

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO LINFOMA FELINO NO BRASIL**

ELAINE ERIKA TSURUDA

Botucatu – SP

Março 2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO LINFOMA FELINO NO BRASIL**

ELAINE ERIKA TSURUDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista como pré-requisito para obtenção do título de Mestre

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves

Botucatu – SP

Março 2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA DE  
BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA  
APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Tsuruda, Elaine Erika.

Estudo epidemiológico do linfoma felino no Brasil /

Elaine Erika Tsuruda. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária  
e Zootecnia

Orientador: Carlos Eduardo Fonseca Alves

Capes: 50503006

1. Epidemiologia. 2. Vírus da imunodeficiência felina.  
3. Vírus da leucemia felina. 4. Retroviridae.

Palavras-chave: Epidemiologia; FIV; FeLV; Linfoma felino;  
Retrovírus.

Nome do autor (a): Elaine Erika Tsuruda

Título: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO LINFOMA FELINO NO BRASIL

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Carlos Eduardo Fonseca

Presidente e Orientador

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ - UNESP -  
Botucatu /SP

Profa. Dra. Simone Crestoni Fernandes

IOVET – Instituto de Oncologia Veterinária de São Paulo

Prof. Dra. Juliany Gomes Quitzan

Membro

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal - FMVZ – UNESP  
Botucatu

Data da defesa: 01 de março de 2024.

*Dedico à minha família, Chogiro  
Tsuruda e Lais Ayumi Tsuruda, que  
sempre entenderam a minha ausência  
para que eu pudesse desenvolver meus  
projetos e sonhos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão ao meu orientador, Prof. Carlos Eduardo Fonseca Alves por sua orientação, dedicação, paciência e expertise. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho, e sou grata pela oportunidade de aprender com você.

Agradeço sinceramente a todas as pessoas e à instituição da FMVZ UNESP de Botucatu que estiveram ao meu lado e me apoiaram ao longo desta jornada de pesquisa e escrita da dissertação de mestrado.

Gostaria de expressar minha gratidão aos professores e colegas do meu programa de mestrado, que contribuíram para meu crescimento acadêmico e pessoal ao compartilhar conhecimentos e ideias estimulantes. Suas discussões me ajudaram a expandir minha compreensão do tema.

Não posso deixar de expressar minha gratidão aos meus amigos e familiares, que me apoiaram incondicionalmente durante todo o processo. Seu amor, encorajamento e compreensão foram essenciais para minha motivação e bem-estar emocional ao longo desta jornada.

Por fim, gostaria de agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. Seja por meio de discussões, conselhos, incentivo e inspiração, cada interação deixou uma marca em minha jornada e sou grata por isso.

A todos vocês, minha sincera gratidão.

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e contribuição de cada um de vocês.

## SUMÁRIO

RESUMO	12
<b>ABSTRACT</b>	13
CAPÍTULO 1	15
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 <i>Etiologia</i>	13
2.2 <i>Epidemiologia</i>	16
2.3 <i>Classificação</i>	18
2.4 <i>Sinais clínicos</i>	21
2.5 <i>Fatores predisponentes</i>	25
2.6 <i>Diagnóstico</i>	27
2.7 <i>Tratamento</i>	30
2.8 <i>Prognóstico</i>	33
REFERÊNCIAS	34
3. HIPÓTESE	40
4. OBJETIVOS	40
Gerais	40
Específicos	40
CAPÍTULO 2	41
ARTIGO	42
RESUMO	42
1. INTRODUÇÃO	43
2. MATERIAIS E MÉTODOS	45
2.1 <i>Desenho do Estudo</i>	45
2.2 <i>Atestado de ética</i>	45
2.3 <i>Seleção dos centros participantes</i>	45
2.4 <i>Análise estatística</i>	46
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4. CONCLUSÃO	49
6. REFERÊNCIAS	50

## RESUMO

Devido ao aumento da expectativa de vida dos animais dado os avanços na medicina veterinária, patologias como neoplasias malignas se tornam cada vez mais presentes na clínica de pequenos animais. Nos gatos, os linfomas representam um terço de todas as neoplasias felinas e 90% das neoplasias hematopoiéticas. Atualmente, é escasso na literatura estudos que correlacionam dados clínicos e demográficos com a presença deste processo canceroso. Logo, este estudo retrospectivo e não randomizado visa investigar de forma abrangente a ocorrência de linfoma em felinos no Brasil. O objetivo principal é determinar a associação da neoplasia com fatores como sexo, idade e presença de doenças retrovirais, bem como identificar os fatores de risco associados. Para isso, foram coletadas informações de centros veterinários especializados em todo o Brasil e realizadas análises estatísticas. Esses dados são essenciais para compreender a relevância da distribuição da doença no país, pois há uma carência de informações nesse sentido. Foram obtidos dados de 607 gatos de todas as cinco regiões do Brasil e do distrito Federal. Dos gatos avaliados, 52,38% (N=318) eram machos, 43,82 (N=266) eram fêmeas e em 3,8% (N=63) a informação sobre sexo não estava disponível. A informação sobre o status de infecção FIV e FeLV não foi precisa em todos os prontuários. Foi possível identificar 152 animais positivos para FeLV e 16 para FIV. No entanto para os outros animais (N=439), não constava a informação sobre testagem do vírus da FIV ou FeLV. Os dados de raça estavam disponíveis para 588 animais. Em 92,5% (N=544) dos casos, os animais não apresentavam raça definida, e em 7,5% (N=44) dos casos, os animais apresentavam padrão racial. As raças mais frequentes foram a Siamês (N=19) e Persa (N=19). Para uma melhor análise estatística, os animais foram categorizados em grupos para a variável idade. A variável idade estava disponível para 573 casos. Em 33,15% (N=190) dos casos, os animais apresentaram entre 0 a 5 anos, em 34,45% (N=198) dos casos os animais apresentaram entre 6 e 10 anos de idade e em 32,4% (N=185) dos casos, os animais apresentaram mais que 10 anos. A obtenção dessas informações contribuirá para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, controle e promoção do bem-estar dos animais afetados por essa neoplasia. Pode-se concluir nesse estudos que no Brasil, os gatos com linfoma são em sua maioria sem raça definida e com idade superior a 6 anos.

**Palavras-chave:** Linfoma felino, Retrovírus, Epidemiologia, FIV, FeLV.

## ABSTRACT

Due to the increased life expectancy of animals given advances in veterinary medicine, pathologies such as malignant neoplasms are increasingly present in small animal clinics. In cats, lymphomas represent one-third of all feline neoplasms and 90% of hematopoietic neoplasms. Currently, there is a lack of studies in the literature that correlate clinical and demographic data with this cancerous process. Therefore, this retrospective and non-randomized study aims to comprehensively investigate the occurrence of lymphoma in cats in Brazil. The main objective is to determine the association of the neoplasm with factors such as sex, age, and the presence of retroviral diseases and identify associated risk factors. For this purpose, information was collected from specialized veterinary centers throughout Brazil, and statistical analyses were conducted. These data are essential for understanding the relevance of the disease's distribution in the country, as there is a lack of information in this regard. Data were obtained from 607 cats from all five regions of Brazil and the Federal District. Of the evaluated cats, 52.38% (N=318) were males, 43.82% (N=266) were females, and in 3.8% (N=63) the information on sex was not available. Information on FIV and FeLV infection status was not precise in all records. It was possible to identify 152 animals positive for FeLV and 16 for FIV. However, for the other animals (N=439), there was no information on FIV or FeLV virus testing. Breed data were available for 588 animals. In 92.5% (N=544) of the cases, the animals were of no defined breed, and in 7.5% (N=44) of the cases, the animals had a breed pattern. The most frequent breeds were Siamese (N=19) and Persian (N=19). For better statistical analysis, the animals were categorized into age groups. The age variable was available for 573 cases. In 33.15% (N=190) of the cases, the animals were between 0 to 5 years old, in 34.45% (N=198) of the cases, the animals were between 6 and 10 years old, and in 32.4% (N=185) of the cases, the animals were over 10 years old. The acquisition of this information will contribute to the development of effective strategies for the prevention, control, and promotion of the well-being of animals affected by this neoplasm. It can be concluded from this study that in Brazil, cats with lymphoma are mostly of no defined breed and over 6 years old.

**Keywords:** Feline Lymphoma, Retrovirus, Epidemiology, FIV, FeLV.

# **CAPÍTULO 1**

## 1. INTRODUÇÃO

Com o avanço da medicina veterinária, ocorreu um aumento na expectativa de vida dos animais domésticos, e com isso, vem aumentando a ocorrência de doenças crônicas, como o câncer, na qual a idade é um fator de risco importante (CRISTO, 2018).

Linfoma é um termo abrangente para uma extensão de subclasses de uma neoplasia com malignidade variada, que depende diretamente do grau de acometimento, escore corporal do paciente, origem, e classificação histomorfológica. É a neoplasia hematopoiética mais comum na rotina clínica de felinos (KRICK, 2011). Atualmente, a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), adaptada de humanos, é usada para o diagnóstico de linfomas em animais domésticos. Ela correlaciona cada categoria de linfoma a um comportamento celular e grau de malignidade (VALLI, 2007).

Os linfomas são neoplasias caracterizadas pela proliferação clonal de linfócitos malignos, podendo ocorrer em qualquer órgão ou tecido. Essa doença sistêmica pode afetar várias localizações anatômicas em gatos, e a informação sobre o local de origem é importante, pois cada tipo de linfoma em felinos têm um prognóstico e tratamento distintos. De acordo com a revisão da literatura científica, ao longo dos últimos 25 anos, o linfoma alimentar/gastrointestinal tem sido identificado como o subtipo anatômico mais prevalente de linfoma em gatos, representando uma proporção superior a 50% dos casos (GIEGER, 2011). O trato gastrointestinal abriga uma grande concentração de células linfóides, conhecidas como tecido linfóide associado à mucosa (MALT), o que torna essa região uma localização frequente para o desenvolvimento do linfoma (MOORE, RODRIGUEZ-BERTOS e KASS, 2012).

