfeitos por terem iniciado o tratamento (Tzannes *et al.*, 2008; Thornton *et al.*, 2018).

Em 2017, Rau e Burgess, avaliaram a eficácia do tratamento com Lomustina em gatos com IGAL e HGAL. Trinta e dois gatos realizaram Lomustina na dose de 30-60 mg/m², 28 realizaram Prednisolona ou Prednisola na dose 2 mg/kg por via oral (PO, da locução latina *per os*) uma vez ao dia (SID, da locução latina *semel in die*) e 14 realizaram ainda um tratamento único com L-asparaginase na dose 10.000 UI/m² por via subcutânea (SC). Este estudo obteve uma taxa de resposta de 50% e um TMS de 108 dias. A única reação adversa observada foi neutropenia que ocorreu em 52% dos casos. No entanto, nenhum desses episódios resultou em hospitalização ou sepsis (Rau & Burgess, 2017).

Relativamente à terapia de resgate para IGAL ou HGAL foram descritos protocolos com um único fármaco, como por exemplo Lomustina e Doxorrubicina e protocolos com uma combinação de vários fármacos, como por exemplo Dexametasona, Melfalano, Dactinomicina e Citarabina (DMAC), Mecloretamina, Vincristina, Melfalano e Prednisolona (MOMP) e Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisolona (MOPP). A taxa de resposta a estes protocolos de resgate varia de 22-70.3%, o TMR de 62-166 dias e a sobrevida livre de progressão (SLP) de 14-22 dias (Oberthaler *et al.*, 2009; Dutelle *et al.*, 2012; Elliott & Finotello, 2018; Martin & Price, 2018; MaloneyHuss *et al.*, 2020).

5.1.1.3 Protocolos de Quimioterapia para Linfoma de Linfócitos Grandes Granulares

Os protocolos de quimioterapia mais comumente utilizados são os seguintes: COP e CHOP. No entanto, esta categoria de LGI é a que apresenta pior prognóstico estando descritas taxas de resposta de 30-35.4% e TMS de 20-21 dias (Krick *et al.*, 2008; Finotello *et al.*, 2018). Contudo, num estudo recente gatos tratados com um protocolo baseado em CHOP ou em Lomustina apresentaram TMS mais longos do que os descritos anteriormente (60 dias e 90 dias, respetivamente) (Finotello *et al.*, 2018)

5.5.2 Cirurgia

Gatos com LGAL apresentam frequentemente lesões difusas e a cirurgia raramente é indicada como uma opção de tratamento (Paulin *et al.*, 2018). Desta forma, a cirurgia é principalmente realizada em gatos com IGAL ou HGAL que apresentam lesões discretas, perfuração ou obstrução intestinal (Gouldin *et al.*, 2017; Vail & Pinkerton, 2019).

Num estudo 20 gatos com IGAL ou HGAL realizaram ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia baseada num protocolo CHOP. Este estudo concluiu que os doentes que realizaram cirurgia e posteriormente quimioterapia adjuvante obtiveram TMS mais duráveis (417 dias) (Gouldin *et al.*, 2017).

Outro estudo mais recente com 40 gatos avaliou não só a resposta dos doentes à ressecção cirúrgica, mas também a resposta pós-operatória. Noventa por cento dos gatos sobreviveram até ao momento da alta hospitalar e 78% sobreviveram até ao momento da remoção dos pontos. O TMS geral foi de 96 dias e o TMS dos doentes que sobreviveram até à remoção dos pontos foi de 185 dias. Este estudo concluiu ainda que os gatos que realizaram quimioterapia adjuvante não obtiveram TMS mais longos, no entanto, o número de doentes que realizou quimioterapia foi relativamente baixo (Tidd *et al.*, 2019).

5.5.3 Radioterapia

A utilização de radioterapia em gatos com LGI ainda não está muito descrita e geralmente só é utilizada como terapia adjuvante ou como terapia de resgate (Williams *et al.*, 2010; Parshley *et al.*, 2011).

Num estudo 8 gatos com LGI ou linfoma multicêntrico confinado à cavidade abdominal foram tratados durante 6 semanas com um protocolo de quimioterapia baseado em CHOP e posteriormente durante 2 semanas com radioterapia abdominal, que consistiu em 10 frações diárias de 1.5 Gy. Alguns gatos apresentaram reações adversas gastrointestinais e hematológicas, mas no geral o tratamento foi bem tolerado e 5 gatos permaneceram em remissão pelo menos durante 266 dias após o início do tratamento (Williams *et al.*, 2010).

Noutro estudo 11 gatos com LGI recidivante ou resistente à quimioterapia realizaram como terapia de resgate radioterapia abdominal, que consistiu em duas frações de 8 Gy ao longo de 2 dias. A resposta à radioterapia foi de 90% e o TMS após a radioterapia foi de 214 dias. Não foram observados efeitos adversos com exceção de um gato que apresentou perda de apetite. Este estudo concluiu que a radioterapia é bem tolerada pelos gatos e que pode contribuir para a obtenção de uma resposta clínica e de um TMS mais durável (Parshley *et al.*, 2011).

5.5.4 Terapia de Suporte

Para a estabilização de gatos com LGI pode ser necessário a realização de protocolos de fluidoterapia e a administração de produtos sanguíneos, antibióticos e/ou antieméticos (Barrs & Beatty, 2012b).

Muitos doentes com esta neoplasia apresentam hiporexia ou anorexia e nestes casos devem ser administrados fármacos que estimulem o apetite (por exemplo, Mirtazapina). Caso a anorexia persista pode ser colocado ainda um tubo esofágico. Quando existe suspeita ou é identificada ulceração gastrointestinal deve-se iniciar tratamento com inibidores da bomba de prótons (por exemplo, Omeprazol) ou antagonistas H₂ (por exemplo, Ranitidina ou Famotidina) e protetores da mucosa gastrointestinal (por exemplo, Sucralfato) (Barrs & Beatty, 2012b).

Em relação à nutrição a dieta deve apresentar uma nova fonte de proteína ou então proteína hidrolisada. Os carboidratos presentes na mesma também devem ser altamente digeríveis. Embora não haja evidências da eficácia também se podem administrar prebióticos e probióticos (Guilford *et al.*, 2001; Barrs & Beatty, 2012b).

Quando presente deficiência em folato deve ser realizada suplementação oral com ácido fólico e quando presente deficiência em cobalamina deve ser realizada suplementação parenteral da mesma (por exemplo: 250 µg SC uma vez por semana durante 4 semanas) (Ruauux *et al.*, 2005; Barrs & Beatty, 2012b).

5.6 Prognóstico

Vários estudos têm investigado os fatores de prognóstico para gatos com linfoma. Os fatores de prognóstico positivos descritos são: localização anatômica (por exemplo, linfoma nasal), estadio inicial de doença (estadio I), grau histopatológico baixo e resposta ao tratamento (Vail *et al.*, 1998; Fondacaro *et al.*, 1999; Teske *et al.*, 2002; Simon *et al.*, 2008; Waite *et al.*, 2013; Collette *et al.*, 2016). Os fatores de prognóstico negativos descritos são: localização anatômica (por exemplo, LGI), presença de sinais clínicos (subestadio b) e baixa condição corporal no momento do diagnóstico, presença de infeção por FeLV, grau histopatológico intermédio a alto, aumento da concentração sérica de lactato desidrogenase (LDH) antes do início do tratamento e perda de peso nos primeiros 2 meses de tratamento (Vail *et al.*, 1998; Fondacaro *et al.*, 1999; Kristal *et al.*, 2001; Hadden *et al.*, 2008; Simon *et al.*, 2008; Krick *et al.*, 2011; Krick *et al.*, 2013; Collette *et al.*, 2016).

Por fim, um estudo avaliou se o imunofenótipo seria um fator de prognóstico e concluiu que não havia diferença estatisticamente significativa no TMS e na SLP entre os doentes com linfoma de células T e B (Patterson-Kane *et al.*, 2004).

III. Materiais e Métodos

Nesta dissertação de mestrado estão descritos quatro casos clínicos de gatos diagnosticados com linfoma intestinal. Estes casos foram acompanhados no decorrer do meu estágio curricular no Hospital Veterinário das Laranjeiras e a sua escolha deve-se ao meu interesse pela área de Oncologia.

As informações relativas aos casos mencionados, foram recolhidas durante o período do estágio curricular, através das consultas por mim assistidas e pelos registos do Hospital.

IV. Casos Clínicos

1. Caso Clínico 1

Apresentou-se à consulta um gato, castrado, DPC, com 3 anos de idade, devido a anorexia, poliúria e polidipsia. O doente era habitualmente alimentado com ração seca e era exclusivamente *indoor*, sem outros coabitantes. Os protocolos de vacinação e desparasitação interna encontravam-se atualizados.

Ao exame físico apresentava desidratação de 5% e membranas mucosas pálidas, sem outras alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas, o hemograma apresentava leucocitose de $24.87 \times 10^3/\mu\text{L}$ (intervalo de referência (IR): $5.5\text{--}19.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) por linfocitose de $9.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $1.5\text{--}7 \times 10^3/\mu\text{L}$) e neutrofilia de $14.08 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $2.5\text{--}14 \times 10^3/\mu\text{L}$), não tendo sido realizado esfregaço sanguíneo. As bioquímicas apresentavam apenas azotemia, sendo o valor de creatinina 3.7 mg/dL (IR: 0.3-2.1 mg/dL) e de ureia 64 mg/dL (IR: 10-30 mg/dL) (Anexo 1 e 4, Coluna 3).

O doente ficou hospitalizado para realização de fluidoterapia e mais exames complementares de diagnóstico. Na ecografia abdominal foi possível observar as seguintes alterações: rins com hiperecogenicidade da cortical; baço com aspeto marmoreado generalizado; linfonodo esplénico aumentado; fígado com ligeiro aspeto marmoreado; estômago com conteúdo e gás; jejuno, íleo e cólon com muito gás. Na urianálise foi possível verificar que a urina estava incolor e límpida, com pH de 7.0 (IR: 5.0-7.0) e densidade urinária de 1014 (IR: 1012-1050). Verificou-se ainda a presença de proteinúria, hematúria e lipúria. A urocultura foi negativa e o rácio proteína/creatinina foi de 2.67 mg/dL (IR: < 0.2 não proteinúrico, 0.2-0.4 proteinúria *border-line*, > 0.4 proteinúria significativa).

Durante o período de hospitalização repetiu-se a bioquímica creatinina que estava a 1.9 mg/dL (IR: 0.9-1.9 mg/dL) e realizou-se um hemograma de controlo, onde foi possível verificar que o doente piorou da leucocitose por linfocitose e neutrofilia. Para além das alterações referidas anteriormente, apresentava ainda monocitose ligeira e policitémia (Anexo 1, Coluna 4). No esfregaço sanguíneo foi possível observar a presença de linfócitos de pequenas e médias dimensões de citoplasma claro, com agregados cromáticos e nucléolos evidentes, e raras células blásticas. Observou-se também a presença de agregados plaquetários. Por fim, realizou-se ainda PAAF de medula óssea para posterior avaliação citológica. O resultado da citologia da medula óssea foi inconclusivo devido à fraca celularidade da amostra, tendo sido observados apenas raros precursores das linhagens hematológicas e gordura livre.

O doente realizou a seguinte medicação durante o período de hospitalização: Buprenorfina 0.02 mg/kg intravenosa (IV) três vezes ao dia (TID, da locução latina *ter in die*), Omeprazol 1 mg/kg IV duas vezes ao dia (BID, da locução latina *bis in die*), Maropitan 1 mg/kg SC SID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 8.75 mg/kg IV TID, Mirtazapina 1.9 mg/gato PO dia sim dia não (EOD, do inglês *every other day*) e Benazepril 0.5 mg/kg PO SID.

Após 5 dias de hospitalização realizou-se laparotomia exploratória e biopsia dos rins, do baço e dos linfonodos mesentéricos e pancreáticos. Efetuou-se ainda PAAF de medula óssea para nova avaliação citológica e PCR de FeLV. O resultado da histopatologia relativamente aos rins e ao baço, indicou glomerulonefrite intersticial crónica e esplenite, respetivamente. Em relação aos linfonodos mesentéricos e pancreáticos foi observada distorção da arquitetura e repleção dos seios medulares e subcapsulares por uma população neoplásica de linfócitos pequenos a médios, indicando assim linfoma de células pequenas (Anexo 6). Na avaliação citológica da amostra de medula óssea não foram observadas quaisquer formas bacterianas, fúngicas ou parasitárias, nem células anormais. Foi observado apenas a presença de precursores das linhagens hematológicas com adequado rácio de proliferação:maturação, sem alterações morfológicas. O resultado do PCR de FeLV foi positivo em estado abortivo/recessivo.

Após o resultado da histopatologia decidiu-se realizar imunohistoquímica anti-CD3 e anti-CD20, onde o resultado da mesma indicou linfoma de células pequenas de fenótipo T (Anexo 7).

Um dia após a cirurgia realizou-se novamente análises sanguíneas de controlo. No hemograma foi possível verificar que o doente apresentava uma melhoria da leucocitose por linfocitose e neutrofilia. Verificou-se ainda a presença de anemia ligeira microcítica normocrómica e trombocitopenia que não era real, uma vez que no esfregaço sanguíneo observaram-se abundantes agregados plaquetários (Anexo 1, Coluna 5). As bioquímicas não apresentavam alterações e a creatinina estava a 1.53 mg/dL (IR: 0.70-2.20 mg/dL) (Anexo 5, Coluna 3). No mesmo dia o doente teve alta hospitalar e foi prescrito Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 15 mg/kg PO BID, Prednisolona 2 mg/kg PO BID e Benazepril 0.5 mg/kg PO SID. Foi recomendado ainda a introdução de dieta comercial renal.

Dois dias após a alta hospitalar o doente apresentou-se à consulta para reavaliação, encontrando-se bem de estado geral. Ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo e a sutura estava a cicatrizar adequadamente. O hemograma de controlo apresentava uma melhoria da leucocitose por neutrofilia, no entanto, a anemia microcítica normocrómica tinha agravado. A trombocitopenia não era real, pois observaram-se agregados plaquetários no esfregaço sanguíneo (Anexo 1, Coluna 6). A bioquímica creatinina estava a 1.44 mg/dL (IR: 0.70-2.20 mg/dL). Iniciou-se a redução da dose de Prednisolona para 1.5 mg/kg PO BID e manteve-se a medicação descrita anteriormente.

Cinco dias após a alta hospitalar contactou-se a tutora para recolher informações sobre o doente, este encontrava-se bem de estado geral e reduziu-se novamente a dose de Prednisolona para 1 mg/kg PO BID.

Sete dias após a alta hospitalar o doente apresentou-se à consulta com hiporrexia, recusando-se a comer ração renal. Ao exame físico apresentava membranas mucosas pálidas, sem outras alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas, o hemograma apresentava uma melhoria da anemia microcítica normocrómica e mais uma vez a trombocitopenia não era real, uma vez que no esfregaço sanguíneo foram observados agregados plaquetários (Anexo 1, Coluna 7). As bioquímicas não apresentavam alterações e a creatinina estava a 1.9 mg/dL (IR: 0.3-2.1 mg/dL) (Anexo 4, Coluna 4). Em relação à medicação prescrita anteriormente, o doente apenas se encontrava a realizar Prednisolona. Foi prescrito Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD.