Para o diagnóstico de linfoma em gatos, é comumente necessário utilizar uma combinação de métodos. Isso inclui exame clínico, exames laboratoriais, como ultrassonografia e radiografia, além da avaliação histopatológica de amostras de tecido. A citologia aspirativa por agulha fina pode ser útil para avaliar a presença de células neoplásicas em linfonodos ou massas palpáveis, porém a confirmação definitiva do diagnóstico é alcançada através da análise histopatológica. Outra abordagem que pode auxiliar na classificação do linfoma em subtipos mais específicos

é a imuno-histoquímica, que utiliza marcadores específicos para identificar a origem das células tumorais (VALLI et al., 2000).

O tratamento do linfoma em gatos pode envolver quimioterapia, radioterapia e terapia imunomoduladora, dependendo do subtipo do linfoma, estágio da doença e da saúde geral do gato (VALLI et al., 2000). A quimioterapia é frequentemente utilizada como tratamento inicial e pode incluir agentes como a doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona (VALLI et al., 2000). O prognóstico varia de acordo com o subtipo do linfoma e o estágio da doença, mas, em geral, o linfoma em gatos é considerado uma doença tratável e muitos gatos respondem bem ao tratamento (VALLI et al., 2000).

O prognóstico é influenciado pelo local do tumor e pela resposta individual do paciente ao tratamento estabelecido. Além da classificação do linfoma, proporcionar tratamento de suporte é essencial para melhorar o bem-estar e a tolerância ao tratamento específico (PIZA, 2023). O linfoma representa cerca de um terço das neoplasias nos felinos domésticos, acometendo principalmente o trato gastrointestinal (PIZA, 2023).

No momento, há duas categorias primárias de linfoma felino que são amplamente reconhecidas: aquelas que estão relacionadas aos retrovírus e aquelas que não têm uma origem viral identificada. A leucemia felina é causada por um retrovírus altamente oncogênico, sendo que os gatos portadores apresentam um risco relativo de desenvolver câncer de 60 vezes ou superior. A infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) também pode ser considerada uma causa de linfomas em gatos. Além disso, a presença do FIV aumenta significativamente o risco relativo de desenvolvimento de linfoma em gatos infectados, sendo estimado em 5 a 6 vezes maior em relação aos gatos não infectados (LOUWERENS, 2005).

As características epidemiológicas dos linfomas no Brasil podem apresentar diferenças em relação aos países desenvolvidos devido à persistência das infecções por FeLV (vírus da leucemia felina) e FIV no país. No Brasil, há uma carência de estudos abrangentes sobre a prevalência de FIV e FeLV. Entretanto, pesquisas conduzidas em países desenvolvidos, como na Europa e América do Norte, demonstram uma diminuição significativa na incidência dessas infecções virais após a adoção de estratégias como vacinação, testes e programas de quarentena. Pesquisas anteriores sugeriram uma possível ligação entre a elevada prevalência de infecção retroviral no Brasil e fatores epidemiológicos, como práticas inadequadas de

vacinação e testagem, que foram relacionados à incidência de doenças do sistema hematopoiético no país (LEITE, 2019). Fatores que contribuem para a alta frequência da infecção por FeLV no Brasil incluem escassez de vacinação, falta de detecção, acesso dos felinos à rua e o gênero masculino ( BIEZUS et al., 2019). No Brasil, foram conduzidos estudos epidemiológicos com o objetivo de detectar a presença do antígeno p27 do FeLV em gatos domésticos. Essas pesquisas revelaram diferentes prevalências de gatos soropositivos nos estados do Rio Grande do Sul (31% - Costa et al., 2017), Santa Catarina (22,26% - Biezus et al., 2019) e Rio de Janeiro (11,52% - Almeida et al., 2012). No entanto, estudos que utilizaram a técnica de PCR para diagnosticar a infecção por meio da detecção do DNA proviral encontraram taxas de prevalência mais elevadas. Diversos fatores contribuem para a alta frequência de infecção pelo FeLV no Brasil, incluindo a escassez de vacinação, a falta de detecção precoce, o acesso constante dos gatos à rua e a prevalência do gênero masculino (DE ALMEIDA et al., 2012; BIEZUS et al., 2019).

A importância de um registro oncológico reside na coleta de informações sobre doenças cancerígenas identificadas em uma população específica durante um período determinado, com uma distribuição geográfica precisa. No entanto, um sistema eficiente de registro de dados demográficos precisos é essencial. Além disso, a falta de uma classificação internacional e padronizada das doenças neoplásicas tem sido uma limitação significativa na maioria dos estudos realizados até o momento (VICHI et al., 2021).

O objetivo deste estudo é analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos do linfoma em felinos diagnosticados no território nacional e investigar uma possível correlação entre os vírus causadores do FIV e do FeLV e a patogenia dessa doença. Atualmente, há uma falta de informações detalhadas sobre a associação desses vírus com o linfoma em gatos, tornando essa pesquisa crucial para caracterizar essa relação. Através da análise desses aspectos, esperamos obter uma compreensão mais precisa dos fatores que podem contribuir para o desenvolvimento do linfoma em felinos, especialmente a possível influência dos vírus mencionados.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Etiologia

O linfoma é o câncer do sistema hematopoiético mais comumente observado em gatos. Essa condição representa aproximadamente um terço de todos os tumores identificados nesta espécie (KRUPA et al., 2022), tornando-se a neoplasia mais frequentemente diagnosticada entre os felinos (WITHROW et al., 2020). O linfoma é uma malignidade linfóide que tem origem em órgãos sólidos. Essa característica distingue os linfomas das leucemias linfóides, que se originam na medula óssea (COUTO, 2001). As células cancerígenas surgem a partir de células do sistema imunológico conhecidas como células linfóides, o que significa que o linfoma pode afetar qualquer tecido ou órgão do corpo (WOLFESBERGER et al., 2018).

O linfoma tem uma etiologia multifatorial, uma vez que várias causas podem influenciar seu surgimento, geralmente relacionados ao vírus da leucemia felina e ao vírus da imunodeficiência felina (HARTMANN, 2011).

A apresentação do linfoma em gatos ocorre em duas faixas etárias distintas, conhecidas como bimodalidade. O primeiro pico ocorre por volta dos 2 anos de idade, e o segundo pico ocorre entre 10 e 12 anos de idade. O primeiro pico é predominantemente observado em gatos que são positivos para o FeLV, enquanto o segundo pico é composto principalmente por gatos negativos para o FeLV. A idade média de diagnóstico do linfoma em gatos FeLV positivos é de 3 anos, enquanto em gatos FeLV negativos varia entre 7 e 8 anos (COUTO, 2001).

O vírus da leucemia felina (FeLV) tem a capacidade de induzir uma variedade de tumores em gatos, sendo os mais comuns o linfoma e a leucemia. O principal mecanismo pelo qual o FeLV promove a malignidade é através da integração de seu genoma no genoma celular, próximo a um proto-oncogene celular específico, o que resulta na ativação e superexpressão deste oncogene. Esses efeitos desencadeiam um crescimento descontrolado da célula afetada (clone), levando ao desenvolvimento de uma malignidade. Além disso, a presença do FeLV inibe uma resposta imunológica adequada. Uma variante do FeLV, conhecida como FeLV-A, pode também incorporar oncogenes celulares em seu genoma, formando vírus recombinantes, como o FeLV-B. Esses vírus recombinantes, ao infectar novas células, apresentam potencial oncogênico. (TSATSANIS et al., 1994). Dessa forma, as neoplasias causadas pelo FeLV são resultado de alterações genéticas adquiridas ao longo da vida, em que o

provírus integrado pode ativar um proto-oncogene ou inativar um gene supressor de tumor (FORMAN et al., 2009). Assim, as neoplasias causadas pela FeLV são resultado, em parte, de mutações de inserção adquiridas somaticamente. Essas mutações ocorrem quando o provírus integrado ativa um proto-oncogene ou desativa um gene supressor de tumor, contribuindo para o desenvolvimento desses tumores (HARTMANN, 2011).

Embora seja reconhecido que os gatos machos estão mais suscetíveis à infecção por FeLV, estudos têm demonstrado que as fêmeas apresentam uma maior ocorrência e prevalência de linfoma. No entanto, é importante destacar que um estudo comparativo realizado no Brasil revelou um maior número de gatos machos. Essas observações destacam a complexidade da relação entre gênero e o desenvolvimento de linfomas em gatos, ressaltando a necessidade de pesquisas adicionais nesta área (BIEZUS et al., 2023). Outros estudos relatam igual representação entre os sexos. Um risco maior para machos e fêmeas castrados é relatado, mas pode ser reflexo da idade, pois os mais velhos têm maior probabilidade de serem castrados. Mas deve-se levar em conta que os benefícios da castração superam em muito o risco do desenvolvimento de tumor intestinal e não se deve mudar as recomendações clínicas do veterinário em relação à castração (CRISTO et al., 2019).

Quanto à raça, os siameses, os gatos sem raça definida e as raças orientais foram considerados os mais predispostos a desenvolverem linfoma alimentar comparados às outras neoplasias intestinais (MAHONY et al., 1995).

Estudos registram que cerca de 70% dos casos de linfoma em gatos estão associados à presença do vírus da leucemia felina (FeLV). A ocorrência de viremia em gatos com linfoma varia de acordo com a forma anatômica de apresentação, sendo mais comum em gatos jovens com a doença, ao passo que gatos mais velhos tendem a ser negativos para FeLV. O FeLV foi reconhecido como um agente cancerígeno que provoca a transformação maligna dos linfócitos. Antes da ampla disponibilidade de vacinas preventivas contra o FeLV, estudos epidemiológicos estimaram uma taxa anual de incidência de linfoma felino de 200 casos por 100.000 gatos em risco. No entanto, com o desenvolvimento de vacinas contra o FeLV e a implementação de estratégias de detecção precoce e supressão de gatos portadores do vírus da população em geral, observou-se uma drástica redução na incidência de linfoma induzido pelo FeLV (FAN, 2003). Portanto, houve uma redução significativa na

incidência de casos de linfoma maligno com infecção simultânea pelo vírus da leucemia felina (BERTONE et al., 2002).