Aproximadamente 1 mês após a alta hospitalar o doente iniciou tratamento para o linfoma com Clorambucilo 20 mg/m² PO. Este apresentou-se à consulta a cada 15 dias para administração do fármaco referido anteriormente, realizando no total 5 administrações, e para análises sanguíneas de controlo. Nos hemogramas verificou-se inicialmente a presença de leucocitose por linfocitose ligeira e no final do tratamento não foram observadas alterações (Anexo 2). Nas bioquímicas verificou-se inicialmente aumento da ureia e no final do tratamento observou-se hiperalbuminemia e hipofosfatemia (Anexo 4, Coluna 5-7).

Vinte dias após a última administração de Clorambucilo o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. O hemograma de controlo apresentava leucocitose por linfocitose ligeira (Anexo 3, Coluna 3). Continuou-se a redução da dose de Prednisolona para 0.5 mg/kg PO BID.

Cerca de 1 mês e meio após a consulta anterior o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma apresentava anemia ligeira microcítica hipercrômica e trombocitopenia que não era real, pois foram observados agregados plaquetários no esfregaço sanguíneo (Anexo 3, Coluna 4). As bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 5, Coluna 4). Na ecografia abdominal de controlo foi possível observar as seguintes alterações: rins com hiperecogenicidade da cortical; cólon proximal com espessamento da parede de 0.36 cm e perda da diferenciação entre camadas; linfonodos mesentéricos hipoecogénicos, com cerca de 0.32-0.34 cm de diâmetro. Como o doente apresentava doença progressiva recomendou-se iniciar um protocolo de quimioterapia de resgate, no entanto, a tutora decidiu ponderar e marcar posteriormente nova consulta.

Quinze dias após a consulta anterior o doente iniciou quimioterapia com Ciclofosfamida 20 mg/m² PO 3 vezes por semana e Meloxicam 0.025 mg/kg PO SID. O plano era realizar este tratamento durante 3 meses seguidos, com pausa de 1 mês e retomando mais 3 meses. Durante os primeiros 3 meses foram realizados controlos analíticos, que não apresentavam quaisquer alterações (Anexo 3, Coluna 5-7; Anexo 5, Coluna 5).

Aproximadamente dois meses e meio após o início da quimioterapia o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e estava no mês de pausa do tratamento. Ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma apresentava leucocitose por linfocitose moderada e as bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 3, Coluna 8; Anexo 5, Coluna 6). Na ecografia abdominal foi possível observar as seguintes alterações: rins com hiperecogenicidade da cortical; colón com muito gás; linfonodos mesentéricos hipoecogénicos, com cerca de 0.33-0.34 cm de diâmetro. Tendo em conta que o doente apresentava a doença estável, decidiu-se continuar o plano de tratamento descrito anteriormente.

O doente não voltou a apresentar-se para consulta durante o restante período do estágio curricular, no entanto, após contacto com o Médico Veterinário responsável obteve-se a informação de que o doente ainda se encontrava vivo (aproximadamente 510 dias após o diagnóstico) no momento da elaboração da presente dissertação.

2. Caso Clínico 2

Apresentou-se à consulta uma gata, esterilizada, DPC, com 7 anos de idade, devido a anorexia, diarreia e perda de peso. A doente tinha sido adotada há 4 anos e coabitava com mais 7 gatos. A sua alimentação consistia em ração seca e húmida. Apresentava um histórico de desenvolver infeções urinárias e era FIV positiva e FeLV negativa.

Ao exame físico apresentava desconforto à palpação abdominal e zonas de alopecia na região da cabeça e do abdómen ventral, não havendo outras alterações dignas de registo. Posteriormente foram realizados diversos exames complementares de diagnóstico. O hemograma apresentava linfopenia de $0.89 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $1.5-7 \times 10^3/\mu\text{L}$) e trombocitopenia de $173 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $300-800 \times 10^3/\mu\text{L}$), que não foi confirmada por esfregaço sanguíneo (Anexo 8, Coluna 3). As análises bioquímicas apresentavam hipoproteinemia de 4.6 g/dL (IR: 5.4-8.2 g/dL), hipoalbuminemia de 1.6 g/dL (IR: 2.2-4.4 g/dL), hipocalcemia de 5.6 mg/dL (IR: 8.0-11.8 mg/dL), hipofosfatemia de 3.0 mg/dL (IR: 3.4-8.5 mg/dL), hiponatremia de 110 mmol/dL (IR: 142-164 mmol/dL) e hipocalemia de 2.7 mmol/dL (IR: 3.7-5.8 mmol/dL) (Anexo 10). Na ecografia abdominal foi possível observar a presença de uma massa localizada no íleo com cerca de 4 cm de diâmetro e linfadenomegalia mesentérica. Por fim, realizou-se ainda cultura fúngica de pêlos que se ficou a aguardar pelo resultado.

O tutor foi informado da necessidade de hospitalizar a doente para estabilização hemodinâmica e posterior realização de laparotomia exploratória para exérese da massa intestinal. No entanto, o mesmo recusou e foi prescrito Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD e um probiótico (Fortiflora®) PO SID. Recomendou-se ainda a introdução de uma dieta comercial gastrointestinal.

Após 5 dias a doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se mais estável e tinha aumentado a condição corporal em 200g. O hemograma de controlo apresentava leucocitose por neutrofilia ligeira, anemia moderada normocrítica e trombocitopenia que não era real, uma vez que no esfregaço sanguíneo foi possível observar agregados plaquetários (Anexo 8, Coluna 4). O valor da albumina estava melhor, encontrando-se dentro do intervalo de referência. Recomendou-se novamente a realização de laparotomia exploratória e exérese da massa intestinal para posterior avaliação histopatológica e o tutor aceitou.

O resultado da histopatologia indicou que a parede intestinal se encontrava densamente infiltrada por uma população neoplásica de linfócitos médios a grandes, com núcleos irregulares e nucléolos múltiplos e evidentes. Apresentava ainda 17 mitoses por cada 10 campos. Esta população estava presente na camada mucosa, submucosa e muscular, dissociando os feixes de fibras, e também na camada serosa e na gordura mesentérica. A neoplasia não atingia os topos cirúrgicos. Deste modo, o diagnóstico foi de linfoma intestinal de células grandes (Anexo 13).

A doente ficou hospitalizada para observação pós-cirúrgica e durante esse período foram realizados diversos hemogramas de controlo, onde foi possível verificar uma melhoria da leucocitose por neutrofilia e da anemia normocítica normocrómica (Anexo 8, Coluna 5-7). Foi realizada ainda ecografia abdominal de controlo, onde foi possível observar diminuição do peristaltismo intestinal.

Durante o período da hospitalização foi administrada a seguinte medicação: Buprenorfina 0.03 mg/kg IV TID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 8.75 mg/kg IV TID, Metoclopramida 0.5 mg/kg IV BID, Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD, Cianocobalamina 0.02 mg/kg SC, Ferro 20 mg/gato intramuscular (IM) e Darbopoietina 0.5 µg/kg SC.

Após 6 dias de hospitalização a doente obteve alta e foi prescrito Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Metronidazol 25 mg/kg PO BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 15 mg/kg PO BID, Metoclopramida 0.5 mg/kg PO BID e ainda um probiótico (Fortiflora®) PO SID.

Dois dias após a alta hospitalar a doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se estável e ao exame físico foram detetadas lesões cutâneas em placa por todo o corpo, sem outras alterações dignas de registo. No hemograma de controlo foi possível verificar que a doente piorou da leucocitose por neutrofilia e da anemia normocítica normocrómica (Anexo 9, Coluna 3). Foi recomendada a limpeza das lesões com soro fisiológico e a colocação de uma pomada cicatrizante (Omnimatrix®) BID.

Posteriormente a doente apresentou-se à consulta várias vezes para realização de penso. A sutura começou a desenvolver secreções purulentas e foi realizada cultura bacteriológica com antibiograma. A cultura indicou infeção por *Escherichia coli* e prescreveu-se Marbofloxacin 2 mg/kg PO SID durante 16 dias. Recomendou-se ainda a colocação da pomada cicatrizante prescrita anteriormente (Omnimatrix®) BID.

Quinze dias após a alta hospitalar a doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se estável e com apetite apesar de caprichoso. Ao exame físico apresentava membranas mucosas pálidas e ligeiro desconforto à palpação abdominal, sem outras alterações dignas de registo. No hemograma de controlo foi possível verificar uma melhoria da anemia normocítica normocrómica, não havendo outras alterações (Anexo 9, Coluna 4). As análises bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 11, Coluna 3). Na ecografia abdominal foi possível observar linfadenomegalia mesentérica, hepática e esplénica. Foi administrado Cianocobalamina 0.02 mg/kg SC, Ferro 20 mg/gato IM e Darbopoietina 0.5 µg/kg SC e foi prescrito Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD e um complexo vitamínico e de ferro (WeHemo®).

Oito dias após a consulta anterior a doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se estável e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. O hemograma de controlo não apresentava quaisquer alterações (Anexo 9, Coluna 5). A cultura fúngica foi positiva para *Microsporum* spp. e iniciou-se tratamento com Itraconazol 5 mg/kg PO BID em semanas alternadas.

Posteriormente a doente apresentou-se à consulta a cada 15 dias para reavaliação e realização de análises bioquímicas de controlo, que nunca apresentaram quaisquer alterações (Anexo 11, Coluna 4; Anexo 12; Coluna 3-6). Inicialmente as lesões cutâneas pioraram e foi prescrito Eniconazol tópico BID durante 7 dias. Na última consulta de reavaliação realizou-se ainda nova cultura fúngica que foi negativa.

Cerca de 15 dias após a última reavaliação a doente apresentou-se à consulta com dilatação abdominal, vómitos e fezes moles. Ao exame físico detetou-se uma massa que ocupava toda a extensão do abdómen, não havendo outras alterações dignas de registo. Foram realizados diversos exames complementares de diagnóstico. O hemograma apresentava leucopenia por linfopenia moderada e trombocitopenia que não era real, pois observaram-se agregados plaquetários no esfregaço sanguíneo (Anexo 9, Coluna 6). O raio x torácico não apresentava alterações. Na ecografia abdominal foi possível observar a presença de uma massa que ocupava todo o abdómen médio e líquido livre em 3 quadrantes abdominal, efetuando-se posteriormente abdominocentese para recolha de líquido e estudo do mesmo. O líquido abdominal apresentava proteínas totais de 5.6 g/dL e densidade de 1036. A nível citológico foi possível observar uma grande quantidade de linfócitos, neutrófilos degenerados e raros macrófagos, no entanto, não foi possível obter mais informações pois a amostra foi analisada apenas no Hospital e não prosseguiu para um laboratório especializado.

Como a doente apresentava doença progressiva recomendou-se iniciar um protocolo de quimioterapia, no entanto, o tutor decidiu procurar uma segunda opinião. Foi administrado Maropitan 1 mg/kg SC e Buprenorfina 0.02 mg/kg SC.

A doente começou a ser seguida noutra centro de atendimento médico veterinário (CAMV), onde iniciou tratamento para o linfoma intestinal com protocolo CHOP de 25 semanas. Iniciou também suplementação de cobalamina. Na 6ª semana do protocolo a doente saiu de remissão e foi interrompido o tratamento. Posteriormente, iniciou quimioterapia de resgate com Lomustina. Cerca de 260 dias após o diagnóstico de linfoma intestinal a doente faleceu.

3. Caso Clínico 3

Apresentou-se à consulta um gato, castrado, DPC, com 13 anos de idade, devido a vômitos e prostração. O doente era habitualmente alimentado com ração seca e era *indoor* e *outdoor*, sem outros coabitantes. Os protocolos de vacinação e desparasitação interna e externa encontravam-se atualizados.

Ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo, com exceção na auscultação cardíaca onde foi possível a deteção de um ritmo de galope. Posteriormente foram realizados diversos exames complementares de diagnóstico. O hemograma apresentava leucopenia de $3.55 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $5.5\text{-}19.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) por linfopenia de $0.37 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $1.5\text{-}7 \times 10^3/\mu\text{L}$) e trombocitopenia de $243 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $300\text{-}800 \times 10^3/\mu\text{L}$), que não foi confirmada por esfregaço sanguíneo (Anexo 14, Coluna 3). As análises bioquímicas apresentavam hipofosfatemia de 1.9 mg/dL (IR: 3.4-8.5 mg/dL), hiperglicemia de 211 mg/dL (IR: 70-150 mg/dL) e hiponatremia de 133 mmol/dL (IR: 142-164 mmol/dL) (Anexo 16, Coluna 3). A tiroxina total (T4) encontrava-se normal (1.3 $\mu\text{g/dL}$; IR: 0.7-3.9 $\mu\text{g/dL}$). O raio x torácico não apresentava alterações. Na ecografia abdominal foi possível observar linfadenomegalia mesentérica. Na ecocardiografia foi possível observar a presença de cardiomiopatia hipertrófica sem dilatação atrial. Na urianálise foi possível verificar a presença de proteinúria e piúria e a urocultura foi negativa.

Prescreveu-se Buprenorfina 0.01 mg/kg sublingual (SL) TID e para abordagem ambulatoria Maropitant 1 mg/kg SC SID até cessão dos vômitos. Recomendou-se a realização de laparotomia exploratória para biopsia do íleo e dos linfonodos mesentéricos e ecocardiografia de controlo a cada 4 meses.

Após 3 dias o doente apresentou-se à consulta para realização de laparotomia exploratória com biopsia. Foi efetuado um hemograma de controlo que apresentava leucocitose por neutrofilia ligeira e trombocitopenia moderada que não era real, uma vez que no esfregaço sanguíneo foram observados agregados plaquetários (Anexo 14, Coluna 4). Recolheu-se ainda sangue para realização de PCR para FIV e FeLV, sendo que ambos os resultados foram negativos. Não houve quaisquer complicações cirúrgicas e no dia seguinte o doente encontrava-se estável, tendo tido alta hospitalar com Buprenorfina 0.01 mg/kg SL TID e Amoxicilina e ácido-clavulâncio 15 mg/kg PO BID.

O resultado da histopatologia relativamente ao estômago não indicou quaisquer alterações com significado patológico. Em relação ao íleo foi observada uma população neoplásica de linfócitos pequenos a médios, com epiteliotropismo evidente. Por fim, nos linfonodos mesentéricos foi observada desorganização arquitetural, causada pela infiltração de linfócitos pequenos a médios sem organização definida. Desta forma, o diagnóstico foi de linfoma intestinal de células pequenas (Anexo 18).

Cinco dias após a alta hospitalar o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral. Ao exame físico não foram detetadas alterações dignas de registo e a sutura estava a cicatrizar adequadamente. Foi prescrito Prednisolona 2 mg/kg PO SID.

Doze dias após a alta hospitalar o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não foram detetadas alterações dignas de registo. Iniciou-se a redução da dose de Prednisolona para 2 mg/kg PO EOD.

Aproximadamente 1 mês após a alta hospitalar o doente apresentou-se à consulta para iniciar o tratamento do linfoma intestinal com Clorambucilo 20 mg/m² PO. Reduziu-se ainda a dose de Prednisolona para 1 mg/kg PO EOD. Posteriormente, o doente apresentou-se à consulta a cada 15 dias para administração de Clorambucilo, realizando no total 6 administrações, e para análises sanguíneas de controlo. Nos hemogramas verificou-se inicialmente a presença de leucopenia por linfopenia ligeira e no final do tratamento não foram observadas alterações (Anexo 14, Coluna 5-9). Nas bioquímicas verificou-se no final do tratamento hipofosfatemia (Anexo 16, Coluna 4-5).

Quinze dias após a última administração de Clorambucilo o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma apresentava leucopenia por linfopenia ligeira e as bioquímicas apresentavam apenas hipofosfatemia (Anexo 15, Coluna 3; Anexo 16, Coluna 6). Nos exames imagiológicos de controlo, o raio x torácico e a ecografia abdominal não apresentavam alterações. Decidiu-se manter a dose de Prednisolona 0.5 mg/kg PO EOD mais 10 dias e reduzir posteriormente para 0.25 mg/kg PO EOD durante 20 dias.

Um mês após a consulta anterior o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma apresentava uma melhoria da leucopenia por linfopenia e as bioquímicas continuavam a apresentar apenas hipofosfatemia (Anexo 15, Coluna 4; Anexo 16, Coluna 7).

A ecografia abdominal de controlo não apresentava alterações. Continuou-se a reduzir a dose de Prednisolona para 0.25 mg/kg PO a cada 3 dias durante 20 dias.

Um mês após a consulta anterior o doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma mantinha a leucopenia por linfopenia ligeira e as bioquímicas apresentavam apenas hiperglicemia (Anexo 15, Coluna 4; Anexo 17, Coluna 3). Nos exames imagiológicos, o raio x torácico apresentava um aumento da radiopacidade do lobo pulmonar médio com aspeto nodular e na ecografia abdominal foi possível observar dois nódulos hiperecogénicos a nível do baço e linfadenomegalia mesentérica. Tendo em conta que o doente saiu de remissão, recomendou-se a realização de uma tomografia computadorizada (TC) para avaliação dos linfonodos mediastínicos e a realização de PAAF ou biopsia do baço e dos linfonodos mesentéricos, de forma avaliar a necessidade de iniciar um protocolo de quimioterapia de resgate. No entanto, a tutora não aceitou e ficou de marcar nova consulta de reavaliação.

O doente apresentou-se mais 6 vezes para consulta de reavaliação num espaço de 15 meses. Durante esse período encontrava-se bem de estado geral e não foram detetadas alterações dignas de registo nos exames físicos. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma mantinha a leucopenia por linfopenia ligeira e as bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 15, Coluna 6-9; Anexo 17, Coluna 4-6). As radiografias torácicas e as ecografias abdominais não apresentavam novas alterações para além das descritas anteriormente.

Dois meses após a última consulta de reavaliação o doente apresentou-se à consulta para realização de ecografia abdominal de controlo. Na ecografia abdominal foi possível observar que o baço mantinha os dois nódulos hiperecogénicos, que o intestino delgado apresentava algumas secções espessadas e que os linfonodos mesentéricos estavam aumentados e hipoecogénicos. A tutora continuava sem querer realizar procedimentos mais invasivos e recomendou-se marcar posteriormente nova consulta de reavaliação.

O doente não voltou a apresentar-se para consulta durante o restante período do estágio curricular, no entanto, após contacto com o Médico Veterinário responsável obteve-se a informação de que o doente faleceu aproximadamente 840 dias após o diagnóstico de linfoma intestinal.

4. Caso Clínico 4

Apresentou-se à consulta uma gata, esterilizada, DPC, com 11 anos de idade, devido a vômitos, diarreia crónica e perda de peso. A doente era habitualmente alimentada com ração seca gastrointestinal e era *indoor* e *outdoor*, coabitando com mais 1 gato. Os protocolos de vacinação e desparasitação interna e externa encontravam-se atualizados e era FIV e FeLV negativa. Já tinha sido seguida noutros CAMV e os tutores queriam uma terceira opinião.

Ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Foram realizados diversos exames complementares de diagnóstico. O hemograma apresentava apenas linfopenia de $1.16 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IR: $1.5-7 \times 10^3/\mu\text{L}$), não tendo sido realizado esfregaço sanguíneo (Anexo 19, Coluna 3). As análises bioquímicas apresentavam hipofosfatemia de 3.3 mg/dL (IR: 3.4-8.5 mg/dL), hiperglicemia de 167 mg/dL (IR: 70-150 mg/dL) e hiponatremia de 139 mmol/dL (IR: 142-164 mmol/dL) (Anexo 23, Coluna 3). Na ecografia abdominal foi possível observar as seguintes alterações: baço com um nódulo hiperecogénico com 0.2 cm de diâmetro; jejuno e íleo com secções espessadas e perda da diferenciação entre camadas; linfonodos mesentéricos aumentados. A urianálise não apresentava quaisquer alterações e a urocultura foi negativa. O rácio proteína/creatinina foi de 0.19 mg/dL (IR: < 0.2 não proteinúrico, 0.2-0.4 proteinúria *border-line*, > 0.4 proteinúria significativa).

Foi prescrito Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Maropitan 1 mg/kg PO SID, Metronidazol 25 mg/kg PO BID e um probiótico (Fortiflora®) PO SID. Aconselhou-se ainda a realização de laparotomia exploratória para biopsia do íleo e dos linfonodos mesentéricos.

Cerca de 1 mês e meio após a consulta anterior a doente apresentou-se à consulta devido a vômitos e diarreia. Ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo, mas tinha perdido condição corporal. Nas análises sanguíneas, o hemograma apresentava leucocitose por neutrofilia ligeira e as bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 19 e 23, Coluna 4). Na ecografia abdominal foi possível observar que o intestino delgado apresentava secções espessadas, com perda da diferenciação entre camadas e peristaltismo diminuído, o cólon apresentava um ligeiro espessamento e os linfonodos mesentéricos estavam aumentados. Recomendou-se novamente a realização de laparotomia exploratória com biopsia do íleo e dos linfonodos mesentéricos para posterior avaliação histopatológica e a tutora aceitou.

O resultado da histopatologia relativamente ao íleo indicou infiltração densa da parede intestinal por uma população neoplásica de linfócitos médios a grandes, com núcleo oval e nucléolos evidentes. Esta população estava presente na camada submucosa e mucosa do intestino e apresentava elevado epiteliotropismo. Em relação ao linfonodo mesentérico foi observada a mesma população neoplásica. Desta forma, o diagnóstico foi de linfoma intestinal de células grandes (Anexo 27). Após o resultado da histopatologia decidiu-se realizar imunohistoquímica anti-CD3 e anti-CD20 que indicou neoplasia linfóide de fenótipo T, que se enquadrava num linfoma de células T associado à enteropatia tipo I (EATCL tipo I) (Anexo 28).

A doente ficou hospitalizada para observação pós-cirúrgica e foi administrada a seguinte medicação: Buprenorfina 0.02 mg/kg IV TID, Omeprazol 1mg/kg IV BID e Amoxiciclina e ácido-clavulânico 8.75 mg/kg IV TID. No dia seguinte obteve alta e foi prescrito Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Buprenorfina 0.02 mg/kg SL SID, Amoxicilina ácido-clavulânico 15 mg/kg PO BID e Prednisolona 2 mg/kg PO SID.

Cinco dias após a alta hospitalar a doente apresentou-se à consulta para reavaliação, encontrando-se bem de estado geral. Ao exame físico não foram observadas alterações dignas de registo e a sutura estava a cicatrizar adequadamente. O hemograma de controlo mantinha a leucocitose por neutrofilia ligeira (Anexo 19, Coluna 5).

Aproximadamente 1 mês após a alta hospitalar a doente apresentou-se à consulta para reavaliação. Encontrava-se bem de estado geral e ao exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma apresentava uma melhoria da leucocitose por neutrofilia e as bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 19, Coluna 6; Anexo 23, Coluna 5). Iniciou-se tratamento para o linfoma intestinal com protocolo de quimioterapia CHOP de 25 semanas e manteve-se a dose de Prednisolona.

Até à 7ª semana do protocolo CHOP a doente encontrava-se bem de estado geral, com apetite, sem vômitos e sem diarreias. Durante esse período realizaram-se diversas análises sanguíneas de controlo. Os hemogramas mantinham a leucocitose por neutrofilia nas primeiras semanas de tratamento, posteriormente não apresentavam alterações (Anexo 20). As bioquímicas nunca apresentaram alterações (Anexo 23, Coluna 6-9).

Na 8ª semana do protocolo CHOP a doente não realizou quimioterapia, pois apresentou-se à consulta com anorexia e prostração. Ao exame físico apresentava desidratação de 5%, sem outras alterações dignas de registo. Ficou hospitalizada para realização de fluidoterapia e administração de medicação (Omeprazol 1mg/Kg IV BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 8.75 mg/kg IV TID e Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD). Durante o período de hospitalização realizaram-se hemogramas de controlo e verificou-se que a doente piorou da leucocitose por neutrofilia (Anexo 21, Coluna 3-5). Após 4 dias de hospitalização obteve alta com Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Amoxicilina e ácido clavulânico 25 mg/kg PO BID e Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD.

Uma semana após a alta hospitalar a doente apresentou-se à consulta para retomar o protocolo CHOP e administrou-se Vincristina 0.5 mg/m² IV, após observação das análises sanguíneas de controlo que não apresentavam alterações (Anexo 21, Coluna 6; Anexo 24, Coluna 3).

Na 9ª semana do protocolo CHOP a doente não realizou novamente quimioterapia, pois apresentou-se à consulta com anorexia, vómitos e diarreia. Ao exame físico apresentava desidratação de 8%, sem outras alterações dignas de registo. O hemograma de controlo apresentava leucocitose por monocitose e neutrofilia ligeira e as análises bioquímicas apresentavam apenas hipofosfatemia (Anexo 21, Coluna 7; Anexo 24, Coluna 4). Na ecografia abdominal de controlo foi possível observar as seguintes alterações: estômago dilatado com conteúdo e gás; jejuno com secções dilatadas, com perda da diferenciação entre camadas e diminuição do peristaltismo; linfonodos mesentéricos ligeiramente aumentados, com cerca de 0.51-0.49 cm de diâmetro. Apesar de a doente apresentar doença progressiva, por decisão do Médico Veterinário e da tutora, continuou-se o protocolo de quimioterapia referido anteriormente.

A doente ficou hospitalizada para realização de fluidoterapia e administração de medicação (Maropitan 1 mg/kg SC SID, Omeprazol 1 mg/kg IV BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 8.75 mg/kg IV TID e probiótico (Fortiflora®) PO BID). Durante a hospitalização foram realizados hemogramas de controlo que inicialmente apresentavam leucocitose severa por monocitose e neutrofilia severa e linfocitose e eosinofilia ligeira. Posteriormente, a doente melhorou apresentando apenas leucocitose por neutrofilia ligeira, no entanto, começou a desenvolver também anemia ligeira normocítica normocrómica (Anexo 21, Coluna 8-10). Após 6 dias de hospitalização obteve alta com Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 15 mg/kg PO BID, Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD e um probiótico (Fortiflora®) PO SID.

Três dias após a alta hospitalar a doente apresentou-se à consulta para retomar o protocolo CHOP e administrou-se Doxorrubicina 25 mg/m² IV, após observação das análises bioquímicas de controlo que não apresentavam alterações (Anexo 24, Coluna 5).

Na 11ª semana do protocolo CHOP a doente apresentou-se à consulta para administração de Vincristina 0.5 mg/m² IV. O hemograma de controlo apresentava apenas neutrofilia ligeira (Anexo 22, Coluna 3).

Na 13ª semana do protocolo CHOP a doente apresentou-se à consulta com anorexia, prostração e diarreia. Nas análises sanguíneas de controlo, o hemograma apresentava leucocitose por monocitose e neutrofilia moderada e as bioquímicas apresentavam apenas aumento da alanina aminotransferase (ALT) (Anexo 22, Coluna 4; Anexo 24, Coluna 6). Ficou hospitalizada para realização de fluidoterapia e administração de medicação (Omeprazol 1 mg/kg IV BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 8.75 mg/kg IV TID, Mirtazapina 1.9 mg/kg PO EOD e probiótico (Fortiflora®) PO BID). Após 3 dias de hospitalização administrou-se Ciclofosfamida 200 mg/m² IV e no mesmo dia a doente obteve alta com Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Amoxicilina e ácido-clavulânico 15 mg/kg PO BID, Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD e um probiótico (Fortiflora®) PO SID.

Na 15ª semana do protocolo CHOP a doente apresentou-se à consulta para administração de Vincristina 0.5 mg/m² IV. Encontrava-se mais estável, com apetite e as fezes estavam mais moldadas. As análises sanguíneas de controlo não apresentavam alterações (Anexo 22, Coluna 5; Anexo 24, Coluna 7). Na ecografia abdominal foi possível observar ansas intestinais dilatadas e linfonodos mesentéricos hipoeogénicos, com cerca de 0.40-0.26 cm de diâmetro. Apesar de a doente apresentar a doença estável, por decisão da tutora foi interrompido o tratamento.

Aproximadamente 1 mês após a última sessão de quimioterapia a doente apresentou-se à consulta para reavaliação. No dia anterior tinha deixado de comer e não defecava há 2 dias. O hemograma apresentava leucocitose por neutrofilia moderada e anemia ligeira normocítica hiperocrômica (Anexo 22, Coluna 6). As análises bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 24, Coluna 8). Na ecografia abdominal foi possível observar ansas intestinais dilatadas com peristaltismo diminuído e linfadenomegalia mesentérica (0.55 cm de diâmetro). Prescreveu-se Mirtazapina 1.9 mg/gato PO EOD, Metoclopramida 0.5 mg/kg PO SID e um laxante (Laevolac®) BID.

Cerca de 1 mês depois a doente apresentou-se à consulta devido a zonas de alopecia em ambos os pavilhões auriculares. Encontrava-se bem de estado geral, com apetite e sem vômitos ou fezes moles. Ao exame físico não foram observadas outras alterações dignas de registo para além das zonas de alopecia. Realizou-se cultura fúngica de pêlos que foi positiva para *Microsporum* spp. e iniciou-se tratamento com Itraconazol 5 mg/kg PO BID em semanas alternadas.

Posteriormente a doente apresentou-se à consulta mais 4 vezes num espaço de 3 meses e meio para reavaliação dermatológica. Inicialmente as lesões de pele pioraram e foi necessário prescrever banhos com Hexaderma Plus® a cada 3 dias, limpeza das lesões com Clorexidina BID e Clotrimazol tópico SID. As análises bioquímicas de controlo nunca apresentaram alterações (Anexo 25, Coluna 3; Anexo 26, Coluna 3-4). Durante esse período foram realizadas ainda 2 culturas fúngicas que foram negativas.

Vinte dias após a última consulta de reavaliação dermatológica a doente apresentou-se à consulta devido a um episódio de vômitos e fezes moles. Ao exame físico apresentava desconforto à palpação abdominal e as lesões cutâneas estavam melhores. Nas análises sanguíneas, o hemograma apresentava leucocitose por neutrofilia ligeira e as bioquímicas não apresentavam alterações (Anexo 22, Coluna 7; Anexo 25, Coluna 4). Na ecografia abdominal foi possível observar que o fígado estava hiperecogénico, que as ansas intestinais estavam dilatadas e que os linfonodos mesentéricos estavam aumentados. Prescreveu-se Omeprazol 1 mg/kg PO BID, Marotipan 1 mg/kg PO SID, Metronidazol 25 mg/kg PO BID e um probiótico (Fortiflora®) PO SID.

A doente não voltou a apresentar-se para consulta durante o restante período do estágio curricular, no entanto, após contacto com o Médico Veterinário responsável obteve-se a informação de que a doente faleceu aproximadamente 480 dias após o diagnóstico de linfoma intestinal.