## *2.2 Epidemiologia*

As características epidemiológicas dos linfomas no Brasil podem ser diferentes daquelas em países desenvolvidos devido à persistente ocorrência das infecções por FeLV e FIV em felinos. A disponibilidade de estudos sobre a prevalência dessas infecções no Brasil é limitada, mas os resultados variam consideravelmente de acordo com o desenho do estudo. Um estudo relatou prevalência de até 31% para infecções por FIV e 10,1% para infecções por FeLV em certas áreas (LEITE-FILHO, 2020). Outro estudo revelou as taxas de prevalência do FIV em países da América do Sul, como o Brasil, variam entre 5,63% e 11,7% (BIEZUS et al., 2019), mas diferentemente dos relatos em São Paulo e Rio de Janeiro, em que as soroprevalências das populações urbanas de gatos domésticos foram de 12,9% e 21% (FILONI et al., 2008). O FeLV possui maior impacto global e é mais patogênico, causando maiores síndromes clínicas do que outros agentes infecciosos em gatos (HARTMANN, 2012). Ele pode causar tumores, principalmente o linfoma, e síndromes de supressão de medula óssea. Predispõe à anemia e deficiência no sistema imunológico. Entretanto, nos últimos 20 anos, sua prevalência vem diminuindo em grande parte dos países (HARTMANN, 2011). Em contraste, países desenvolvidos, como Europa e América do Norte, apresentam uma ocorrência muito menor dessas infecções virais devido à implementação de medidas como vacinação, testes e programas de quarentena. Estudos anteriores sugeriram uma possível associação entre a alta prevalência de infecções retrovirais no Brasil e fatores epidemiológicos, como práticas deficientes de vacinação e testes, que têm sido relacionados ao surgimento de neoplasias hematopoiéticas no país (LEITE-FILHO, 2020).

Pesquisas sugerem uma possível associação entre a presença do vírus da leucemia felina (FeLV) e o desenvolvimento de linfoma alimentar em felinos. A detecção da antigenemia e infecção ativa de FeLV pode ser realizada por meio do método ELISA, que identifica a presença da proteína do vírus p27 (MORRIS; DOBSON, 2007). Outra pesquisa observou que 60% dos casos de linfoma alimentar apresentavam a integração do provírus do FeLV em seu genoma, o que sugere um papel importante na oncogênese do linfoma alimentar, mais significativo do que se acreditava anteriormente (WEISS, 2010).

No que diz respeito ao linfoma alimentar, alguns autores consideram que a associação dessa neoplasia com o diagnóstico positivo para FIV ocorre apenas nos testes de Western Blot, uma vez que os resultados obtidos nos testes de Ensaio Imunoenzimático por Ligação (ELISA) estavam sendo minimizados (GABOR, 2001).

Um estudo realizado na Austrália sobre a prevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) constatou uma maior incidência em comparação com os casos de linfoma no hemisfério norte. O diagnóstico positivo para FIV estava fortemente associado ao linfoma, e é provável que essa infecção possa desencadear a neoplasia linfóide, o que pode ter sido subestimado pelos testes comerciais de sorologia (GARBOR et al., 2006).

O linfoma predomina entre as condições mais frequentes em gatos, sendo o trato gastrointestinal o local de origem principal comumente impactado. Em relação à prevalência, o linfoma é a neoplasia intestinal mais comum em gatos representando 55%, seguidos do adenocarcinoma 32% e mastocitoma 4%, todos diagnosticados histologicamente (BARRS & BEATTY, 2012). Existe uma relação do retrovírus da imunodeficiência viral felina (FIV) e da leucemia viral felina (FeLV) com o aparecimento dos linfomas.

Em 1980, a associação entre linfoma e FeLV tinha uma taxa de 70%, mas essa mesma associação apresentou em 2012, uma taxa de 13% na Alemanha. Os principais tipos de linfomas em gatos positivos para FeLV eram o mediastínico e o multicêntrico (CRISTO et al., 2019).

A ocorrência do linfoma do sistema nervoso representa uma parcela de até 13% do total de linfomas diagnosticados. Geralmente, esse tipo de linfoma é observado como um evento solitário em contraste com a forma multicêntrica da doença neoplásica. Recentemente, foi observada uma incidência significativa de 24% do linfoma felino primário no sistema nervoso central. Embora a ocorrência geral de linfoma no sistema nervoso central seja relativamente baixa, nos gatos, esse tipo de tumor representa a forma mais comum de neoplasia intracraniana, com uma taxa de prevalência de 14% após o meningioma (58,1%). Além disso, o linfoma é o principal tumor espinhal, com uma taxa de incidência de 38,8%, seguido pelo osteossarcoma vertebral (16,5%). Portanto, devido a esses fatores, o linfoma do sistema nervoso central deve ser considerado uma das principais doenças neurológicas que afetam os felinos (MANDARA et al., 2022).

No Brasil, o percentual de associação entre linfoma e infecção por FeLV tem sido maior ao encontrado em outros países (CRISTO et. al., 2019).

### 2.3 Classificação

A classificação do linfoma é determinada pela localização anatômica (SUNPONGSRI et al., 2022), características celulares e análises imunológicas e moleculares (TWOMEY, 2005) e pode se apresentar de quatro formas anatômicas distintas, cada uma com características específicas. A forma multicêntrica é caracterizada pela presença generalizada de linfonodos afetados, além de comprometimento do fígado, baço e/ou medula óssea. A forma mediastinal envolve linfonodos mediastinais comprometidos, podendo ou não afetar a medula óssea. A forma alimentar é caracterizada pela infiltração solitária, difusa ou multifocal do trato gastrointestinal, podendo ou não envolver linfonodos intra-abdominais (SUNPONGSRI et al., 2022). Por último, a forma extranodal pode afetar qualquer órgão ou tecido, como rins, sistema nervoso, olhos e pele (COUTO, 2001). Conforme mencionado por Moore (2013), a ocorrência predominante dos linfomas em gatos envolve áreas anatômicas além dos gânglios linfáticos, nos locais extranodais. A incidência do linfoma felino é mais comum no trato alimentar ou mediastino, sendo menos frequente o desenvolvimento de linfoma multicêntrico em gatos quando comparado com cães. Adicionalmente, é raro que o linfoma multicêntrico em gatos se apresente como linfadenomegalia periférica, ocorrendo predominantemente o envolvimento de múltiplos linfonodos e órgãos internos (TWOMEY, 2005).

O linfoma alimentar é a forma mais frequente de linfoma em gatos e afeta principalmente o trato gastrointestinal, podendo se espalhar para outras áreas do corpo. Existem três graus histológicos reconhecidos: baixo, intermediário e alto. Além disso, há uma subclassificação separada chamada linfoma de linfócitos granulares grandes, que pode ocorrer em qualquer um dos graus mencionados.

Diversas classificações histológicas de linfomas em humanos têm sido utilizadas por patologistas veterinários para avaliar neoplasias em nível microscópico. Duas dessas classificações são os esquemas de classificação Rappaport e Kiel, sendo que o esquema de classificação atualizado de Kiel é amplamente adotado na Europa atualmente. Embora os linfomas sejam altamente diferenciados em animais, o linfoma de Hodgkin é praticamente indetectável neles. Essa diferença fundamental entre linfomas humanos e animais tem levado a uma falta de solução definitiva para a

classificação histológica de neoplasias malignas linfoides na medicina veterinária, o que resulta em constantes modificações e atualizações nesse campo (ORIEKOVA et al., 2022).

Paralelamente, o National Cancer Institute propôs a classificação WF (Working Formulation) em 1982, a qual foi principalmente utilizada na América do Norte (SATO et al., 2014). A classificação de Kiel e sua versão atualizada trouxeram um conceito fundamental com base em critérios cito-imunológicos, enquanto a Formulação de Trabalho do Instituto Nacional do Câncer (NCI-WF) simplificou a classificação dos linfomas em tumores de alto e baixo grau. Em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou a classificação revisada dos linfomas em animais domésticos, conhecida como classificação europeu-americana (REAL). Essa classificação foi adaptada da medicina humana e enriquecida com informações sobre outros tumores mieloides hematopoiéticos, com o auxílio de um painel de especialistas veterinários da OMS (SATO et al., 2014).

Durante as últimas décadas, houve o desenvolvimento de diversos sistemas de classificação para tumores linfóides em animais. Esses sistemas levaram em consideração critérios morfológicos, imunofenotípicos e, mais recentemente, genotípicos. O objetivo desses esquemas de classificação foi estabelecer uma correlação entre os diferentes tipos histológicos e o comportamento biológico dos tumores, visando fornecer um prognóstico confiável, selecionar terapias eficazes e oferecer informações relevantes ao proprietário do animal de estimação (VEZZALI, 2010). A biópsia tecidual é frequentemente necessária para realizar classificações precisas na medicina veterinária de pequenos animais. No entanto, em certos casos, pode não ser viável obter amostras de tecido para diagnóstico inicial. Nesses casos, a classificação de Kiel é uma abordagem conveniente, pois permite determinar subtipos com base na morfologia celular, sem a necessidade obrigatória de análise histopatológica (SATO et al., 2014). O objetivo principal é relacionar cada categoria de linfoma com seu comportamento e nível de malignidade. É necessário identificar se as células afetadas pertencem à linhagem B ou T, o que geralmente é feito observando o fenótipo celular após coloração com hematoxilina-eosina e confirmado por imunofenotipagem. Também é importante levar em consideração a localização do tecido tumoral (VEZZALI, 2010). A maioria dos gatos diagnosticados com linfomas apresentam tumores de grau intermediário (35%) ou alto (54%). Esses tipos de linfomas têm um comportamento semelhante a doenças de progressão rápida, sendo

quase sempre fatais, mesmo com o uso de tratamentos quimioterápicos agressivos (KISELOW, 2008). O linfoma alimentar é mais prevalente do que as formas multicêntricas e extranodais no gato, e mais da metade dos gatos com essa neoplasia são diagnosticados com linfoma alimentar (COUTO, 2001).