V. Discussão dos Casos Clínicos

O linfoma é a neoplasia intestinal mais frequentemente encontrada em gatos, ocorrendo principalmente em gatos geriátricos com uma idade entre 10-13 anos (Rissetto *et al.*, 2011; Barrs & Beatty, 2012a). Apenas os doentes dos casos clínicos 3 e 4 apresentavam uma idade compreendida no intervalo referido anteriormente. Contudo, alguns estudos descreveram casos de LGI em gatos com idades entre 4-16 anos (Waly *et al.*, 2005; Pohlman *et al.*, 2009). Em relação ao género não está descrita nenhuma predisposição para o desenvolvimento de LGI. Alguns estudos descreveram uma distribuição uniforme entre os géneros, enquanto que outros descreveram uma predominância do género masculino (Waly *et al.*, 2005; Evans *et al.*, 2006; Pohlman *et al.*, 2009). Os doentes presentes nesta dissertação eram 2 do género feminino e 2 do género masculino. Relativamente à existência de uma predisposição racial, um estudo demonstrou que gatos de raça siamesa apresentam um maior risco de desenvolver neoplasias gastrointestinais, como por exemplo LGI (Rissetto *et al.*, 2011). No entanto, em alguns estudos a maioria dos casos de LGI ocorreram em gatos DPC (Waly *et al.*, 2005; Pohlman *et al.*, 2009). Todos os doentes presentes nesta dissertação eram gatos DPC.

Os sinais clínicos mais comumente encontrados em gatos com LGI são prostração, anorexia, perda de peso, vómitos e/ou diarreia (Kiselow *et al.*, 2008; Lingard *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Russell *et al.*, 2012; Sapiernyński *et al.*, 2015; Finotello *et al.*, 2018; Tidd *et al.*, 2019). O doente do caso clínico 1 apresentou-se à consulta com anorexia, poliúria e polidipsia, a doente do caso clínico 2 com anorexia, diarreia e perda de peso, o doente do caso clínico 3 com prostração e vómitos e a doente do caso clínico 4 com vómitos, diarreia e perda de peso. Desta forma, é possível verificar que os doentes apresentaram pelo menos um sinal clínico descrito anteriormente. Relativamente à poliúria/polidipsia presente no caso clínico 1 os principais diagnósticos diferenciais são: doença renal crónica, diabetes mellitus e hipertiroismo. Outro diagnóstico diferencial possível, mas menos frequente nesta espécie, é a hipercalcemia (Jepson, 2017). Está descrito que gatos com linfoma podem apresentar esta alteração, no entanto, não é comum (Savary *et al.*, 2000; Vail & Pinkerton, 2019). Posteriormente, foi realizada medição da glucose sérica e do cálcio sérico que estavam normais, permitindo assim excluir a diabetes mellitus e a hipercalcemia. Por fim, foi realizada ainda biopsia renal que indicou glomerulonefrite intersticial crónica. Desta forma, a poliúria/polidipsia provavelmente estava relacionada com a condição referida anteriormente, apesar de não ter sido efetuada medição da T4 total para exclusão do hipertiroidismo.

As alterações mais frequentemente encontradas em gatos com LGI no exame físico são a nível da palpação abdominal, onde é possível detetar a presença de espessamento de ansas intestinais, de uma massa intestinal, de linfadenomegalia mesentérica e/ou de organomegalias (Krick *et al.*, 2008; Gieger, 2011; Russell *et al.*, 2012; Sapierzyński *et al.*, 2015; Tidd *et al.*, 2019). Nenhum doente dos casos clínicos descritos apresentou estas alterações no exame físico. O doente do caso clínico 1 apresentou desidratação de 5% e membranas mucosas pálidas, a doente do caso clínico 2 apresentou desconforto à palpação abdominal e zonas de alopecia na cabeça e no abdómen, o doente do caso clínico 3 apresentou apenas ritmo de galope à auscultação cardíaca e a doente do caso clínico 4 não apresentou quaisquer alterações. No entanto, é importante referir que em alguns casos de LGI os doentes podem não apresentar alterações no exame físico, não permitindo assim excluir esta neoplasia (Vail & Pinkerton, 2019). Outra questão importante é o facto de o estudo destes casos clínicos ser retrospectivo, existindo assim a possibilidade de os registos clínicos não reproduzirem de forma rigorosa as alterações detetadas no exame físico.

Tendo em conta que os sinais clínicos anteriormente referidos são inespecíficos e não são patognomónicos de LGI é necessário realizar diversos exames complementares de diagnóstico para descartar outras doenças (Paulin *et al.*, 2018). Nos presentes casos clínicos os exames complementares de diagnóstico realizados variaram de doente para doente, no entanto, todos realizaram análises sanguíneas e ecografia abdominal inicialmente.

Relativamente ao hemograma as alterações mais comumente encontradas em gatos com LGI são anemia normocítica normocrómica e neutrofilia (Gabor *et al.*, 2000; Lingard *et al.*, 2009; Gieger, 2011; Pope *et al.*, 2015; Finotello *et al.*, 2018). No entanto, também está descrito que gatos com linfoma podem apresentar linfocitose ou linfopenia, sendo esta última alteração mais frequente (Blackwood, 2016). O doente do caso clínico 1 apresentou na primeira consulta linfocitose e neutrofilia ligeira. Os doentes dos casos clínicos 2 e 3 apresentaram linfopenia ligeira e moderada respetivamente, assim como trombocitopenia que não foi confirmada por esfregaço sanguíneo. Por fim, a doente do caso clínico 4 apresentou apenas linfopenia ligeira. Deste modo, na primeira consulta a alteração mais comum nos presentes casos clínicos foi a linfopenia. No entanto, posteriormente foi possível verificar que todos os doentes desenvolveram neutrofilia e os doentes dos casos clínicos 1 e 2 desenvolveram ainda anemia microcítica normocrómica e anemia normocítica normocrómica, respetivamente.

A neutrofilia observada nos presentes casos clínicos podia ser uma resposta à inflamação ou stress associados à doença (linfoma), ou podia ser ainda uma resposta fisiológica ao stress emocional/medo. Normalmente a neutrofilia fisiológica é também acompanhada de linfocitose ligeira e é uma causa frequentemente observada em gatos. Deste modo, teria sido interessante a realização de um esfregaço sanguíneo para avaliar a presença de desvio à esquerda, que está presente em leucogramas inflamatórios (Blackwood, 2016).

A linfocitose observada no caso clínico 1 provavelmente era uma resposta fisiológica ao stress emocional/medo, no entanto, também podia ser devido ao linfoma. A linfopenia observada nos casos clínicos 2, 3 e 4 provavelmente era devido à inflamação ou stress associados à doença (linfoma). Mais uma vez teria sido interessante a realização de um esfregaço sanguíneo para avaliar o tipo de linfócitos presentes (reativos ou neoplásicos) (Blackwood, 2016). Apenas o doente do caso clínico 1 realizou esfregaço sanguíneo e apresentava linfócitos de pequenas a médias dimensões de citoplasma claro com agregados cromatínicos e nucléolos evidentes, o que podia ser compatível com linfócitos reactivos ou uma manifestação leucémica do linfoma (Blackwood, 2016). Posteriormente, foi realizada PAAF de medula óssea para avaliação citológica, onde não foram observadas quaisquer alterações.

Por fim, a anemia normocítica normocrómica presente na doente do caso clínico 2 possivelmente era devido à presença de doença crónica, uma vez que este tipo de anemia é frequentemente observada em doentes com neoplasias (Gieger, 2011; Villiers, 2016). Ocasionalmente este tipo de anemia pode evoluir para uma anemia microcítica devido à diminuição da disponibilidade de ferro, o que poderia justificar a anemia microcítica normocrómica presente no doente do caso clínico 1 (Villiers, 2016). Para caracterizar melhor a anemia quanto à regeneração podia ter sido realizada contagem de reticulócitos, contudo nestes casos o mais provável era a anemia ser não regenerativa (Gieger, 2011; Villiers, 2016).

A nível das análises bioquímicas a alteração mais frequentemente relatada em gatos com LGI é hipoalbuminemia, devido à perda de proteína pelo TGI (Gabor *et al.*, 2000; Richter, 2003; Krick *et al.*, 2008; Gieger, 2011; Finotello *et al.*, 2018). Todos os doentes realizaram o mesmo painel de análises bioquímicas na primeira consulta e apenas a doente do caso clínico 2 apresentou hipoalbuminemia, assim como hipoproteinemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalemia e hipofosfatemia. O doente do caso clínico 1 apresentou azotemia e os doentes dos casos clínicos 3 e 4 apresentaram hiponatremia, hipofosfatemia e hiperglicemia.

A hipocalcemia presente no caso clínico 2 provavelmente estava associada à hipoalbuminemia, uma vez que uma parte do cálcio presente no organismo encontra-se ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Outro fator que pode contribuir para a diminuição do cálcio é a má absorção intestinal da vitamina D, que pode ocorrer em doentes com enteropatias com perda de proteína (Skelly, 2016). A hiponatremia e/ou a hipocalemia presentes nos casos clínicos 2, 3 e 4 possivelmente estavam associadas à perda de fluídos pelo TGI, uma vez que os doentes apresentavam vômitos e/ou diarreia (Skelly, 2016). A hipofosfatemia, presentes nos casos clínicos referidos anteriormente, podia estar associada à diminuição da absorção intestinal (Mellanby, 2017). A hiperglicemia presente nos casos clínicos 3 e 4 provavelmente estava associada ao stress, uma vez que esta alteração não foi observada novamente e é relativamente frequente em gatos stressados (Davison, 2016). Por fim, a azotemia presente no caso clínico 1 seria provavelmente pré-renal, pois o doente apresentava desidratação e os valores de creatinina e ureia normalizaram rapidamente após fluidoterapia. No entanto, também poderia ser renal uma vez que não foi realizada medição da densidade urinária antes do início da fluidoterapia. Também é importante referir que o doente foi diagnosticado posteriormente com glomerulonefrite intersticial crónica e animais com doença glomerular podem manter a capacidade de concentrar a urina mesmo depois de desenvolverem azotemia (Syme, 2016).

O despiste de FIV e FeLV também é importante devido ao papel que estes agentes virais podem desempenhar no desenvolvimento de linfoma em gatos. O doente do caso clínico 1 era positivo para o FeLV e a doente do caso clínico 2 era positiva para o FIV. Está descrito que gatos positivos para o FeLV e para o FIV apresentam respetivamente um risco de 62.1 vezes e 5.6 vezes de desenvolver linfoma (Shelton *et al.*, 1990).

Do mesmo modo é importante medir as concentrações de cobalamina e folato, uma vez que podem estar alteradas em gatos com LGI. As concentrações de folato normalmente estão aumentadas, mas também podem estar diminuídas ou normais, enquanto, que as concentrações de cobalamina estão frequentemente diminuídas (Kiselow *et al.*, 2008; Pope *et al.*, 2015; Gianella *et al.*, 2017; Jugan & August, 2017). Em casos de hipocobalaminemia está indicado a suplementação parental de cobalamina, uma vez que está descrito que os doentes diminuem os sinais clínicos gastrointestinais e recuperam a condição corporal (Ruau *et al.*, 2005). Nos presentes casos nenhum animal realizou medição da concentração de folato e de cobalamina. No entanto, a doente do caso clínico 2 realizou duas administrações isoladas de cianocobalamina.

Relativamente às alterações observadas na ecografia abdominal, estas variam segundo a categoria de LGI presente. Em casos de LGAL as alterações mais comuns são espessamento difuso da parede gástrica ou intestinal com preservação da diferenciação entre as camadas e linfadenomegalia mesentérica (Lingard *et al.*, 2009; Zwingenberger *et al.*, 2010; Stein *et al.*, 2010; Russell *et al.*, 2012). O doente do caso clínico 1 não apresentou quaisquer alterações ecográficas a nível gastrointestinal, apresentando apenas uma grande quantidade de gás no estômago, jejuno, íleo e cólon. No entanto, é importante realçar que a ausência destas alterações não permite excluir a possibilidade de LGI (Carreras *et al.*, 2003; Lingard *et al.*, 2009). O doente do caso clínico 3 apresentou apenas linfadenomegalia mesentérica.

Em casos de IGAL ou HGAL as alterações mais comuns são espessamento da parede gástrica ou intestinal com perda da diferenciação entre camadas, hipoeogenicidade da parede, hipomotilidade, linfadenomegalia mesentérica, presença de uma massa e intussusceção (Gieger, 2011; Russell *et al.*, 2012; Tidd *et al.*, 2019). A doente do caso clínico 2 apresentou uma massa localizada no íleo e linfadenomegalia mesentérica. A doente do caso clínico 4 apresentou segmentos de jejuno e íleo com espessamento da parede e perda da diferenciação entre camadas, linfadenomegalia mesentérica e presença de um nódulo hiperecogénico no baço, que podia indicar envolvimento deste órgão pelo linfoma assim como outros diagnósticos diferenciais (como por exemplo, hiperplasia nodular benigna, hematopoiese extramedular, hematoma, abscesso, entre outros) (Hecht & Mai, 2015). Deste modo, teria sido interessante a realização de uma PAAF/biopsia do baço para se obter um diagnóstico.

Para obter um diagnóstico definitivo de LGI é necessário a recolha de amostras do TGI, de linfonodos mesentéricos e de outros órgãos que apresentem alterações para posterior avaliação citológica ou histopatológica (Vail, 2011). Todos os doentes dos casos clínicos descritos foram submetidos a laparotomia exploratória para biopsias, obtendo-se assim amostras de espessura total. Posteriormente, todas as amostras foram avaliadas histopatologicamente. O doente do caso clínico 1 foi diagnosticado com linfoma de células pequenas, o doente do caso clínico 3 com linfoma intestinal de células pequenas e as doentes dos casos clínicos 2 e 4 com linfoma intestinal de células grandes. O doente do caso clínico 1 foi incluído nesta dissertação de mestrado, pois apesar de ter sido diagnosticado com linfoma apenas a nível dos linfonodos pancreáticos e mesentéricos, o Médico Veterinário responsável considerou que provavelmente o intestino também estaria envolvido. Posteriormente, foi possível observar alterações ecográficas a nível do cólon (espessamento da parede com perda da diferenciação entre camadas) sugestivas de um possível envolvimento intestinal.

Está descrito que em alguns casos de LGAL o diagnóstico através da avaliação histopatológica pode não ser direto, devido à dificuldade em distinguir esta categoria de linfoma de ELP (Kiupel *et al.*, 2011). Desta forma, pode ser necessário recorrer a exames complementares de diagnóstico mais avançados como a imunohistoquímica e o teste de clonalidade (Paulin *et al.*, 2018). Nos casos de LGAL presentes nesta dissertação não houve necessidade de recorrer a estes exames complementares para confirmar o diagnóstico desta neoplasia, provavelmente porque as amostras avaliadas eram de espessura total. Um estudo demonstrou que este tipo de amostras são mais adequadas para o diagnóstico de LGAL (Evans *et al.*, 2006). No entanto, os doentes dos casos clínicos 1 e 4 realizaram imunohistoquímica anti-CD3 para a deteção de linfócitos T e anti-CD20 para a deteção de linfócitos B, de forma a classificar mais adequadamente os linfomas, sendo que ambos os resultados indicaram imunofenótipo T. No entanto, apesar da imunohistoquímica fornecer informações que ajudam na classificação do linfoma, um estudo demonstrou que o imunofenótipo não tem qualquer significado prognóstico em gatos com LGL (Patterson-Kane *et al.*, 2004).

Após o diagnóstico de LGL deve-se realizar um estadiamento para avaliar a extensão da doença. É aconselhado realizar raio x torácico, ecografia abdominal e PAAF/biopsia de medula óssea (Vail, 2011). Apenas o doente do caso clínico 1, como referido anteriormente, realizou PAAF de medula óssea que não apresentou quaisquer alterações. No entanto, o estadiamento em gatos com linfoma raramente contribui com informações prognósticas (Vail & Pinkerton, 2019).

Relativamente ao tratamento está descrito que a quimioterapia sistémica é o tratamento mais eficaz para LGL (Richter, 2003; Paulin *et al.*, 2018). A escolha do protocolo de quimioterapia depende entre outros fatores da categoria de linfoma presente (Gieger, 2011).

Nos casos de LGAL o protocolo de quimioterapia mais comumente utilizado é a administração de Prednisolona e Clorambucilo (Kiselow *et al.*, 2008; Lingard *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2010; Pope *et al.*, 2015). Este protocolo é bem tolerado pelos doentes e geralmente não ocorrem reações adversas, no entanto, está descrito que os doentes podem desenvolver alterações gastrointestinais (vómitos e/ou diarreia) e hematológicas (neutropenia e/ou trombocitopenia) (Lingard *et al.*, 2009). Os doentes dos casos clínicos 1 e 3 realizaram este protocolo aproximadamente durante 2 meses por opção dos tutores e durante esse período não apresentaram as alterações referidas anteriormente.

Cerca de 2 meses após a última administração de Clorambucilo o doente do caso clínico 1 apresentou-se à consulta para reavaliação e foram realizados exames complementares de diagnóstico, entre os quais ecografia abdominal. Na ecografia abdominal foi possível observar que o cólon proximal apresentava espessamento da parede de 0.36 cm com perda da diferenciação entre camadas e que os linfonodos mesentéricos estavam hipoeecogénicos, com cerca de 0.32-0.34 cm de diâmetro. Como o doente apresentava doença progressiva decidiu-se iniciar quimioterapia com Ciclofosfamida e Meloxicam como protocolo de resgate. Não está descrito o uso do protocolo referido anteriormente como terapia de resgate em gatos com LGI, o que está descrito é a reintrodução de Prednisolona e Clorambucilo, a administração de um glucocorticoide associado a Ciclofosfamida ou Lomustina e por fim o protocolo COP (Stein *et al.*, 2010; Pope *et al.*, 2015). No entanto, por acordo entre a tutora e o Médico Veterinário responsável o doente realizou o protocolo referido anteriormente.

Aproximadamente dois meses e meio após a última administração de Clorambucilo o doente do caso clínico 3 apresentou-se à consulta para reavaliação e apresentava alterações a nível do raio x torácico e da ecografia abdominal. No raio x torácico observou-se um aumento da radiopacidade do lobo pulmonar médio com aspeto nodular. Na ecografia abdominal observou-se a presença de 2 nódulos hiperecogénicos no baço e linfadenomegalia mesentérica. Como o doente saiu de remissão foi recomendado a realização de uma TC para avaliação dos linfonodos mediastínicos e a realização de uma PAAF/biopsia do baço e dos linfonodos mesentéricos, de forma a avaliar a necessidade de iniciar um protocolo de quimioterapia de resgate. No entanto, a tutora não quis prosseguir com procedimentos mais invasivos.

Nos casos de IGAL ou HGAL os protocolos de quimioterapia mais comumente utilizados são o protocolo COP e CHOP (Wilson, 2008). Apesar destes protocolos serem mais agressivos do que o referido anteriormente para os casos de LGAL, reações adversas também não são comuns. No entanto, também estão descritas alterações gastrointestinais (vómitos e/ou diarreia) e hematológicas (neutropenia e/ou trombocitopenia) (Mahony *et al.*, 1995; Hadden *et al.*, 2008; Simon *et al.*, 2008; Limmer *et al.*, 2016). Ambas as doentes dos casos clínicos 2 e 4 realizaram quimioterapia com protocolo CHOP. No entanto, a doente do caso clínico 2 realizou inicialmente laparotomia exploratória e exérese da massa intestinal. Um estudo demonstrou que gatos com IGAL ou HGAL que realizam excisão de uma massa intestinal e posteriormente quimioterapia adjuvante com protocolo CHOP apresentam TMS mais duráveis (Gouldin *et al.*, 2017).

Contrariamente, outro estudo concluiu que a realização de quimioterapia adjuvante após excisão de uma massa intestinal não influencia o TMS. No entanto, nesse estudo o número de doentes que realizou quimioterapia foi muito reduzido (Tidd *et al.*, 2019). A doente do caso clínico 2 não iniciou o protocolo CHOP logo após a cirurgia, uma vez que teve de iniciar tratamento para a dermatofitose. Posteriormente, noutro CAMV a doente iniciou então o protocolo CHOP e ainda suplementação de cobalamina para a hipocobalaminemia.

A doente do caso clínico 4 realizou protocolo CHOP até à 15ª semana. Durante o período do tratamento desenvolveu alterações gastrointestinais, tais como vómitos e diarreia, assim como anorexia e prostração. Devido às alterações referidas anteriormente esteve hospitalizada 3 vezes e realizou diversos hemogramas de controlo. As alterações hematológicas mais significativas foram leucocitose severa por neutrofilia e monocitose severa e linfocitose e eosinofilia ligeira. A doente desenvolveu ainda anemia moderada normocítica normocrómica. Relativamente à leucocitose severa os diagnósticos diferenciais mais prováveis para o presente caso clínico seriam inflamação/necrose tecidual associada ao LGI ou disseminação leucémica. Desta forma, poderia ter sido realizado esfregaço sanguíneo para avaliar a presença de desvio à esquerda, de neutrófilos tóxicos ou de linfócitos neoplásicos e de uma PAAF/biopsia de medula óssea. Em relação à anemia, como referido anteriormente, provavelmente estava associada à doença crónica.

Relativamente aos protocolos de quimioterapia de resgate utilizados nestes casos estão descritos protocolos de agente único, por exemplo com Lomustina ou Doxorrubicina e protocolos com vários fármacos, por exemplo protocolos DMAC, MOMP e MOPP (Oberthaler *et al.*, 2009; Dutelle *et al.*, 2012; Elliott & Finotello, 2018; Martin & Price, 2018; MaloneyHuss *et al.*, 2020). A doente do caso clínico 2 interrompeu o protocolo CHOP na 6ª semana, pois saiu de remissão iniciando terapia de resgate com Lomustina. A doente do caso clínico 4 na 9ª semana do protocolo CHOP realizou uma ecografia abdominal de controlo, onde foi possível observar que o estômago estava dilatado com conteúdo e gás, que o jejuno apresentava secções dilatadas, com perda da diferenciação entre camadas e diminuição do peristaltismo e que os linfonodos mesentéricos estavam ligeiramente aumentados. Posto isto, apesar de a doente apresentar doença progressiva a tutora e o Médico Veterinário responsável decidiram continuar com o protocolo referido anteriormente. Contudo, na 15ª semana do protocolo CHOP por decisão da tutora, o protocolo foi interrompido.

Em relação ao prognóstico estão descritos como fatores de prognóstico positivos a localização anatômica (por exemplo, nasal), estadio inicial de doença (estadio I), grau histopatológico baixo e resposta ao tratamento (Vail *et al.*, 1998; Fondacaro *et al.*, 1999; Teske *et al.*, 2002; Simon *et al.*, 2008; Waite *et al.*, 2013; Collette *et al.*, 2016). Como fatores de prognóstico negativos estão descritos a localização anatômica (por exemplo, gastrointestinal), a presença de sinais clínicos (subestadio b), baixa condição corporal no momento do diagnóstico, infecção por FeLV, grau histopatológico intermédio ou alto, aumento da concentração de LDH e perda de peso nos primeiros 2 meses de tratamento (Vail *et al.*, 1998; Fondacaro *et al.*, 1999; Kristal *et al.*, 2001; Hadden *et al.*, 2008; Simon *et al.*, 2008; Krick *et al.*, 2011; Krick *et al.*, 2013; Collette *et al.*, 2016).

Posto isto, tendo em conta as informações disponíveis o doente do caso clínico 1 apresentava como fatores de prognóstico positivos o grau histológico baixo e a resposta ao tratamento e fatores de prognóstico negativos a infecção por FeLV. A doente do caso clínico 2 apresentava como fator de prognóstico positivo a resposta ao tratamento e como fatores de prognóstico negativos a localização anatômica intestinal, subestadio b e o grau histopatológico alto. O doente do caso clínico 3 apresentava como fatores de prognóstico positivos o grau histopatológico baixo e a resposta ao tratamento e como fatores de prognóstico negativos a localização anatômica intestinal e o subestadio b. A doente do caso clínico 4 apresentava como fatores de prognóstico positivos a resposta ao tratamento e como fatores de prognóstico negativos a localização anatômica intestinal, subestadio b e o grau histopatológico alto.

Por fim, relativamente aos tempos de sobrevida dos doentes presentes nesta dissertação foi possível verificar que todos apresentaram resultados positivos. Como referido anteriormente os doentes dos casos clínicos 1 e 3 realizaram quimioterapia com Clorambucilo, estando descritos TMS que variam entre 447-704 dias (Fondacaro *et al.*, 1999; Kiselow *et al.*, 2008; Lingard *et al.*, 2009). No entanto, num estudo o tempo de sobrevida dos doentes variou aproximadamente de 15-2280 dias (Lingard *et al.*, 2009). O doente do caso clínico 1 encontrava-se vivo no momento da realização da presente dissertação, tendo decorrido 510 dias desde o diagnóstico de linfoma, e o doente do caso clínico 3 apresentou um tempo de sobrevida de 840 dias. As doentes dos casos clínicos 2 e 4 realizaram quimioterapia com um protocolo CHOP, onde os TMS descritos variam de 62-242 dias (Hadden *et al.*, 2008; Simon *et al.*, 2008; Collette *et al.*, 2016; Limmer *et al.*, 2016). Contudo, num estudo o tempo de sobrevida dos doentes variou de 13-1672 dias (Collette *et al.*, 2016). As doentes dos casos clínicos 2 e 4 apresentaram um tempo de sobrevida de 260 e 480 dias, respetivamente.

VI. Conclusão

A realização desta dissertação de mestrado permitiu a obtenção de um conhecimento mais aprofundado sobre linfomas, principalmente linfomas gastrointestinais, em gatos.

A partir do estudo dos presentes casos clínicos foi possível concluir que gatos com linfoma gastrointestinal apresentam sinais clínicos muito inespecíficos, sendo necessário realizar diversos exames complementares de diagnóstico até a obtenção de um diagnóstico definitivo. Foi possível concluir ainda que os doentes toleram muito bem os protocolos de quimioterapia recomendados para este tipo de neoplasia. Por fim, apesar do linfoma gastrointestinal apresentar um prognóstico variável, os doentes presentes nesta dissertação apresentaram tempos de sobrevida muito positivos.

Ao longo do estudo dos casos clínicos descritos surgiram algumas limitações, nomeadamente, o facto do estudo dos mesmos ter sido retrospectivo e limitado à informação disponível nos registos clínicos. Deste modo, teria sido interessante o acompanhamento dos casos clínicos desde o primeiro dia de entrada no Hospital, assim como o contacto com mais casos.

VII. Bibliografia

- Barrs, V. & Beatty, J. (2012a). Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *J. Feline Med. Surg.*, 14(3): 182–190.
- Barrs, V. & Beatty, J. (2012b). Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *J. Feline Med. Surg.*, 14(3): 191–201.
- Beatty, J. (2014). Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. *Vet. J.*, 201(2): 174-180.
- Bertone, E.R., Snyder, L.A. & Moore, A.S. (2002). Environmental Tobacco Smoke and Risk of Malignant Lymphoma in Pet Cats. *Am. J. Epidemiol.*, 156(3): 268-273.
- Blackwood, L. (2016). Chapter 5: Disorders of leucocytes. In: E. Villiers & J. Ristic (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3ªEd., pp. 67-85). England: British Small Animal Veterinary Association.
- Boes, K.M. & Durham A.C. (2017). Chapter 13: Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/ Lymphatic System. In: James F. Zachary (Ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (6ªEd., pp. 754 e 794). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- 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. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 123(1-2): 106-113.
- Briscoe KA, Krockenberger M, Beatty JA, Crowley A, Dennis MM, Canfield PJ, et al. (2011). Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *J. Comp. Pathol.*, 145(2-3): 187–198.
- Burkhard, M.J. & Bienzle, D. (2015). Making Sense of Lymphoma Diagnostics in Small Animal Patients. *Clin. Lab. Med.*, 35(3): 591-607.
- 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. *AJVR*, 62(10): 1578-1581.
- Carreas, J.K., Goldschmidt, M., Lamb, M., McLear, R.C., Drobatz, K.J. & Seremo K.U. (2003). Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997–2000). *J. Vet. Intern. Med.*, 17(3): 326–331.

Chino, J., Fujino, Y., Kobayashi, T., Kariya, K., Goto-Koshino, Y., Ohno, K., *et al.* (2013). Cytomorphological and Immunological Classification of Feline Lymphomas: Clinicopathological Features of 76 Cases. *J. Vet. Med. Sci.* 75(6): 701–707.

Collette, S.A., Allstadt, S.D., Chon, E.M., Smith, A.N., Garrett, L.D., Choy, K. *et al.* (2016). Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin–Madison protocol: 119 cases (2004–2012). *Vet. Comp. Oncol.*, 14(1): 136-146.

Cotter, S.M., Hardy, W.D. & Essex, M. (1975). Association of feline leukemia-virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 166(5): 449–454.

Crouse, Z., Phillips, B., Flory, A., Mahoney, J., Richter, K. & Kidd, L. (2018). Post-chemotherapy perforation in cats with discrete intermediate- or large-cell gastrointestinal lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 20(8): 696-703.

Dank, G., Lucroy, M.D., Griffey S.M., Gandour-Edwards, R. & Madewell B.R. (2002). Bcl-2 and MIB-1 Labeling Indexes in Cats with Lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 16(6): 720–725.

Davison, L. (2016). Chapter 16: Laboratory evaluation of hypoglycaemia and hyperglycaemia. *In: E. Villiers & J. Ristic (Eds.), BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3^aEd., pp. 314-322). England: British Small Animal Veterinary Association.

Dobson, J. M. (2011). Introduction: cancer in cats and dogs. *In: J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.), BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (3^aEd., pp. 1). England: British Small Animal Veterinary Association.

Dorn, C.R., Taylor, D.O.N, Schneider, R., Hibbard, H.H. & Klauber, M.R. (1968). Survey of Animal Neoplasms In Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer Morbidity in DOIs and Cats From Alameda County. *J. Nat. Cancer Inst.*, 40: 307-318.

Durham, A.C., Mariano, A.D., Holmes, E.S. & Aronson, L. (2014). Characterization of Post Transplantation Lymphoma in Feline Renal Transplant Recipients. *J. Comp. Pathol.*, 150(2-3): 162-168.

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. *J. Feline Med. Surg.*, 14(10): 694-700.

Economu, L., Stell, A., O'Neill, D.G., Schofield, I., Stevens, K. & Brodbelt, D. (2020). Incidence and risk factors for feline lymphoma in UK primary-care practice. *J. Small Anim. Pract.* 1-10.

Elliott, J. & Finotello, R. (2018). A dexamethasone, melphalan, actinomycin-D and cytarabine chemotherapy protocol as a rescue treatment for feline lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 16(1): 144-151.

Essex, M.F.D. (1976). The risk to humans from malignant diseases of their pets: an unsettled issue. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 12: 386–390.

Evans, S.E., Boncznski, 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. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 229(9): 1447-1450.

Felisberto, R., Matos, J., Alves M., Cabeçadas, J. & Henriques, J. (2017). Evaluation of Pax5 expression and comparison with BLA.36 and CD79acy in feline non-Hodgkin lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 15(4): 1257-1268.

Finotello, R., Vasconi, M.E., Sabattini, S., Agnoli, C., Giacoboni, C., Annoni, M., *et al.* (2018). Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Vet. Comp. Oncol.*, 16(1): 159-166.