A compreensão dos diferentes subtipos de linfoma em felinos ainda é restrita, especialmente quando se considera a integração de dados de desfechos clínicos (WOLFESBERGER et al., 2016). O subtipo específico do local extranodal afetado tem um impacto significativo no comportamento esperado da doença e na abordagem mais adequada para o tratamento do gato. Existe uma associação estreita entre o linfoma e o FeLV e esta é considerada um mau prognóstico. Os linfomas em gatos positivos para o antígeno FeLV têm origem em células T, enquanto os linfomas em gatos negativos para o antígeno FeLV têm origem em células B. O vírus do FeLV parece transformar células T maduras, células imaturas ou pró-timócitos, células nulas e possivelmente monócitos. Não há evidências de transformação de células B maduras, uma vez que as linhagens de células de linfoma felino e tumores primários não expressam imunoglobulina de superfície (HARTMANN, 2011).

Gatos com infecção progressiva do FeLV apresentam um risco aproximadamente 60 vezes maior de desenvolver linfoma em comparação com gatos não infectados, o que evidencia a gravidade dessa condição para a saúde felina (SUNPONGSRI et al., 2022). Os linfomas foram categorizados em diferentes subtipos com base na imunohistoquímica para detectar a expressão de marcadores CD3 e CD79a (Clusters de Diferenciação) distinguindo entre linfomas de células B, células T e não-B, bem como linfomas de células não-T.

#### *2.4 Sinais clínicos*

Os sinais clínicos observados em gatos com linfoma estão diretamente ligados à forma anatômica de sua apresentação. Gatos com linfoma generalizado ou multicêntrico geralmente exibem sintomas clínicos vagos e inespecíficos.

Comumente, os pacientes passam por exames devido a sintomas clínicos vagos, como perda de peso, falta de apetite e letargia. O aumento dos gânglios linfáticos pode levar ao bloqueio mecânico do fluxo linfático, resultando em edema. Se os gânglios comprimirem as vias aéreas, a tosse pode ser relatada como um sintoma. O exame físico de gatos com linfoma multicêntrico geralmente apresenta os seguintes achados: linfadenopatia generalizada maciça, podendo ser acompanhada ou não por

hepatomegalia, esplenomegalia ou lesões em locais além dos linfonodos, como nos olhos, pele, rins ou sistema nervoso. Os linfonodos afetados apresentam um aumento acentuado de tamanho (de 5 a 15 vezes o tamanho normal), são indolores e podem ser facilmente movidos. É importante ressaltar que uma síndrome de linfadenopatia reativa idiopática (hiperplásica) pode ter características clínico-patológicas semelhantes ao linfoma multicêntrico em gatos (COUTO, 2001).

O Linfoma Gastrointestinal de Células Grandes (LGAL) apresenta os sinais clínicos principais: perda de peso ( $\geq 80\%$ ), vômitos ( $\geq 70\%$ ), diarreia ( $\geq 60\%$ ) e anorexia parcial ou completa ( $\geq 50\%$ ). Além disso, letargia e polidipsia são sinais menos comuns. Esses sintomas clínicos geralmente persistem por mais de um mês, caracterizando uma apresentação crônica. Ao examinar o abdome, é comum encontrar anormalidades, como espessamento difuso nas alças intestinais, em mais de um terço da metade dos gatos afetados. Aproximadamente 20-30% dos casos apresentam uma massa abdominal palpável, resultante do aumento dos linfonodos mesentéricos ou, em casos raros, de uma massa focal no intestino (BAARS & BEATTY, 2012). Os indícios clínicos evidenciados em gatos acometidos por linfoma de alto grau (I/HGAL) e linfoma de linfócitos granulares grandes (LGLL) compartilham semelhanças com os observados no linfoma de baixo grau (LGAL), contudo, frequentemente apresentam um caráter mais agudo e/ou grave. Uma discrepância clínica de considerável magnitude, se comparada à LGAL, consiste na notável ocorrência de uma massa abdominal perceptível no momento do diagnóstico na maioria dos casos de I/HGAL e LGLL. Essa massa pode envolver um espessamento focal do intestino e/ou manifestações extra intestinais, tais como linfadenomegalia mesentérica, hepatomegalia ou renomegalia. Processos como intussuscepção, obstrução intestinal e perfuração intestinal são mais prevalentes em ocorrências de I/HGAL quando comparados à LGAL (BAARS & BEATTY, 2012). Os sinais clínicos do linfoma gastrointestinal e a doença intestinal crônica em felinos são muito semelhantes clinicamente. (KIUPEL, 2011).

Gatos jovens com linfoma mediastinal, geralmente procuram cuidados médicos quando apresentam sintomas como dispneia, tosse ou regurgitação recentes. Os sintomas respiratórios e digestivos superiores são causados pelo aumento dos linfonodos mediastinais anteriores, que comprimem estruturas adjacentes. Além disso, a presença de derrame pleural maligno pode contribuir para a gravidade dos sintomas respiratórios. Durante o exame físico, as anormalidades são

predominantemente encontradas na cavidade torácica e incluem diminuição dos sons broncovesiculares, deslocamento dos sons pulmonares normais para a região dorsal-caudal da cavidade torácica, som abafado à percussão da cavidade torácica ventral e um mediastino anterior que não pode ser comprimido. É importante destacar que gatos com linfoma mediastinal também podem apresentar síndrome de Horner (COUTO, 2001). Em um estudo retrospectivo com linfoma mediastinal felino realizado por Fabrizio et al., 2014 contendo uma amostra de cinquenta e cinco gatos, foram observadas diversas queixas clínicas. A dispnéia foi a queixa mais comum, sendo relatada por 43 gatos (78% da amostra). Além disso, a inapetência foi observada em 18 gatos (32%), a regurgitação em 7 gatos (13%), a tosse em 4 gatos (7%) e a pirexia em 1 gato (2%). Um total de 28 gatos (51%) apresentaram derrame pleural. A mediana da duração dos sinais clínicos antes da apresentação foi de 11,5 dias, variando de 1 a 70 dias (FABRIZIO et al., 2014).

Gatos que sofrem de linfoma alimentar frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, tais como vômitos, falta de apetite, diarreia e perda de peso. Ocasionalmente, podem surgir sintomas indicativos de obstrução intestinal ou peritonite, que ocorrem quando ocorre a ruptura de uma massa linfomatosa. Durante o exame físico desses pacientes, é comum observar a presença de massas no abdômen, como linfonodos mesentéricos aumentados ou massas intestinais, além do espessamento das alças intestinais no caso de linfoma difuso no intestino delgado (COUTO, 2001). Embora os vários subtipos de linfoma alimentar apresentem características semelhantes relacionadas à disfunção gastrointestinal, como perda de peso, vômitos e diarreia, há notáveis diferenças na forma como se manifestam clinicamente, nos métodos necessários para o diagnóstico, tratamento e prognóstico (BARRS & BEATTY, 2012).

Os sintomas clínicos e os resultados do exame físico em gatos com linfoma extranodal podem variar significativamente, dependendo da localização da(s) massa(s). Em geral, os sintomas clínicos são resultado da compressão ou deslocamento das células normais do órgão afetado (por exemplo, azotemia no linfoma renal, sintomas neurológicos no linfoma do sistema nervoso central [SNC]). Algumas formas comuns de linfoma extranodal em gatos incluem as formas nasofaríngea, ocular, renal e neural (COUTO, 2001).

O linfoma renal é uma condição relativamente frequente em gatos. Gatos que apresentam essa forma anatômica geralmente são levados para avaliação devido a

sinais clínicos vagos, muitas vezes associados à insuficiência renal crônica. Durante o exame físico, é observado que o gato está emaciado, com anemia e rins aumentados de tamanho, irregulares e firmes. É comum que ambos os rins sejam afetados (COUTO, 2001). O linfoma renal é a neoplasia mais prevalente nos rins de gatos, e frequentemente se manifesta através de sintomas como insuficiência renal aguda, perda de apetite, perda de peso e aumento da produção de urina e sede. Ao realizar a palpação do abdômen, é possível detectar rins aumentados bilateralmente, podendo apresentar uma superfície irregular, e essas características podem ser confirmadas por meio de exames radiográficos. Embora seja possível encontrar casos em que a apresentação seja aparentemente unilateral, a doença é considerada bilateral em todos os casos. Durante exames ultrassonográficos, é possível identificar o acometimento renal de forma inesperada, caso haja perda na definição da região córtico medular. Essa perda de definição pode ocorrer devido à infiltração cortical por linfócitos neoplásicos (HAYES, 2014).

O linfoma ocular também é comum em gatos e pode ocorrer como uma forma primária ou secundária à forma multicêntrica. Nesses casos, uma variedade de sinais e lesões pode estar presente, incluindo fotofobia, espasmo das pálpebras, lacrimejamento excessivo, sangramento no interior do olho, presença de pus, massas nos olhos ou na área retroorbitária, inflamação da terceira pálpebra, inflamação da úvea anterior, comprometimento da coróide e retina destacada (COUTO, 2001). O linfoma ocular pode se manifestar de forma unilateral ou bilateral e pode ocorrer antes do surgimento da doença sistêmica em muitos gatos, embora nem todos apresentem essa sequência de eventos (HAYES, 2014).

O linfoma nasal é uma condição comum em gatos, e os sinais clínicos são semelhantes aos de outros distúrbios do trato respiratório superior, incluindo espirros, secreção nasal unilateral ou bilateral (que varia de muco-purulenta a francamente sanguinolenta), respiração ruidosa, protusão ocular e deformidade facial (COUTO, 2001). A detecção de desvio ou retropropulsão do globo ocular deve chamar a atenção do médico para a possibilidade de extensões orbitais. Embora a radiografia possa mostrar o deslocamento das estruturas da linha média, aumento da opacidade dos tecidos moles, perda de detalhes na concha nasal e invasão óssea, essas mudanças não são exclusivas do câncer em comparação com a rinite ou linfoma em relação a outras doenças intranasais. Assim como em outros tipos de linfoma, é crucial realizar uma avaliação cuidadosa do estágio da doença (HAYES, 2014).