Fondacaro, J.V., Richter, K.P., Carpenter, J.L., Hart, J.R., Hill, S.L. & Fettman, M.J. (1999). Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988–1996). *Eur. J. Comp. Gastroenterol.*, 4: 5-11.

Fujino, Y., Ohno, K. & Tsujimoto, H. (2008). Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: Insertional mutagenesis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 123(1-2): 138-143.

Gabor, L.J., Malik, R. & Canifield, P.J. (1998). Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Aust. Vet. J.*, 76(11): 725-732.

Gabor, L.J., Canfield, P.J. & Malik, R. (1999). Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, 77(7): 436-441.

Gabor, L.J., Canfield, P.J. & Malik R. (2000). Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, 78(7): 456-461.

Gabor, L.J., Love, D.N., Malik R. & Canfield, P.J. (2001). Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, 79(8): 540-545.

Garraway, K., Johannes, C.M., Bryan, A., Peauroi, J., Rossi, G., Zhang, M., *et al.* (2018). Relationship of the mucosal microbiota to gastrointestinal inflammation and small cell intestinal lymphoma in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 32(5): 1692–1702.

Gianella, P., Pietra, M., Crisi, P.E., Bergamini, P.F., Fracassi, F., Morini, M., *et al.* (2017). Evaluation of clinicopathological features in cats with chronic gastrointestinal signs. *Pol. J. Vet. Sci.*, 20(2): 403-410.

Gieger, T. (2011). Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. *Vet. Clin. Small Anim.*, 41: 419–432.

Gouldin, E.D., Mullin, C., Morges, M., Mehler, S.J., Lorimier, L.P., Oakley, C. *et al.* (2017). Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. *Vet. Comp. Oncol.*, 15(2): 328-335.

Guilford, W.G., Jones, B.R., Markwell, P.J., Arthur, D.G., Collett, M.G. & Harte, J.G. (2001). Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *J. Vet. Intern. Med.*, 15(1): 7-13.

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. *J. Vet. Intern. Med.*, 22(1): 153-157.

Hammer, S.E., Groiss, S., Fuchs-Baumgartinger, A., Nedorost, N., Gress, V., Luckschander-Zeller, N. (2017). Characterization of a PCR-based lymphocyte clonality assay as a complementary tool for the diagnosis of feline lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 15(4): 1354-1369.

Hardy, W.J. (1981). Hematopoietic tumors of cats, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 17: 921–940.

Hartmann, K. (2012). Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses*, 4(11): 2684-2710.

Hecht, S. & Mai, W. (2015). Chapter Seven: Spleen. *In: D. Penninck & M. Anjou (Eds.), Atlas of Small Animal Ultrasonography* (3^o Ed., pp. 242). Garsington Road, Oxford: Wiley Blackwell.

Jepson, R. (2017). Chapter 2: Polyuria and Polydipsia. In: J. Elliott, G.F. Grauer & J.L. Westropp (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. (3^oEd., pp 12 e 17). England: British Small Animal Veterinary Association.

Jugan, M.C. & August, J.R. (2017). Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *J. Feline Med. Surg.*, 19(1): 48-56.

Kano, R., Sato, E., Okamura, T., Shinichi, W. & Hasegawa, A. (2008). Expression of Bcl-2 in feline lymphoma cell lines. *Vet. Clin. Pathol.*, 37(1): 57–60.

Kariya, K, Konno, A. & Ishida, T. (1997). Perforin-like Immunoreactivity in Four Cases of Lymphoma of Large Granular Lymphocytes in the Cat. *Vet. Pathol.*, 34: 156-159.

Kiselow, M.A., Rassnick, K.M., McDonough, S.P., Goldstein R.E., Simpson, K.W., Weinkle, T.K., *et al.* (2008). Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). *JAVMA*, 232(3): 405-410.

Kiupel, M., Smedley, R.C., Pfent, C., Xie, Y., Xue, Y., Wise, A.G., *et al.* (2011). Diagnostic Algorithm to Differentiate Lymphoma From Inflammation in Feline Small Intestinal Biopsy Samples. *Vet. Pathol.*, 48(1): 212-222.

Krick, E.L., Little, L., Patel, R., Shofer, F.S., Sorenmo, K., Clifford, C.A., *et al.* (2008). Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996– 2004). *Vet. Comp. Oncol.*, 6(2): 102-110.

Krick, E.L., Moore, R.H., Cohen, R.B. & Sorenmo, K.U. (2011). Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 13(12): 976-983.

Krick, E.L., Cohen, R.B., Gregor, T.P., Salah, P.C. & Sorenmo, K.U. (2013). Prospective Clinical Trial to Compare Vincristine and Vinblastine in a COP-Based Protocol for Lymphoma in Cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 27(1): 134-140.

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). *J. Vet. Intern. Med.*, 15(2): 125-130.

Limmer, S., Eberle, N., Nerschbach, V., Nolte, I & Betz, D. (2016). Treatment of feline lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol in 26 cats. *Vet. Comp. Oncol.*, 14(1): 21-31.

Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS, Crowley AM, Krockenberger M, *et al.* (2009). Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J. Feline Med. Surg.*, 11: 692–700.

Louwerens, M., London, C.A., Pedersen, N.C. & Lyons, L.A. (2005). Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *J. Vet. Intern. Med.*, 19(3): 329-335.

Madewell, B., Griffey, S., Walls, J. & Gandour-Edwards, R. (2001). Reduced Expression of Cyclin-dependent Kinase Inhibitor p27^{Kipl} in Feline Lymphoma. *Vet. Pathol.*, 38(6): 698-702.

Mahony, O.M., Moore, A.S., Cotter, S.M., Engler, S.J., Brown, D. & Penninck, D.G. (1995). Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *JAVMA*, 207(12): 1593-1598.

Malik, R., Gabor, L.J., Foster, S.F., McCorkell, B.E. & Canfield, P.J. (2001). Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, 79(12): 808-817.

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. *J. Feline Med. Surg.*, 22(4): 299-304.

Martin, O.A. & Price, J. (2018). Mechlorethamine, vincristine, melphalan and prednisolone rescue chemotherapy protocol for resistant feline lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 20(10): 934-939.

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. *Vet. J.*, 163(3): 326-328.

Mazzaferro, E.M., Rudloff, E. & Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 12(2): 113-124.

McLuckie, A.J., Barrs, V.R., Lindsay, S., Aghazadeh, M., Sangster, C. & Beatty, J.A. (2018). Molecular Diagnosis of *Felis catus* Gammaherpesvirus 1 (FcaGHV1) Infection in Cats of Known Retrovirus Status with and without Lymphoma. *Viruses*, 10(3): 1-7.

Meichner, K., Kruse, B.D., Hirschberger, J. & Hartmann, K. (2012). Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Vet. Rec.*, 171(14): 348-353.

Meichner, K. & Von Bomhard, W. (2016). Patient characteristics, histopathological findings and outcome in 97 cats with extranodal subcutaneous lymphoma (2007–2011). *Vet. Comp. Oncol.*, 14(1): 8-20.

Mellanby, R.J. (2017). Chapter 69: Calcium, Phosphorus. *In: E. Coté, S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.). Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (8^oEd., pp. 836). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Milner, R.J., Peyton, J., Cooke, K., Fox, E.L., Gallagher, A., Gordon, P., *et al.* (2005). Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996–2003). *JAVMA*, 277(7): 1118-1122.

Modiano, J. & Kim, J. (2019). The Etiology of Cancer. *In: D.M. Vail, D.H. Thamm & J.M. Liptak (Eds.), Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (6^aEd., pp. 1). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

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. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 106(3-4): 167-178.

Moore, P.F., Rodriguez-Bertos, A. & Kass, P.H. (2012). Feline Gastrointestinal Lymphoma: Mucosal Architecture, Immunophenotype, and Molecular Clonality. *Vet. Pathol.*, 49(4): 658-668.

Morris, J. & Dobson, J. (2001). Introduction. *In: J. Morris & J. Dobson (Eds.), Small Animal Oncology* (pp.1). Oxford: Blackwell Science.

Morrison, W.B. (2004). Part 1: Non-Cutaneous Lymphoma in the Dog and Cat. *In: Wallace B. Morrison (Ed.), Lymphoma in Dogs and Cats* (pp. 12-14). East Simpson, Jackson: Teton NewMedia.

North, S. & Banks, T. (2009). The human–animal bond and why veterinary oncology is important. *In: S. North & T. Banks (Eds.), Introduction to Small Animal Oncology* (pp. 1). London: Saunders Elsevier.

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. *J. Feline Med. Surg.*, 11(4): 259-265.

Parodi, A.L. (2001). Classification of Malignant Lymphoma in Domestic Animals: History and Conceptual Evolution. *Europ. J. Vet. Pathol.*, 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). *J. Feline Med. Surg.*, 13(2): 63-68.

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., *et al.* (2018). Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Vet. Res.*, 14(1): 1-19.

Pohlman, L.M., Higginbotham, M.L., Welles, E.G. & Johnson, C.M. (2009). Immunophenotypic and Histologic Classification of 50 Cases of Feline Gastrointestinal Lymphoma. *Vet. Pathol.*, 46(2): 259-268.

Pope, K.V., Tun, A.E., McNeill, C.J., Brown, D.C. & Krick, E.L. (2015). Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000–2010). *Vet. Med. Sci.*, 1(2): 51-62.

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). *J. Feline Med. Surg.*, 15(3): 1019-1028.

Richter, K.P. (2003). Feline gastrointestinal lymphoma. *Vet. Clin. Small Anim.*, 33: 1083-1098.

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. *Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 47(1): 28-36.

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/CD8 alpha alpha phenotype. *Vet. Pathol.*, 43 (1): 15–28.

Ruax, C.G., Steiner, J.M. & Williams, D.A. (2005). Early Biochemical and Clinical Responses to Cobalamin Supplementation in Cats with Signs of Gastrointestinal Disease and Severe Hypocobalaminemia. *J. Vet. Inter. Med.*, 19(2): 155-160.

Russell, K.J., Beatty, J.A., Dhand, N., Gunew, M., Lingard, A.E., Baral, R.M. *et al.* (2012). Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *J. Feline Med. Surg.*, 14(12): 910-912.

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. *J. Small Anim. Pract.*, 57(8): 396-401.

Sapierzyński, R., Jankowska, U., Jagielski, D., Kliczkowska-Klarowicz, K. (2015). Large granular lymphoma in six cats. *Polish J. Vet. Sci.* 18(1): 163-169.

Sato, H., Fujino, Y., Chino, J., Takahashi, M., Fukushima, K., Goto-Koshino, Y., *et al.* (2014). Prognostic Analyses on Anatomical and Morphological Classification of Feline Lymphoma. *J. Vet. Med. Sci.*, 76(6): 807–811.

Savary, K.C., Price, G.S. & Vaden, S.L. (2000). Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J. Vet. Intern. Med.*, 14(2): 184-189.

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). *J. Small Anim. Pract.*, 51(6): 306-311.

Schmiedt, C.W., Grimes, J.A., Holzman G. & McAnulty J.F. (2009). Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression. *Vet. Comp. Oncol*, 7(1): 45-53.

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). *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 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. *J. Vet. Intern. Med.*, 22(2): 394-400.

Skelly, B. (2016). Chapter 8: Electrolyte Imbalances. *In: E. Villiers & J. Ristic (Eds.), BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3^aEd., pp. 142-158). England: British Small Animal Veterinary Association.

Slawiński, M.J., Mauldin, G.E., Mauldin, G.N. & Patnaik, A.K. (1997). Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 211: 878-881.

Smith, V., Knottenbelt, C., Watson, D., Mellor, D.J., Guillen Martinez, A., Philp, H., *et al.* (2020). Hair nicotine concentration of cats with gastrointestinal lymphoma and unaffected control cases. *Vet. Rec.*, 186(13): 1-8.

Stein, T.J., Pellin, M., Steinberg, H. & Chun, R. (2010). Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J. Am. Hosp. Assoc.*, 46(6): 413-417.

Stutzer, B., Simon, K., Lutz, H., Majzoub, M., Hermanns, W., Hirschberger, J., *et al.* (2011). Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 13(2): 81-87.

Swanson, C., Smedley, R.C., Saavedra, P.V., Kiupel, M. & Kitchell B.E. (2012). Expression of the Bcl-2 apoptotic marker in cats diagnosed with inflammatory bowel disease and gastrointestinal lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 14(10): 741–745.

Syme, H.M. (2016). Chapter 11: Laboratory Evaluation of Renal Disorders. *In*: E. Villiers & J. Ristic (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3^oEd., pp. 224). England: British Small Animal Veterinary Association.

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. *J. Vet. Intern. Med.*, 16(2): 179-186.

Teske, E., Van Lankveld, A.J. & Rutteman, G.R. (2014). Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 12(1): 37-46.

Thornton, L.A., Cave, N., Bridges, J.P. & Stell, A.J. (2018). Owner perceptions of their cat's quality of life when treated with a modified University of Wisconsin–Madison protocol for lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 20(4): 356-361.

Tidd, K.S., Durham, A.C., Brown, D.C., Veololu, S., Nagel, J. & Krick, E.L. (2019). Outcomes in 40 cats with discrete intermediate- or large-cell gastrointestinal lymphoma masses treated with surgical mass resection (2005-2015). *Vet. Surg.*, 48(7): 1218-1228.

Tzannes, S., Hammond, M.F., Murphy, S., Sparkes, A. & Blackwood, L. (2008). Owners "perception of their cats" quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 10(1): 73-81.

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. *J. Vet. Intern. Med.*, 12(5): 349-354.

Vail, D.M. (2006). Section B: Feline Lymphoma and Leukemia. *In: D.M. Vail (Ed.), Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4ªEd., pp. 733-749). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Vail, D.M. (2011). Tumours of the haemopoietic system. *In: J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.), BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (3ªEd., pp. 285-295). England: British Small Animal Veterinary Association.

Vail, D.M. (2017). CHAPTER 344: Hematopoietic Tumor. *In: S.J. Ettinger, E.C. Feldman & E. Côté (Eds.), Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8ªEd., pp. 5000-5015). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Vail, D.M. & Pinkerton M. (2019). Section B: Feline Lymphoma and Leukemia. *In: D.M. Vail, D.H. Thamm & J.M. Liptak (Eds.), Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (6ªEd., pp. 715-723). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Vail, D.M., Thamm D.H. & Liptak J.M. (2019). Why Worry About Cancer in Pets? *In: D.M. Vail, D.H. Thamm & J.M. Liptak (Eds.), Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (6ªEd., pp. xix). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Valli, V.E., Jacobs, R.M., Norris, A., Couto, C.G., Morrison, W.B., McCaw, D., et al. (2000). The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 12(4): 295–306.

Valli, V.E. (2007). Chapter 1 The Evolution of Classification Systems for Hematopoietic Neoplasms. *In: Victor E. Valli (Ed.), Veterinary Comparative Hematopathology* (1ªEd., pp. 3-7). State Avenue, Ames, Iowa: Blackwell Publishing.

Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A. & Mutinelli, F. (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet. Research*, 5(39): 1-9.

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. *Vet. Comp. Oncol.*, 8(1): 38-49.

Villiers, E. (2016). Chapter 4: Disorders of erythrocytes. *In*: E. Villiers & J. Ristic (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3ªEd., pp. 38-60). England: British Small Animal Veterinary Association.

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). *JAVMA*, 242(8): 1104-1109.

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. *J. Comp. Pathol.*, 133(4): 253–260.

Weiss, A.T.A., Klopfeisch, R. & Gruber, A.D. (2010). Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *J. Feline Med. Surg.*, 12(12): 929-935.

Werner, J.A., Woo, J.C., Vernau, W., Graham, P.S., Grahn, R.A., Lyons, L.A., *et al.* (2005). Characterization of Feline Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Genes for the Molecular Diagnosis of B-cell Neoplasia. *Vet. Pathol.*, 42(5): 596-607.

Wilson, H.M. (2008). Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. *Top. Companion. Anim. Med.*, 23(4): 177-184.

Williams, L.E., Pruitt, A.F. & Thrall, D.E. (2010). Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, 51(6): 681-687.

Wooldridge, J.D., Gregory, C.R., Mathews, K.G., Aronson, L.R. & Kyles, A.E. (2002). The Prevalence of Malignant Neoplasia in Feline Renal-Transplant Recipients. *Vet Surg.*, 31(1): 94-97.

Wolfesberger, B., Skor, O., Hammer, S.E., Flickinger, I., Kleiter, M., Rutgen, B.C., *et al.* (2017). Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? *J. Feline Med. Surg.*, 19(8): 897-906.

Wolfesberger, B., Fuchs-Baumgartinger, A., Greß, V., Hammer, S.E., Gradner, G., Knodl, K. *et al.* (2018). World Health Organisation Classification of Lymphoid Tumours in Veterinary and Human Medicine: A Comparative Evaluation of Gastrointestinal Lymphomas in 61 Cats. *J. Comp. Pathol.*, 159: 1-10.

Wright, K.Z., Hohenhaus, A.E., Verrilli, A.M., Vaughan-Wasser, S. (2019). Feline large-cell lymphoma following previous treatment for small-cell gastrointestinal lymphoma: incidence, clinical signs, clinicopathologic data, treatment of a secondary malignancy, response and survival. *J. Feline Med. Surg.* 21(4): 353-362.

Yazawa, M., Okuda, M., Uyama, R., Nakagawa, T., Kanaya, N., Nishimura, R. *et al.* (2003). Molecular Cloning of the Feline Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Gene and Its Expression in Cell Lines and Normal Tissues. *J. Vet. Med. Sci.*, 65(5): 573-577.

Zwingenberger, A.L., Marks, S.L., Baker, T.W. & Moore P.F. (2010). Ultrasonographic Evaluation of the Muscularis Propria in Cats with Diffuse Small Intestinal Lymphoma or Inflammatory Bowel Disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 24(2): 289-292.

VIII. Anexos

Anexo 1 – Hemogramas do Caso Clínico 1

Análises	Intervalo de Referência	1º Consulta (4/4/19)	Hospitalização (6/4/19)	Alta Hospitalar (10/4/19)	1º Consulta de Reavaliação (12/4/19)	2º Consulta de Reavaliação (17/4/19)
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	24.87	44.34	30.19	22.01	12.7
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	9.81	13.40	8.38	5.42	3.46
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.81	3.33	1.02	0.98	0.64
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	14.08	27.42	20.63	15.48	8.57
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.16	0.16	0.15	0.13	0.03
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.01	0.02	0.00	0.01	0.00
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	8.5	13.26	6.79	5.96	6.88
HGB	8-15 g/dL	9.3	15.0	7.1	6.2	7.6
HCT	24-45%	25.44	38.61	20.17	18.16	21.51
MCV	39-55 fL	30	29	30	30	31
MCH	12.5-17.5 pg	10.9	11.3	10.4	10.4	10.6
MCHC	30-36 g/dL	36.6	38.9	35.1	30.0	31
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	323	644	116	193	283

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 2 – Hemogramas do Caso Clínico 1 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	Tratamento com Clorambucilo				
		16/5/19	30/5/19	13/6/19	27/6/19	11/7/19
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	22.74	22.68	15.27	15.13	14.64
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	11.42	13.0	2.98	5.98	6.53
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.65	0.28	1.33	0.47	0.58
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	10.64	9.38	10.52	11.37	7.52
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.03	0.03	0.36	0.08	0.01
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	9.04	8.23	8.52	7.77	7.56
HGB	8-15 g/dL	10.4	10.3	11.1	10.4	9.8
HCT	24-45%	31.32	30.55	33.38	25.20	25.18
MCV	39-55 fL	35	37	39	32	33
MCH	12.5-17.5 pg	11.5	12.5	13.1	13.4	13
MCHC	30-36 g/dL	33.3	33.7	33.4	41.3	39
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	458	434	635	320	380

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 3 – Hemogramas do Caso Clínico 1 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	8º Consulta de Reavaliação (31/7/19)	9º Consulta de Reavaliação (18/9/19)	Tratamento com Cliclofosfamida e Meloxicam			13º Consulta de Reavaliação (9/1/20)
				21/10/19	7/11/19	5/12/19	
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	21.41	9.82	16.97	16.7	14.33	26.13
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	12.36	3.33	5.84	7.0	6.25	14.81
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.4	0.38	0.57	0.52	0.19	0.46
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	8.59	6.01	10.41	8.33	6.72	10.14
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.06	0.1	0.13	0.15	0.16	0.7
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.01	0.00	0.01	0.1	0.01	0.02
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	7.42	6.64	6.54	6.57	7.04	7.05
HGB	8-15 g/dL	10.2	9.5	10.1	10.2	10.9	11.2
HCT	24-45%	25.69	23.88	25.73	26.2	30.54	30.75
MCV	39-55 fL	35	36	39	40	43	44
MCH	12.5-17.5 pg	13.8	14.4	15.5	15.5	15.5	15.8
MCHC	30-36 g/dL	39.9	40	39.3	38.8	35.8	36.3
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	492	40	366	340	348	433

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 4 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 1

Análises	Intervalo de Referência	1ª Consulta (4/4/19)	2ª Consulta de Reavaliação (17/4/19)	Tratamento com Clorambucilo		
				16/5/19	13/6/19	27/6/19
Albumina	2.2-4.4 g/dL	4.4	-	-	4.5	4.6
ALP	10-90 U/L	16	29	41	41	32
ALT	20-100 U/L	35	37	23	38	35
Amilase	300-1100 U/L	1004	-	-	1299	1221
Bilirrubina Total	0.1-0.6 mg/dL	0.3	-	-	0.2	0.3
Ureia	10-30 mg/dL	64	28	34	30	28
Cálcio	8.0-11.8 mg/dL	10.9	-	-	11	11.1
Fosforo	3.4-8.5 mg/dL	5.8	-	-	3.7	3.3
Creatinina	0.3-2.1 mg/dL	3.7	1.9	1.5	1.4	1.5
Glucose	70-150 mg/dL	104	128	141	146	116
Sódio	142-164 mmol/dL	150	-	-	157	156
Potássio	3.7-5.8 mmol/dL	5.0	-	-	4.8	5.0
Proteínas Totais	5.4-8.2 g/dL	7.9	7.1	7.3	7.5	7.3
Globulina	1.5-5.7 g/dL	3.5	-	-	3	2.8

ALP – Fosfatase Alcalina; ALT – Alanina Aminotransferase.

Anexo 5 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 1 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	Alta Hospitalar (10/4/19)	9ª Consulta de Reavaliação (18/9/19)	Tratamento com Ciclofosfamida e Meloxicam (5/12/19)	13ª Consulta de Reavaliação (9/1/20)
Albumina	2.1-3.3 g/dL	3.2	-	-	-
Creatinina	0.70-2.20 mg/dL	1.53	-	1.77	1.81
Ureia	38-88 mg/dL	56	-	-	-
ALT	23-109 U/L	-	52	65	51
GGT	1-3 U/L	-	1	-	-

ALT – Alanina Aminotransferase; GGT – γ-Glutamiltransferase

Anexo 6 – Relatório da Histopatologia do Caso Clínico 1

Amostra	"Rim (Dto e Esq)"
Exame Macroscópico	Recebidos 2 fragmentos filiformes de 1,5 cm de maior eixo cada.
Exame Microscópico	Rim com a normal esteatose fisiológica da espécie. Observa-se hialinização dos glomerulos e distorção da medular, com presença de substância hialina intersticial, e infiltrado inflamatório mononuclear e neutrofílico disperso. Observam-se células gigantes. Áreas de hemorragia.
Diagnóstico	Glomerulonefrite intersticial crónica. Aconselhamos coloração específica para proteína amiloide.
Amostra (2ª amostra)	"Linfonodos mesenterico"
Exame Macroscópico	Recebido fragmento com 2 cm de maior eixo.
Exame Microscópico	Gânglios linfáticos sede de neoplasia linfóide, com distorção da arquitetura e repleção dos seios medulares e subcapsulares por população neoplásica de linfócitos pequenos a médios.
Diagnóstico	Linfoma de células pequenas.
Amostra (3ª amostra)	"Linfonodo pancreático"
Exame Macroscópico	Recebido fragmento com 1,5 cm de maior eixo.
Exame Microscópico	Gânglios linfáticos sede de neoplasia linfóide, com distorção da arquitetura e repleção dos seios medulares e subcapsulares por população neoplásica de linfócitos pequenos a médios. Amplas áreas de necrose.
Diagnóstico	Linfoma células pequenas.

Anexo 7 – Relatório da Imunohistoquímica do Caso Clínico 1

Análise Realizada	Técnica de imunohistoquímica anti-CD3 e anti-CD20
Resultado	CD3: positivo na população linfóide que infiltra os seios medulares e subcapsulares. CD20: positividade em áreas ganglionares remanescentes com manutenção da arquitetura folicular. Assinala-se neoplasia linfóide, de células pequenas, com fenótipo T.

Anexo 8 – Hemogramas do Caso Clínico 2

Análises	Intervalo de Referência	1º Consulta	1º Consulta de	Hospitalização		
		(29/5/19)	Reavaliação	6/6/19	8/6/19	10/6/19
			(4/6/19)			
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	7.33	24.64	25.85	23.78	22.33
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	0.89	1.87	4.53	1.5	2.18
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.29	1.06	1.24	1.23	1.42
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	6.14	21.34	23.63	21.07	18.56
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.01	0.35	0.16	0.09	0.11
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.00	0.01	0.01	0.00	0.06
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	6.0	3.5	2.86	3.5	3.5
HGB	8-15 g/dL	9.0	5.8	4.9	5.8	5.5
HCT	24-45%	28.94	17.65	14.77	17.75	17.84
MCV	39-55 fL	48	50	52	51	51
MCH	12.5-17.5 pg	15	16.6	17.0	15.6	15.6
MCHC	30-36 g/dL	31.1	33	33.1	33	30.7
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	173	114	140	252	280

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 9 – Hemogramas do Caso Clínico 2 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	2º Consulta de	3º Consulta de	4º Consulta de	10º Consulta de
		Reavaliação	Reavaliação	Reavaliação	Reavaliação
		(12/6/20)	(25/6/19)	(3/7/19)	(24/9/19)
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	27.95	7.40	8.03	4.34
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	2.06	1.5	1.98	0.7
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	1.32	0.24	0.48	0.28
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	24.47	5.98	5.54	3.3
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.08	0.01	0.02	0.05
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.02	0.00	0.00	0.00
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	3.32	4.88	5.54	5.02
HGB	8-15 g/dL	5.5	7.2	9.3	10.1
HCT	24-45%	17.48	20.89	25.16	25.6
MCV	39-55 fL	53	43	43	51
MCH	12.5-17.5 pg	16.4	14.8	15.9	20.1
MCHC	30-36 g/dL	31.3	34.6	37.0	39.4
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	752	463	368	56

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 10 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 2

Análises	Intervalo de Referência	1º Consulta (29/5/19)
Albumina	2.2-4.4 g/dL	1.6
ALP	10-90 U/L	19
ALT	20-100 U/L	21
Amilase	300-1100 U/L	455
Bilirrubina Total	0.1-0.6 mg/dL	0.3
Ureia	10-30 mg/dL	10
Cálcio	8.0-11.8 mg/dL	5.6
Fosforo	3.4-8.5 mg/dL	3.0
Creatinina	0.3-2.1 mg/dL	0.9
Glucose	70-150 mg/dL	107
Sódio	142-164 mmol/dL	110
Potássio	3.7-5.8 mmol/dL	2.7
Proteínas Totais	5.4-8.2 g/dL	4.6
Globulina	1.5-5.7 g/dL	3.0
ALP – Fosfatase Alcalina; ALT – Alanina Aminotransferase.		

Anexo 11 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 2 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	3º Consulta de Reavaliação (25/6/19)	5º Consulta de Reavaliação (9/7/19)
Albumina	2.3-3.5 g/dL	-	3.2
Creatinina	0.9-1.9 mg/dL	0.9	0.9
ALT	0-105 U/L	56	60
Bilirrubina Total	< 0.5 mg/dL	0.4	-
ALT – Alanina Aminotransferase;			

Anexo 12 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 2 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	6º Consulta de Reavaliação (23/7/19)	7º Consulta de Reavaliação (6/8/19)	8º Consulta de Reavaliação (21/8/19)	9º Consulta de Reavaliação (6/9/19)
ALT	23-109 U/L	44	36	35	44
ALP	4-81 U/L	31	-	-	11
GGT	1-3 U/L	-	1	1	-
Bilirrubina Total	< 0.60 mg/dL	0.15	-	-	-
ALT – Alanina Aminotransferase; ALP – Fosfatase Alcalina; GGT - γ-Glutamiltransferase.					

Anexo 13 – Resultado da Histopatologia do Caso Clínico 2

Amostra	"Massa intestinal"
Exame Macroscópico	Recebido segmento intestinal com 36 cm (incluindo 6 cm de ceco), centrado por massa que dista 9 e 25 cm dos topos cirúrgicos. A massa apresenta 4 cm de diâmetro de coloração esbranquiçada difusa que comprime o lume intestinal. Isolado 1 gânglio linfático. 7F-5C
Exame Microscópico	Parede intestinal densamente infiltrada por população neoplásica de células médias a grandes, com núcleo irregular e nucléolos múltiplos e evidentes. Contam-se 17 mitoses/10 hpf. Esta população está presente na camada mucosa, submucosa e muscular, dissociando os feixes de fibras e também na serosa e gordura mesentérica. A neoplasia não atinge os topos cirúrgicos. Observou-se gânglio linfático, reativo.
Diagnóstico	Linfoma intestinal, de células grandes.