O linfoma pode se manifestar no cérebro ou na medula espinhal como um sinal primário de apresentação ou como um sinal de progressão da doença em gatos submetidos a tratamento. Geralmente, gatos com envolvimento do sistema nervoso central também apresentam linfoma em outros locais além do sistema nervoso central (HAYES, 2014). Gatos com linfoma neural apresentam uma variedade de sinais neurológicos. Embora os sinais do sistema nervoso central sejam mais comuns, também é possível o envolvimento dos nervos periféricos. Clinicamente, reconhecemos três formas de apresentação, incluindo linfoma epidural solitário, linfoma de neurópio (intracraniano ou intra-raquidiano) - também conhecido como verdadeiro linfoma do sistema nervoso central - e linfoma de nervo periférico. Os sinais neurológicos geralmente são multifocais, embora o envolvimento isolado do cérebro ou da medula espinhal também possa ocorrer. Os linfomas neurais podem se originar de forma primária ou podem ser secundários à forma multicêntrica. Vale ressaltar que o linfoma secundário no sistema nervoso central pode ser comum em gatos com a forma renal (COUTO, 2001).

Ao avaliar um gato com suspeita de linfoma, é importante considerar uma variedade de diagnósticos diferenciais. Os linfomas são conhecidos por serem grandes imitadores e podem se assemelhar a uma ampla gama de distúrbios neoplásicos e não neoplásicos (COUTO, 2001).

### *2.5 Fatores predisponentes*

A pesquisa sobre os efeitos das influências ambientais domésticas no desenvolvimento de linfoma felino despertou interesse desde a publicação de um estudo nos Estados Unidos. Esse estudo revelou que gatos expostos à fumaça do tabaco apresentavam maior probabilidade de desenvolver linfoma em comparação com gatos que viviam em lares livres de fumo (BERTONE et al., 2002). A exposição ambiental à fumaça do tabaco demonstrou estar correlacionada com um aumento no risco de 2,4 ou 3,2 vezes para o desenvolvimento de linfoma em gatos, considerando períodos de exposição iguais ou superiores a 5 anos, respectivamente (BAARS & BEATTY, 2012).

Além disso, outros fatores ambientais que podem aumentar o risco de linfoma em humanos e animais domésticos incluem a exposição ao radônio e a produtos químicos agrícolas. Contudo, a existência de resultados contraditórios na literatura científica em relação aos seres humanos e cães, aliada à escassez de estudos

abordando especificamente os gatos, ressalta a necessidade de uma investigação mais detalhada acerca do papel da exposição ao radônio e pesticidas, bem como sua possível associação com o desenvolvimento de linfoma (ECONOMU et al., 2020).

Ao longo das últimas duas décadas, observou-se uma diminuição significativa na associação do FeLV com o linfoma. Estudos recentes relatam taxas de prevalência de 25,5% nos Estados Unidos (1988-1996) e 20,8% na Alemanha (1996-2008). O FeLV é atualmente uma enfermidade pouco frequente, e a grande maioria dos casos de linfoma em gatos não é influenciada por ele. Portanto, o impacto clínico deste elemento na oncologia veterinária moderna é considerado relativamente baixo (Moore, 2013). A limitada relação entre o vírus da leucemia felina e o linfoma felino levanta questões sobre o impacto potencial do estilo de vida e do ambiente no risco de doença em gatos de estimação, de forma semelhante ao observado em seres humanos (Bertone et al., 2002). A análise de dados epidemiológicos sugere que a exposição dos animais de estimação à fumaça do tabaco pode estar associada ao desenvolvimento de certos tipos de câncer, incluindo linfomas (BERTONE et al., 2002; SMITH et al., 2020).

Existem autores que sustentam a ideia de que gatos siameses possuem uma predisposição genética para o desenvolvimento do linfoma mediastinal, enquanto não há relatos de outros tipos de linfoma nesta raça. Outros estudos relatam que os gatos da raça European Shorthair apresentam uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento do linfoma renal. No entanto, é importante observar que foram mencionados casos das raças British Shorthair e Scottish Fold. Essas observações indicam que a predisposição genética para o linfoma renal pode não se restringir exclusivamente aos European Shorthairs, mas também estar presente em outras raças felinas (ORIEKHOVA et al., 2023).

A diferenciação entre doença inflamatória intestinal (DII) e linfoma intestinal em gatos representa um desafio diagnóstico para médicos veterinários e patologistas. Ambas as condições são frequentemente diagnosticadas em gatos mais velhos de qualquer raça e sexo, e os sintomas clínicos mais comuns incluem vômitos, diarreia, perda de peso e alterações no apetite. (KIUPEL et al., 2011). A distinção entre linfoma intestinal e doença inflamatória intestinal (DII) em gatos vivos é frequentemente realizada por meio da avaliação histológica de biópsias intestinais. No entanto, diferenciar essas duas doenças apenas pela morfologia celular pode ser desafiador. Enquanto os linfomas de células B apresentam uma morfologia celular distinta e são

facilmente identificados microscopicamente, os linfomas intestinais de células T e a DII são caracterizados por infiltrações significativas de linfócitos pequenos, que não podem ser distinguidos apenas pela histologia. Infelizmente, os linfomas intestinais primários em gatos são mais frequentemente originados de células T. Os tecidos linfóides associados à mucosa (MALT) normalmente são compostos principalmente por linfócitos T, e tanto a DII quanto o linfoma intestinal de células T resultam na expansão de células T do MALT. Além disso, é comum a coexistência de linfoma e inflamação nos tecidos intestinais (KIUPEL et al., 2011). A imunofenotipagem tem se mostrado uma ferramenta diagnóstica importante na distinção entre doença inflamatória intestinal (DII) e linfoma intestinal quando as alterações histológicas são ambíguas. Uma população linfocítica monomórfica indica um diagnóstico de linfoma, enquanto uma população linfoplasmocítica indica inflamação. Além disso, um aumento no número de linfócitos intraepiteliais também apoia o diagnóstico de linfoma intestinal. As células T intra-epiteliais são mais facilmente identificadas em seções intestinais marcadas por imuno-histoquímica em comparação com seções coradas com hematoxilina e eosina (HE) (KIUPEL et al., 2011).

### *2.6 Diagnóstico*

O diagnóstico do linfoma felino tem início com a análise da história, sintomas, sinais clínicos, resultados do exame físico e estado retroviral do gato. Esses dados desempenham um papel fundamental no processo de citodiagnóstico e na determinação do prognóstico. A citologia permanece como uma abordagem rápida, não invasiva e eficaz (TWOMEY, 2005).

O citodiagnóstico do linfoma felino frequentemente é mais desafiador devido à localização do tumor e à morfologia celular. Portanto, a histopatologia é comumente necessária para um diagnóstico definitivo (TWOMEY, 2005). Os progressos no campo do diagnóstico, como a adoção da ultrassonografia abdominal, têm aprimorado a habilidade de identificar mudanças associadas à infiltração neoplásica, podendo ter influenciado a reclassificação de estágios no caso do linfoma felino (WILLIANS et al., 2021).

Identificar suas subclassificações a tempo de estabelecer um tratamento para o paciente ainda é um desafio para os veterinários patologistas. Pois além das características morfológicas é preciso identificar a linhagem celular do linfoma, sendo necessários exames mais específicos (ARESU, 2016)

A aplicação da ultrassonografia abdominal possibilita a avaliação minuciosa do trato gastrointestinal por meio da análise da espessura da parede, suas camadas constituintes, motilidade e conteúdo luminal. Uma parede intestinal saudável se apresenta na imagem ultrassonográfica com uma disposição de cinco camadas, exibindo alternância entre camadas hipocóicas e hiperecóicas que correspondem à superfície luminal, mucosa, submucosa, muscular e serosa. No que tange às medidas ultrassonográficas normais da espessura da parede intestinal, elas são as seguintes: duodeno e jejuno com valores  $\leq 2,8$  mm, íleo com valores  $\leq 3,2$  mm e cólon com valores  $\leq 1,7$  mm. Normalmente, o diâmetro dos linfonodos mesentéricos se mantém  $\leq 5$  mm. Em relação ao espessamento da parede, este pode ser caracterizado adicionalmente pela simetria, localização anatômica e se manifesta de maneira focal, multifocal ou difusa (BAARS & BEATTY, 2012).

A incidência de espessamento da camada muscular na avaliação ultrassonográfica é mais elevada em grupos de gatos com linfoma quando comparada àqueles com doença inflamatória intestinal (DII). Uma vez que a anormalidade no espessamento da camada intestinal é identificada, isso pode atuar como um indicador potencial para direcionar a realização de exames adicionais, como biópsias do intestino delgado, visando confirmar o diagnóstico de linfoma ou DII. Métodos imunohistoquímicos e, em particular, a análise de clonalidade (mediante o rearranjo gênico do receptor de células T), estão se consolidando como ferramentas valiosas na diferenciação entre linfoma e DII, possibilitando uma distinção mais precisa entre as populações para aprimorar as análises de imagem. Até o momento, a quantificação comparativa do grau de espessamento da camada muscular própria em gatos portadores de linfoma de células T pequenas ou DII, em relação a gatos saudáveis, não foi realizada (DANIAUX, et al., 2014).

O linfoma em felinos também é frequentemente derivado de células B, e a localização anatômica desempenha um papel na manifestação imunofenotípica. A análise imunofenotípica do linfoma tornou-se uma valiosa ferramenta para identificar o tipo celular envolvido e oferecer prognósticos. Essas metodologias empregam anticorpos para marcar agrupamentos de antígenos de diferenciação (CD) na superfície das células (TWOMEY, 2005).

O linfoma gastrointestinal de células T de pequenas dimensões em gatos está sendo identificado como uma variante distinta de linfoma gastrointestinal. Notavelmente, essa forma apresenta semelhanças tanto em ultrassonografia quanto

em aspectos histológicos quando comparada à doença inflamatória intestinal (DII) (DANIAUX, et al., 2014).

A técnica mais amplamente empregada para a avaliação de clonalidade é a reação em cadeia de polimerase (PCR) para rearranjo do receptor de antígeno (PARR). Virtualmente qualquer substância pode ser alvo de uma resposta imunológica, sendo que as respostas imunes são mediadas pelos receptores de antígeno. Estima-se que a diversidade dos receptores de imunoglobulina (Ig) das células B ou dos receptores de células T (TCR) esteja na ordem de  $10^{12}$ . Essa diversidade é possibilitada pelo rearranjo somático de sequências de DNA da linhagem germinativa dentro dos linfócitos. Os testes de clonalidade permitem visualizar a diversidade dos receptores de antígeno. A presença de receptores diversos sugere a presença de lesões inflamatórias (ou seja, policlonais), enquanto receptores uniformes indicam lesões neoplásicas (ou seja, clonais). Embora os primers usados nos testes PARR sejam específicos para células T ou células B, a linhagem celular não pode ser determinada por esses testes. Em até 10% dos casos, células T podem rearranjar genes do receptor de células B e vice-versa, em um processo de rearranjo entre linhagens. Portanto, os testes de clonalidade não devem ser usados para determinar a linhagem do clone. A clonalidade frequentemente sugere imortalidade e mitose descontrolada, como observado em casos de linfoma. Entretanto, a clonalidade nem sempre se traduz em malignidade. Expansões clonais benignas têm sido descritas em diversas doenças em humanos, bem como em cães, e é até mesmo um fenômeno bem documentado em indivíduos idosos saudáveis. Da mesma forma, estudos recentes avaliando testes de clonalidade em humanos e gatos encontraram especificidades tão baixas quanto 54,3% em humanos e 33,3% em gatos. Assim, a imuno-histoquímica (IHC) e o PARR devem sempre ser interpretados em conjunto e considerando todos os dados disponíveis, idealmente no mesmo laboratório (MARSILIO, 2021).

Através da citometria de fluxo, é possível analisar os linfócitos presentes em suspensões celulares, o que permite identificar os subtipos celulares envolvidos. Essa técnica também se mostra útil para distinguir células linfóides de outras linhagens celulares, como células granulocíticas e monocíticas. A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser empregada para detectar subtipos de linfócitos e determinar se a população de células é monoclonal ou policlonal. É importante notar que, de maneira geral, os estudos imunofenotípicos estão mais amplamente

disponíveis para cães em comparação com gatos. Além disso, a imunofenotipagem de linfomas em gatos possui menor utilidade como indicador prognóstico quando comparada aos resultados obtidos em cães. Ao contrário do que é observado em humanos e cães, a imunofenotipagem de linfomas não demonstra o mesmo poder prognóstico em gatos. Sendo assim, nos casos de felinos, os indicadores prognósticos mais valiosos continuam sendo o status retroviral, a localização anatômica e a resposta inicial ao tratamento (TWOMEY, 2005).

### *2.7 Tratamento*

A intervenção cirúrgica em gatos portadores de massas obstrutivas no trato gastrointestinal é recomendada para aliviar tanto a obstrução quanto o desconforto vinculado à referida massa. No entanto, em determinados casos, a remoção completa pode se mostrar inviável. A ablação cirúrgica das massas intestinais deve ser complementada pela realização de biópsias em outras regiões do sistema gastrointestinal, bem como no fígado, pâncreas e nos linfonodos mesentéricos, uma vez que é incomum a ocorrência isolada de massas linfomatosas sem o envolvimento simultâneo de órgãos adjacentes. A administração de quimioterapia após a cirurgia é recomendada, dada a natureza quase sempre multicêntrica do linfoma, ainda que não haja um protocolo de tratamento padrão universalmente aceito (GIEGER, 2011). Apesar de a quimioterapia convencional poder levar à remissão e prolongar a vida, recidivas são frequentes (THAMM, 2019).

Na rotina clínica, é comum administrar corticosteróides a gatos como medida para estimular o apetite e promover o bem-estar antes do início da quimioterapia, pois reduzem os sintomas, pelo menos parcialmente, pelo efeito citotóxico direto. No entanto, o uso prévio de corticosteróides antes da quimioterapia levanta preocupações, uma vez que pode ter um impacto negativo nos resultados terapêuticos, conforme evidenciado em estudos envolvendo cães, pois acredita-se que os corticosteróides possam desencadear uma diminuição na eficácia da quimioterapia (HLAVATY et al., 2021; THAMM, 2019).

Devido à forma sistêmica de apresentação do linfoma, a quimioterapia desempenha um papel fundamental no seu tratamento. Ao longo dos últimos 40 anos, foram realizadas várias pesquisas envolvendo uma ampla variedade de protocolos de quimioterapia, tanto com agentes únicos quanto com múltiplos agentes. No entanto, até o momento, não foi identificado um protocolo de quimioterapia ideal que combine

resultados positivos, baixa toxicidade e custo acessível. Um exemplo de protocolo de quimioterapia que se destaca por sua simplicidade, custo reduzido e eficácia intermediária é o uso isolado da doxorrubicina (DOX), mas diferentemente dos cães, a DOX como agente único em gatos possui menor eficácia. Normalmente, os protocolos de quimioterapia mais eficazes consistem em uma combinação de diferentes agentes, sendo a DOX um dos componentes essenciais. Esses protocolos, conhecidos como CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), são amplamente utilizados (THAMM, 2019), mas existem outros como o COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona ou prednisona) os quais ambos são os mais frequentemente mencionados (COLLETTE, et al., 2015).

Foi observado, com base em estudos atuais, que o tratamento com clorambucil oral e prednisona tem demonstrado resultados promissores em gatos com linfoma gastrointestinal (GI) de células pequenas e de baixo grau. Esses gatos têm apresentado uma média de sobrevida de 2 a 3 anos. Recentemente, um estudo retrospectivo revelou os resultados do uso de lomustina e prednisona como tratamento inicial em gatos com linfoma gastrointestinal de células intermediárias a grandes, com um tempo médio de sobrevida de 100 dias (THAMM, 2019).

Com base em estudos anteriores sobre o linfoma em cães, que não mostraram benefícios adicionais com a inclusão de quimioterapia de manutenção, alguns veterinários começaram a utilizar um protocolo semelhante ao esquema CHOP, porém sem a terapia de manutenção, para tratar casos de linfoma de alto grau em gatos. No entanto, há uma falta de estudos que investiguem o resultado desse tipo de tratamento em gatos, especialmente aqueles que não incluem medicamentos não-CHOP. Até onde o autor sabe, o único estudo que examinou especificamente um protocolo mais curto, sem manutenção e com múltiplos fármacos, incluindo doxorrubicina, avaliou a eficácia e a toxicidade de um regime chamado VELCAP-C, que consiste em vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, seguindo o esquema CHOP por 24 semanas. Em comparação com outros estudos, não foi observado um aumento significativo na sobrevida média (MST 62 dias) (COLLETTE, et al., 2015). Estudos reforçam a importância de um reconhecimento específico dos subtipos de linfoma, pois esse diagnóstico mais preciso vai influenciar diretamente no tratamento, uma vez que os protocolos de tratamento são distintos (VALLI et al., 2006).

A disponibilidade de informações específicas sobre a resposta à terapia quimioterápica em gatos com linfoma extranodal é limitada. Em um estudo de pequena escala realizado por Moore em 2013, observou-se que gatos com linfoma extranodal, excluindo o gastrointestinal, apresentaram um prognóstico mais favorável, com uma remissão completa mediana de 8,7 meses. No entanto, esse resultado foi inferior ao prognóstico de gatos com linfoma mediastinal, que alcançaram uma remissão completa mediana de 17,2 meses. Por outro lado, gatos com linfoma gastrointestinal tiveram um prognóstico menos promissor, com remissão completa em menos de 2 meses (MOORE, 2013). No caso do linfoma extranodal, quando está restrito a um único local anatômico (estágio I), considera-se a terapia local, como cirurgia ou radioterapia, como uma opção apropriada. No entanto, é incomum encontrar casos de linfoma extranodal em estágio I que estejam localizados em uma região anatômica específica que permita a realização da cirurgia. Nesses casos, a radioterapia é uma abordagem altamente eficaz para o tratamento de linfomas solitários, uma vez que as células do linfoma são sensíveis à radiação. Além disso, a radioterapia pode ser utilizada como um tratamento paliativo em animais que apresentam sinais clínicos relacionados ao linfoma em um local específico, como por exemplo, derrame pleural causado por doença mediastinal ou tumores nasais solitários em gatos (MOORE, 2013; THAMM, 2019).

Geralmente, observam-se respostas significativas em um curto período de tempo após o início do tratamento, muitas vezes em horas ou dias. Diferentes fontes e protocolos de radiação têm sido utilizados no tratamento de gatos com linfoma, mas, em geral, envolvem a administração de 3 a 5 Gray (300 a 500 rad) por sessão, com um total de 6 a 10 sessões (dose total de 30 a 50 Gy ou 3000 a 5000 rad). É importante destacar que essa abordagem pode ser combinada com quimioterapia, conforme mencionado anteriormente (COUTO, 2001).

A eletroquimioterapia é uma abordagem terapêutica que combina a administração localizada de agentes quimioterápicos com a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes, visando aumentar a eficácia da captação dos quimioterápicos. Embora ainda não seja amplamente difundida, essa técnica tem demonstrado sucesso no tratamento de linfoma extranodal cutâneo localizado em gatos, utilizando a substância bleomicina (SPUGNINI, 2019).

A eficácia da L-asparaginase como agente único no tratamento de gatos portadores de linfoma multicêntrico foi investigada. Apenas 30% dos felinos

apresentaram resposta (com 15% alcançando remissão completa), um índice consideravelmente inferior em comparação com a eficácia relatada em cães. A L-asparaginase se caracteriza por ser um medicamento dispendioso, e há uma significativa ineficiência ao empregá-lo em um paciente felino (MOORE, 2013).

Na atualidade, não se estabeleceu um "padrão-ouro" para o tratamento do linfoma felino, resultando em uma considerável disparidade nos protocolos terapêuticos adotados por diferentes profissionais veterinários (COLLETTE, et al., 2015). Apesar de o linfoma em animais de companhia ser uma doença com baixa taxa de cura, na maioria dos casos é possível gerenciá-la de maneira eficaz. A terapia geralmente é bem tolerada e os pacientes desfrutam de uma excelente qualidade de vida. Houve avanços significativos no tratamento dessa doença comum nos últimos anos, e mantemos a esperança de que ocorram progressos igualmente significativos nos próximos anos (THAMM, 2019).

### *2.8 Prognóstico*

A resposta ao tratamento desempenha um papel vital na previsão do prognóstico dos gatos que sofrem de linfoma, não importando onde a doença esteja localizada. É essencial ressaltar que essa afirmação não é válida para todas as variantes do linfoma em felinos (MOORE, 2013).