Anexo 14 – Hemogramas do Caso Clínico 3

Análises	Intervalo de Referência	1º Consulta (17/12/17)	Pré-Cirúrgico (20/12/17)	Tratamento com Clorambucilo				
				7/2/18	21/2/18	7/3/18	21/3/18	4/4/18
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	3.55	20.20	5.57	5.01	6.07	5.70	12.77
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	0.37	2.10	1.73	1.36	2.13	1.89	1.6
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.07	0.45	0.30	0.34	0.15	0.39	0.70
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	3.08	17.21	3.43	2.74	3.67	3.89	10.85
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.02	0.42	0.11	0.05	0.1	0.06	0.04
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.00	0.02	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	8.26	8.50	9.64	9.53	9.87	9.71	8.07
HGB	8-15 g/dL	12.6	13.2	14.0	14.2	14.5	14.1	11.5
HCT	24-45%	34.88	35.10	38.99	38.65	40.61	41.43	34.33
MCV	39-55 fL	42	41	40	41	41	43	43
MCH	12.5-17.5 pg	15.3	15.5	14.5	14.9	14.7	14.6	14.3
MCHC	30-36 g/dL	36.2	37.5	35.8	36.7	35.7	34.1	33.5
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	243	183	363	359	438	418	323

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 15 – Hemogramas do Caso Clínico 3 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	8º Consulta de Reavaliação (19/4/18)	9º Consulta de Reavaliação (19/5/18)	10º Consulta de Reavaliação (19/6/18)	11º Consulta de Reavaliação (9/7/18)	12º Consulta de Reavaliação (22/11/18)	13º Consulta de Reavaliação (18/7/19)	14º Consulta de Reavaliação (18/10/19)
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	4.49	4.59	4.55	6.09	5.4	4.15	5.3
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	0.9	1.35	1.35	1.66	1.02	0.83	1.11
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.19	0.33	0.10	0.49	0.44	0.33	0.56
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	3.39	2.69	3.09	3.93	4.08	2.96	4.81
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.02	0.02	0.01	0.01	0.37	0.02	0.02
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	8.18	9.26	9.27	8.98	8.29	8.70	8.24
HGB	8-15 g/dL	11.8	13.2	12.9	12.5	11.6	12.2	12.4
HCT	24-45%	34.82	38.28	38.04	36.49	36.70	33.49	31.52
MCV	39-55 fL	43	41	41	41	44	38	38
MCH	12.5-17.5 pg	14.4	14.3	13.9	14.0	14.0	14.0	15.0
MCHC	30-36 g/dL	33.8	34.6	33.9	34.4	31.7	36.4	39.3
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	314	395	370	392	331	407	362

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 16 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 3

Análises	Intervalo de Referência	1º Consulta (17/12/17)	Tratamento com Clorambucilo		8º Consulta de Reavaliação (19/4/18)	9º Consulta de Reavaliação (19/5/18)
			7/2/18	4/4/18		
Albumina	2.2-4.4 g/dL	3.2	-	3.0	3.8	3.9
ALP	10-90 U/L	24	28	15	23	23
ALT	20-100 U/L	49	48	58	40	52
Amilase	300-1100 U/L	348	-	422	573	592
Bilirrubina Total	0.1-0.6 mg/dL	0.3	-	0.2	0.3	0.3
Ureia	10-30 mg/dL	14	24	12	18	17
Cálcio	8.0-11.8 mg/dL	9.1	-	9.9	10	10.3
Fosforo	3.4-8.5 mg/dL	1.9	-	2.2	3.3	3.3
Creatinina	0.3-2.1 mg/dL	1.0	1.1	1.3	1.0	1.4
Glucose	70-150 mg/dL	211	101	127	114	106
Sódio	142-164 mmol/dL	133	-	142	146	145
Potássio	3.7-5.8 mmol/dL	4.3	-	4.2	3.9	4.6
Proteínas Totais	5.4-8.2 g/dL	7.0	7.8	7.3	7.0	7.0
Globulina	1.5-5.7 g/dL	3.8	-	4.3	3.2	3.1

ALP – Fosfatase Alcalina; ALT – Alanina Aminotransferase.

Anexo 17 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 3 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	10º Consulta de Reavaliação (19/6/18)	12º Consulta de Reavaliação (22/11/18)	13º Consulta de Reavaliação (18/7/19)	14º Consulta de Reavaliação (18/10/19)
Albumina	2.2-4.4 g/dL	3.7	3.6	3.8	3.7
ALP	10-90 U/L	22	24	27	30
ALT	20-100 U/L	60	55	49	48
Amilase	300-1100 U/L	525	582	569	579
Bilirrubina Total	0.1-0.6 mg/dL	0.3	0.3	0.3	0.2
Ureia	10-30 mg/dL	25	23	22	23
Cálcio	8.0-11.8 mg/dL	9.9	10.0	10.2	10.1
Fosforo	3.4-8.5 mg/dL	4.1	4.6	3.9	4.0
Creatinina	0.3-2.1 mg/dL	1.0	1.1	1.1	1.0
Glucose	70-150 mg/dL	153	150	105	112
Sódio	142-164 mmol/dL	146	147	152	148
Potássio	3.7-5.8 mmol/dL	4.6	4.9	4.0	4.4
Proteínas Totais	5.4-8.2 g/dL	7.1	6.7	6.9	6.9
Globulina	1.5-5.7 g/dL	3.3	3.1	3.1	3.2

ALP – Fosfatase Alcalina; ALT – Alanina Aminotransferase.

Anexo 18 – Relatório da Histopatologia do Caso Clínico 3

Amostra	"Estômago"
Exame Macroscópico	Recebidos múltiplos fragmentos com cerca de 0,3 cm de maior eixo cada.
Exame Microscópico	Biópsia com boa representação da mucosa e com muscularis mucosae bem desenvolvida. A mucosa está alta, sem inflamação evidente, observando-se algumas glândulas dilatadas. Aderidos à mucosa encontram-se organismos espiralados.
Diagnóstico	Estômago sem alterações de manifesto significado patológico.
Amostra (2ª amostra)	"Linfonodo mesentérico"
Exame Macroscópico	Recebidos múltiplos fragmentos com cerca de 0,3 cm de maior eixo cada.
Exame Microscópico	Fragmento de gânglio linfático com desorganização arquitetural causada pela infiltração de linfócitos pequenos e médios, sem organização definida.
Diagnóstico	Linfoma de células pequenas.
Amostra (3ª amostra)	"Íleo"
Exame Macroscópico	Recebidos múltiplos fragmentos com cerca de 0,3 cm de maior eixo cada.
Exame Microscópico	Fragmentos de intestino delgado sede de infiltração linfóide neoplásica, de linfócitos pequenos e médios, que exibem epitelitropismo evidente.
Diagnóstico	Linfoma de células pequenas.

Anexo 19 – Hemogramas do Caso Clínico 4

Análises	Intervalo de Referência	1ª Consulta (22/11/18)	2ª Consulta (11/1/19)	1ª Consulta de Reavaliação (17/1/19)	2ª Consulta de Reavaliação (6/2/19)
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	14.19	21.51	21.90	20.38
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	1.16	1.81	1.5	1.66
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.61	0.56	1.06	0.84
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	12.36	19.10	19.76	17.81
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.05	0.04	0.08	0.06
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.00	0.00	0.01	0.01
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	6.95	6.29	6.88	7.27
HGB	8-15 g/dL	12.0	10.1	11.5	12.5
HCT	24-45%	32.35	31.12	34.03	37.78
MCV	39-55 fL	47	49	49	52
MCH	12.5-17.5 pg	17.2	16.0	16.7	17.2
MCHC	30-36 g/dL	36.0	32.4	33.8	33.1
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	407	333	586	479

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 20 – Hemogramas do Caso Clínico 4 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	CHOP até 7ª Semana				
		14/2/19	21/2/19	28/2/19	14/3/19	21/3/19
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	21.37	19.82	21.24	17.27	9.81
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	2.09	2.14	1.97	2.11	1.5
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	1.18	0.63	1.27	0.83	0.92
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	18.04	14.06	17.91	14.0	7.52
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.05	0.08	0.08	0.03	0.01
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	5.95	7.05	7.30	6.67	6.79
HGB	8-15 g/dL	11.1	12.1	12.7	11.7	11.8
HCT	24-45%	30.57	36.07	37.62	34.63	35.13
MCV	39-55 fL	51	51	51	52	52
MCH	12.5-17.5 pg	17.5	17.2	17.4	17.2	17.3
MCHC	30-36 g/dL	36.0	33.6	33.8	33.6	33.5
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	436	653	616	459	485

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 21 – Hemogramas do Caso Clínico 4 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	1ª Hospitalização			1 Semana após a alta (4/4/19)	2ª Hospitalização			
		25/3/19	26/3/19	27/3/19		11/4/19	12/4/19	14/4/19	15/4/19
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	35.37	64.32	38.25	18.07	38.27	95.87	75.14	34.15
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	1.61	2.10	1.94	2.16	3.47	9.36	5.90	2.70
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.97	0.42	0.38	1.5	1.7	7.22	6.56	0.58
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	32.69	61.14	35.75	13.63	32.66	78.13	61.93	30.81
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.09	0.60	0.16	0.71	0.35	1.02	0.67	0.06
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.02	0.06	0.02	0.05	0.06	0.14	0.08	0.01
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	6.31	5.99	6.37	5.0	5.45	5.0	4.30	4.27
HGB	8-15 g/dL	11.0	11.1	11.2	8.8	9.9	9.1	8.2	7.1
HCT	24-45%	32.46	31.09	32.7	26.54	29.43	26.37	23.07	22.85
MCV	39-55 fL	51	52	51	53	54	54	54	53
MCH	12.5-17.5 pg	17.5	18.5	17.5	17.5	17.5	17.5	19.2	16.7
MCHC	30-36 g/dL	34.0	35.7	34.1	33.0	33.8	34.7	35.8	31.2
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	480	465	466	316	711	626	530	548

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 22 – Hemogramas do Caso Clínico 4 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	CHOP 11ª Semana (1/5/19)	3ª Hospitalização (14/5/19)	CHOP 15ª Semana (29/5/19)	11ª Consulta de Reavaliação (21/6/19)	12ª Consulta de Reavaliação (7/11/19)
WBC	5.5-19.5 x 10 ³ /μL	16.37	57.34	10.56	46.82	23.26
LIN	1.5-7 x 10 ³ /μL	1.5	6.04	1.5	3.61	3.39
MON	0-1.5 x 10 ³ /μL	0.9	4.92	0.56	4.27	1.23
NEU	2.5-14 x 10 ³ /μL	14.1	46.27	8.95	38.64	18.55
EOS	0-1 x 10 ³ /μL	0.12	0.09	0.04	0.27	0.08
BAS	0-0.2 x 10 ³ /μL	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01
RBC	5.0-10.0 x 10 ⁶ /μL	6.75	6.28	5.94	5.68	5.71
HGB	8-15 g/dL	10.8	10.1	8.8	8.8	12.4
HCT	24-45%	34.21	31.17	28.19	21.9	26.74
MCV	39-55 fL	51	50	47	39	47
MCH	12.5-17.5 pg	16.0	16.0	14.8	15.5	17.5
MCHC	30-36 g/dL	31.6	32.3	31.2	40.2	36.0
PLT	300-800 x 10 ³ /μL	432	771	386	452	448

WBC – Células brancas do sangue, do inglês *white blood cell*; LIN – Linfócitos; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos; BAS – Basófilos; RBC – Células vermelhas do sangue, do inglês *red blood cells*; HGB – Hemoglobina; HCT – Hematócrito; MCV – Volume corpuscular médio, do inglês *mean cell volume*; MCH – Conteúdo médio de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin*; MCHC – Média da concentração de hemoglobina, do inglês *mean cell hemoglobin concentration*; PLT – Plaquetas.

Anexo 23 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 4

Análises	Intervalo de Referência	1ª Consulta (22/11/18)	2ª Consulta (11/1/19)	2ª Consulta de Reavaliação (6/2/19)	21/2/19	CHOP até 7ª Semana	28/2/19	14/3/19	21/3/19
Albumina	2.2-4.4 g/dL	3.7	2.9	-	-	3.9	-	-	-
ALP	10-90 U/L	45	31	40	44	39	60	58	58
ALT	20-100 U/L	64	74	33	38	34	80	90	90
Amilase	300-1100 U/L	1612	1322	-	-	1017	-	-	-
Bilirrubina Total	0.1-0.6 mg/dL	0.3	0.3	-	-	0.3	-	-	-
Ureia	10-30 mg/dL	28	23	29	22	15	26	21	21
Cálcio	8.0-11.8 mg/dL	10.3	9.5	-	-	10.7	-	-	-
Fosforo	3.4-8.5 mg/dL	3.3	4.1	-	-	3.7	-	-	-
Creatinina	0.3-2.1 mg/dL	1.2	1.7	1.7	1.2	1.5	1.4	1.7	1.7
Glucose	70-150 mg/dL	167	104	90	107	104	99	128	128
Sódio	142-164 mmol/dL	139	145	-	-	146	-	-	-
Potássio	3.7-5.8 mmol/dL	3.7	3.8	-	-	4.5	-	-	-
Proteínas Totais	5.4-8.2 g/dL	6.9	6.2	6.4	7.3	7.4	7.3	6.8	6.8
Globulina	1.5-5.7 g/dL	3.2	3.3	-	-	3.5	-	-	-

ALP – Fosfatase Alcalina; ALT – Alanina Aminotransferase.

Anexo 24 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 4 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	1 Semana após a alta (4/4/19)	2ª Hospitalização (11/4/19)	3 dias após a alta (18/4/19)	3ª Hospitalização (14/5/19)	CHOP 15ª Semana (29/5/19)	11ª Consulta de Reavaliação (21/6/19)
Albumina	2.2-4.4 g/dL	-	3.8	-	3.3	3.2	3.5
ALP	10-90 U/L	42	68	77	87	64	64
ALT	20-100 U/L	93	93	89	146	90	40
Amilase	300-1100 U/L	-	1348	-	1709	984	1090
Bilirrubina Total	0.1-0.6 mg/dL	-	0.3	-	0.3	0.3	0.3
Ureia	10-30 mg/dL	18	11	13	22	24	18
Cálcio	8.0-11.8 mg/dL	-	10	-	9.9	10.0	10.7
Fosforo	3.4-8.5 mg/dL	-	2.4	-	4.4	4.2	3.9
Creatinina	0.3-2.1 mg/dL	1.4	1.2	1.6	1.2	1.0	0.9
Glucose	70-150 mg/dL	107	141	83	78	93	97
Sódio	142-164 mmol/dL	-	146	-	146	152	147
Potássio	3.7-5.8 mmol/dL	-	4.2	-	4.7	4.7	4.4
Proteínas Totais	5.4-8.2 g/dL	6.4	7.4	6.8	6.6	5.8	6.6
Globulina	1.5-5.7 g/dL	-	3.6	-	3.3	2.6	3.0

ALP – Fosfatase Alcalina; ALT – Alanina Aminotransferase.

Anexo 25 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 4 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	Consulta de Reavaliação da Dermatofitose (12/8/19)	12ª Consulta de Reavaliação (7/11/19)
ALT	23-109 U/L	97	48
GGT	1-3 U/L	1	1
Creatinina	0.70-2.20 mg/dL	-	1.47
Albumina	2.1-3.3 g/dL	-	3.3
ALT – Alanina Aminotransferase; GGT - γ-Glutamilttransferase.			

Anexo 26 – Análises Bioquímicas do Caso Clínico 4 (continuação)

Análises	Intervalo de Referência	Consultas de Reavaliação da Dermatofitose	
		19/9/19	26/9/19
ALT	0-105 U/L	51	72
ALP	0-123 U/L	33	41
ALT – Alanina Aminotransferase; ALP – Fosfatase Alcalina.			

Anexo 27 – Relatório da Histopatologia do Caso Clínico 4

Amostra	"Linfonodos mesentéricos e ileo"
Exame Macroscópico	Recebido 4 fragmentos com dimensões que variam entre 0,4 e 0,8 cm de maior eixo. 4F - 1C - IT
Exame Microscópico	Parede intestinal densamente infiltrada por população neoplásica de células médias e grandes, com núcleo oval e nucléolos evidentes. Esta população obscurece a mucosa, com marcado epiteliotropismo e infiltra a submucosa. Mitoses reduzidas (<3/10 hpf). A mesma população está presente no gânglio linfático.
Diagnóstico	Linfoma intestinal de células grandes, com representação ganglionar.

Anexo 28 – Relatório da Imunohistoquímica do Caso Clínico 4

Análise Realizada	Técnica de imunohistoquímica anti-CD3 e anti-CD20
Resultado	CD3: Positividade maioritária na população linfóide neoplásica que obscurece a mucosa intestinal, com marcado epiteliotropismo, e que infiltra a submucosa. A mesma população está representada no gânglio. CD20: Positividade minoritária, em agregados foliculares linfóides, dispersos. Assinala-se neoplasia linfóide de fenótipo T, que se enquadra num linfoma EATCL, tipo I (Linfoma de células T, transmural).