Gatos com linfoma que exibem uma disposição constitucionalmente debilitada são classificados sob o subestágio 'b' do linfoma, enquanto aqueles assintomáticos são designados ao subestágio 'a'. Predomina no subestágio 'b' a maioria dos pacientes com linfoma que acomete locais viscerais, enquanto os gatos com linfoma que afeta a cavidade nasal e outros locais extranodais não viscerais costumam ser enquadrados no subestágio 'a'. Em um estudo, os gatos categorizados no subestágio 'b' apresentaram uma média de sobrevida de 3,5 meses, em comparação com 9,5 meses para aqueles enquadrados no subestágio 'a'. Esse efeito associado ao subestágio foi também identificado em múltiplos estudos, destacando a relevância do tratamento de apoio para esses felinos enquanto a quimioterapia está em curso (MOORE, 2013). Os sinais clínicos observados no estágio b, como hipercalcemia, linfadenopatia mediastinal e infiltração significativa da medula óssea, têm sido reconhecidos historicamente como fatores prognósticos importantes para a duração da remissão e a sobrevida. A presença de hipercalcemia e linfadenopatia mediastinal

pode indicar a ocorrência de linfomas com imunofenótipo de células T, que são fortes preditores do desfecho clínico (THAMM, 2019).

Os períodos de sobrevivência para gatos sem tratamento diante do linfoma costumam ser bastante reduzidos, embora nem todos os estudos tenham categorizado os pacientes conforme a localização do linfoma. A média de sobrevida para felinos não submetidos a tratamento ou apenas tratados de maneira paliativa variou entre 2 semanas (em um grupo de 15 gatos) e 5 dias (em um conjunto de 16 gatos) em dois estudos preliminares MOORE, 2013).

As estatísticas de sobrevida devem ser interpretadas com prudência, levando em consideração que muitos tutores optam pela eutanásia, portanto, há dados insuficientes de sobrevida dos pacientes com linfoma (KIUPEL, 2011).

As variáveis prognósticas permanecem pouco esclarecidas quando se trata de linfoma em felinos. É notável que diversos gatos com linfoma extranodal apresentem uma patologia em estágio I localizada em um sítio acessível. Uma indagação de grande relevância para os pacientes portadores de linfoma extranodal aparentemente delimitado é se o tumor pode ser gerenciado exclusivamente por meio de terapia localizada ou se requer também tratamento sistêmico. Uma vez mais, é comum a ausência de informações específicas concernentes a um sítio particular, como um linfoma intramuscular circunscrito. Como alternativa, é imperativo confiar na classificação meticulosa do paciente, especialmente se a abordagem terapêutica unicamente local estiver em pauta (MOORE, 2013).

## REFERÊNCIAS

Aresu, Luca. Canine Lymphoma, More Than a Morphological Diagnosis: What We Have Learned about Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Frontiers in Veterinary Science*, 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2016.00077/full>.

Barrs, V.; Beatty, J. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 14, n. 3, p. 182-190, 2012. Doi: 10.1177/1098612X12439265.

Bertone et. al. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *American Journal of Epidemiology*, v. 156, p. 268-273, 2002.

Biezus, G., Machado, G., Ferian, P. E., da Costa, U. M., Pereira, L. H. H. da S., Withoef, J. A., ... Casagrande, R. A. (2019). Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 63, 17 – 21. doi:10.1016/j.cimid.2018.12.00

Biezus, G. et al. Phylogenetic identification of feline leukemia virus A and B in cats with progressive infection developing into lymphoma and leukemia. *Virus Res, Amsterdam*, v. 329, p. 199093, maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199093>.

Carreras, J. K. et al. Feline Epitheliotropic Intestinal Malignant Lymphoma: 10 Cases (1997–2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, p. 326-331, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02456.x>.

Collette, S. A. et al. Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin – Madison protocol: 119 cases (2004 – 2012). *Veterinary and Comparative Oncology*. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12158>.

Couto, C. G. (2001). What is New on Feline Lymphoma? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(4), 171–176. doi:10.1053/jfms.2001.0146.

Cristo, T. G., Biezus, G., Noronha, L. F., Pereira, L. H. H. S., Withoef, J. A., Furlan, L. V., ... Casagrande, R. A. (2019). Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. *Journal of Comparative Pathology*, 166, 20 – 28. doi:10.1016/j.jcpa.2018.10.171

Daniaux, L. A., Laurenson, M. P., Marks, S. L., Moore, P. F., Taylor, S. L., Chen, R. X., & Zwingenberger, A. L. (2014). Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(2), 89-98.

De Almeida, N. R., Danelli, M. G. M., da Silva, L. H. P., Hagiwara, M. K., & Mazur, C. (2012). Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(8), 583–586. doi:10.1177/1098612x12444693

Dias Arn, Falcão LFM, Falcão ASC, Normando VMF, Quaresma JAS. Human T Lymphotropic Virus and Pulmonary Diseases. *Front Microbiol.* 2018 Aug 14;9:1879. doi: 10.3389/fmicb.2018.01879. PMID: 30154781; PMCID: PMC6103007.

Dobson, J. M. (2019). Significant advances in veterinary oncology – 60 years on. *Journal of Small Animal Practice*. doi:10.1111/jsap.13076

Economu, L., Stell, A., O'Neill, D. G., Schofield, I., Stevens, K., & Brodbelt, D. (2021). Incidence and risk factors for feline lymphoma in UK primary-care practice. *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 97-106.

Fabrizio, F., Calam, A. E., Dobson, J. M., Middleton, S. A., Murphy, S., Taylor, S. S., & Stell, A. J. (2014). Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(8), 637-644.

Fan, T. M. (2003). Lymphoma updates. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(3), 455–471. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00005-6.

Filoni, C; Catão-Dias, J L; Lutz, H; Hofmann-Lehmann, R (2008). Retrovirus infections and Brazilian wild felids. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 1(2):88-96.

Forman, L. W., Pal-Ghosh, R., Spanjaard, R. A., Faller, D. V., & Ghosh, S. K. (2009). Identification of LTR-specific small non-coding RNA in FeLV infected cells. *FEBS Letters*, 583(8), 1386–1390. doi:10.1016/j.febslet.2009.03.

Gabor, L. J.; Malik, R.; Canfield, P. J. Características clínicas e anatômicas de linfossarcoma em 118 gatos. *Jornal Veterinário Australiano*, v. 76, p. 725-732, 1998.

Gabor, L., Canfield, P., & Malik, R. (1999). Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, 77(7), 436 – 441. doi:10.1111/j.1751-0813.1999.tb12085.x

Gabor, L., Love, D., Malik, R., & Canfield, P. (2001). Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, 79(8), 540 – 545. doi:10.1111/j.1751-0813.2001.tb10742.x

Gieger, T. Alimentary lymphoma in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v. 41, n. 2, p. 419-432, 2011. DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.02.001. PMID: 21486644.

Hartmann, K. (2011). Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3-4), 190–201. doi:10.1016/j.vetimm.2011.06.003

Hlavaty, J., Ertl, R., Mekuria, T. A., Rütgen, B., Tsujimoto, H., Walter, I., & Wolfesberger, B. (2021). Effect of prednisolone pre-treatment on cat lymphoma cell sensitivity towards chemotherapeutic drugs. *Research in Veterinary Science*, 138, 178-187.

Kiselow, M. A., Rassnick, K. M., McDonough, S. P., Goldstein, R. E., Simpson, K. W., Weinkle, T. K., & Erb, H. N. (2008). Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(3), 405-410.

Kiupel, M. et al. Diagnostic Algorithm to Differentiate Lymphoma From Inflammation in Feline Small Intestinal Biopsy Samples. *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 212-222, 2011. DOI: 10.1177/0300985810389479.

Krick, E. et al. Significado prognóstico das alterações de peso durante o tratamento do linfoma felino. *Jornal de Medicina e Cirurgia Felina*, v. 13, p. 976-983, 2011. DOI: 10.1016/j.jfms.2011.08.002.

Krupa A, de Vos J, Van Eetvelde L, Teske E. Pegylated asparaginase in feline high-grade lymphoma: clinical results of single injection and continued incorporation into a modified COP regimen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2022;24(8):e203-e213. doi:10.1177/1098612X221101533

Lapin, B. A., & Yakovleva, L. A. (1972). Oncogenic Viruses. In *Pathology of Simian Primates, Part 2* (pp. 725-738). Karger Publishers

Leite-Filho, R. V., Panziera, W., Bandinelli, M. B., Henker, L. C., Conceição Monteiro, K., Corbellini, L. G., ... Pavarini, S. P. (2019). Epidemiological, pathological, and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in southern Brazil. *Veterinary and Comparative Oncology*, [volume], [número da edição], [página inicial]-[página final]. doi:10.1111/vco.12535

Louwerens, M., London, C. A., Pedersen, N. C., & Lyons, L. A. (2005). Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3), 329–335. doi:10.1111/j.1939-1676.2005.tb02703.x

Mahony Om, Moore AS, Cotter SM, Engler SJ, Brown D, Penninck DG. Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *J Am Vet Med Assoc*. 1995 Dec 15;207(12):1593-8. PMID: 7493898.

Mandara, M. T. et al. Feline lymphoma of the nervous system: Immunophenotype and anatomical patterns in 24 cases. *Front. Vet. Sci.*, 2022. DOI: 10.3389/fvets.2022.959466

Mariga, C., Correa, G. R. E., Andrade, C. M. D., Krause, A., & Pinto Filho, S. T. L. (2021). Perfil de felinos positivos para FIV e/ou FeLV em um hospital veterinário na região central do Rio Grande do Sul. *Pubvet*, 15(12), 1-15.

Marsilio, S. Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Alimentary Lymphoma in Cats: Does It Matter? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 51, n. 1, p. 93-109, 2021. ISSN 0195-5616. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.09.009.

Mason, S.; Pittaway, C. Linfoma felino: diagnóstico, estadiamento e apresentações clínicas. *British Veterinary Association*, 2022. DOI: 10.1002/inpr.163.

Moore, A. Extranodal Lymphoma in the Cat: Prognostic factors and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, n. 5, p. 379-390, 2013. DOI: 10.1177/1098612X13483236.

Moore, P. F., Rodriguez-Bertos, A., & Kass, P. H. (2011). Feline Gastrointestinal Lymphoma. *Veterinary Pathology*, 49(4), 658–668. doi:10.1177/0300985811404712

Morris, J. S. (2016). Genomic and proteomic profiling for cancer diagnosis in dogs. *The Veterinary Journal*, 215, 101–109. doi:10.1016/j.tvjl.2016.01.003

Oriekhova, K., & Shchebentovska, O. (2023). Pathomorphology of the renal form of lymphoma in cats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(1), 3-9.

Piza, I. R. et al. Clinical presentation, treatment and outcome in 23 cats with laryngeal or tracheal lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2023. DOI: 10.1177/1098612X221143769.

Risetto, Kerry et al. Recent Trends in Feline Intestinal Neoplasia: an Epidemiologic Study of 1,129 Cases in the Veterinary Medical Database from 1964 to 2004. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 47, n. 1, p. 28-36, 1 jan. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5554>>

Rissi, D. R. et al. Primary nervous system lymphoma in cats. *J Vet Diagn Invest*, 2022. DOI: 10.1177/10406387221090281.

Sato, Hirofumi et al. Prognostic analyses on anatomical and morphological classification of feline lymphoma. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 76, n. 6, p. 807-811, 2014.

Silva D.H.L., Ecco R., Pierezan F., Cassali G.D., Reis J.K.P., Gonçalves A.B.B., Bicalho J.M., Delarmelina E. & Leme F.O.P. 2022. Classification of lymphoma in cats and its relationship with detection of feline leukemia virus proviral DNA. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 42:07021, 2022.

Spugnini EP, Baldi A. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: State-of-the-Art and Perspectives. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019 Sep;49(5):967-979. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.006. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31176458.

Sunpongri, S.; Kovitvadi, A.; Rattanasrisomporn, J.; Trisaksri, V.; Jensirisak, N.; Jaroensong, T. Effectiveness and Adverse Events of Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisolone Chemotherapy in Feline Mediastinal Lymphoma Naturally Infected with Feline Leukemia Virus. *Animals*, [S.l.], v. 12, n. 7, p. 900, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ani12070900>>

Thamm, D. H. (2019). Novel treatments for lymphoma. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(5), 903-915.

Twomey, Leanne N.; COMPENDIUM, A. A. Cytodiagnosis of feline lymphoma. *Compendium*, v. 27, n. 1, p. 17-30, 2005.

Valli, V. E., Bienzle, D., & Meuten, D. J. (2016). Tumors of the Hemolymphatic System. *Tumors in Domestic Animals*, 203–321. doi:10.1002/9781119181200.ch7

Vezzali, E., Parodi, A. L., Marcato, P. S., & Bettini, G. (2010). Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Veterinary and comparative oncology*, 8(1), 38-49.

Vichi G, Fratto V, Manuali E (2021) Epidemiological Data of Feline Neoplastic Diseases and Suggestions for Improvement of Data Collection. *J Oncol Res Treat* S2:003

Waly, N. E.; Gruffydd-Jones, T. J.; Stokes, C. R.; Day, M. J. Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *J Comp Pathol*, 2005;133(4):253-260. doi:10.1016/j.jcpa.2005.05.004.

Weiss, A.Th.A.; Klopfleisch, R.; Gruber, A.D. T-Cell Receptor  $\gamma$  Chain Variable and Joining Region Genes of Subgroup 1 are Clonally Rearranged in Feline B- and T-Cell Lymphoma. *Journal of Comparative Pathology*, v. 144, n. 2-3, p. 123-134, 2011. ISSN 0021-9975. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.08.001>.

Williams, A. G.; Hohenhaus, A. E.; Lamb, K. E. Incidence and treatment of feline renal lymphoma: 27 cases. *J Feline Med Surg*, London, v. 23, n. 10, p. 936-944, Oct. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X20984363>.

Wolfesberger, B., Fuchs-Baumgartinger, A., Greß, V., Hammer, S. E., Gradner, G., Knödl, K., Beham-Schmid, C. (2018). World Health Organisation Classification of Lymphoid Tumours in Veterinary and Human Medicine: a Comparative Evaluation of Gastrointestinal Lymphomas in 61 Cats. *Journal of Comparative Pathology*, 159, 1–10. doi:10.1016/j.jcpa.2017.12.006

### **3. OBJETIVOS**

#### **Gerais**

O presente trabalho possui como objetivo analisar e identificar características epidemiológicas, clínicas e demográficas e sua possível associação com o desenvolvimento de linfomas em felinos de diferentes centros veterinários distribuídos em território nacional.

#### **Específicos**

Revisar a literatura atual de forma sistemática de modo a compilar informações sobre incidência, fatores de risco e características clínicas associadas ao linfoma felino.

Analisar as características clínicas e epidemiológicas dos casos incluídos neste estudo e sua possível associação com o desenvolvimento de linfoma felino.

Explorar possível associação entre o vírus do FIV e a ocorrência de linfoma em gatos.

Explorar a possível associação do vírus da leucemia felina (FeLV) e a ocorrência de linfoma em gatos.

Avaliar a influência de questões demográficas e de exposição a agentes infecciosos na incidência e na apresentação clínica dos linfomas em felinos.

## **CAPÍTULO 2**

## ARTIGO

Artigo a ser enviado para o periódico: Journal of Feline Medicine and Surgery (IF: 1.9)

As normas podem ser verificadas em: [Normas - Journal of Feline Medicine and Surgery](#)

### **Epidemiological evaluation of cats affected by lymphoma in Brazil**

E. E. Tsuruda<sup>1</sup>, R.E. dos Reis<sup>2</sup>, N.C. Faraldo<sup>3</sup>, C. E. Fonseca-Alves<sup>4</sup>

## Abstract

Due to the increased life expectancy of animals given advances in veterinary medicine, pathologies such as malignant neoplasms are increasingly present in small animal clinics. In cats, lymphomas represent one-third of all feline neoplasms and 90% of hematopoietic neoplasms. Currently, there is a lack of studies in the literature that correlate clinical and demographic data with this cancerous process. Therefore, this retrospective and non-randomized study aims to comprehensively investigate the occurrence of lymphoma in cats in Brazil. The main objective is to determine the association of the neoplasm with factors such as sex, age, and the presence of retroviral diseases and identify associated risk factors. For this purpose, information was collected from specialized veterinary centers throughout Brazil, and statistical analyses were conducted. These data are essential for understanding the relevance of the disease's distribution in the country, as there is a lack of information in this regard. Data were obtained from 607 cats from all five regions of Brazil and the Federal District. Of the evaluated cats, 52.38% (N=318) were males, 43.82% (N=266) were females, and in 3.8% (N=63) the information on sex was not available. Information on FIV and FeLV infection status was not precise in all records. It was possible to identify 152 animals positive for FeLV and 16 for FIV. However, for the other animals (N=439), there was no information on FIV or FeLV virus testing. Breed data were available for 588 animals. In 92.5% (N=544) of the cases, the animals were of no defined breed, and in 7.5% (N=44) of the cases, the animals had a breed pattern. The most frequent breeds were Siamese (N=19) and Persian (N=19). For better statistical analysis, the animals were categorized into age groups. The age variable was available for 573 cases. In 33.15% (N=190) of the cases, the animals were between 0 to 5 years old, in 34.45% (N=198) of the cases, the animals were between 6 and 10 years old, and in 32.4% (N=185) of the cases, the animals were over 10 years old. The acquisition of this information will contribute to the development of effective strategies for the prevention, control, and promotion of the well-being of animals affected by this neoplasm. It can be concluded from this study that in Brazil, cats with lymphoma are mostly of no defined breed and over 6 years old.

**Palavras-chave:** Linfoma, Epidemiologia, FeLV.

## 1. INTRODUÇÃO

Com o avanço da medicina veterinária ocorreu um aumento na expectativa de vida dos animais domésticos, e com isso, vem aumentando a ocorrência de doenças crônicas, como o câncer, na qual a idade é um fator importante (BREEN & MODIANO, 2008). O linfoma é um termo abrangente para uma extensão de subclasses de uma neoplasia com malignidade variada, que depende diretamente do grau de acometimento, origem, e classificação histomorfológica (ARESU, 2016). É uma doença neoplásica hematopoiética, uma das mais comuns na rotina clínica de felinos (WALY et al, 2005). O linfoma é uma forma de câncer que surge das células linfóides do sistema imunológico, sendo a neoplasia mais prevalente em gatos. Estima-se que esse tipo de tumor representa 41% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas em felinos, embora o linfoma felino possa se manifestar em diferentes órgãos ou tecidos, é mais comum que o trato gastrointestinal seja afetado nessa condição (HLAVATY et al., 2021). A inflamação crônica pode desempenhar um papel secundário no aumento da ocorrência de linfoma abdominal, bem como em outras possíveis variantes de linfoma. A doença inflamatória intestinal crônica pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma intestinal. Portanto, é importante investigar a relação entre histórico de doença inflamatória intestinal e identificação precisa dos locais primários do linfoma intestinal (LOUWERENS et al., 2005).

Alguns fatores de risco que foram mencionados em relação ao linfoma felino incluem raça, com destaque para siamesas e orientais, bem como a presença positiva do vírus da leucemia felina (FeLV) e do vírus da imunodeficiência felina (FIV) (FABRICIO et al., 2014). O FeLV é causado por um retrovírus altamente oncogênico, sendo que gatos portadores dessa doença apresentam um risco relativo de desenvolver câncer que é 60 vezes maior ou até mesmo superior. Os linfomas relacionados ao FeLV geralmente apresentam uma linhagem de células T e exibem características distintas (LOUWERENS et al., 2005). Nos gatos portadores do FIV, existe uma maior predisposição para o desenvolvimento de linfomas de origem nas células B, os quais tendem a apresentar uma menor diversidade morfológica. A ocorrência de linfomas relacionados ao FIV aparenta não ter sofrido alterações significativas, uma vez que a disseminação dessa infecção em gatos domésticos não foi drasticamente afetada pelos testes realizados.

No contexto atual, os linfomas que afetam os gatos e não estão associados aos retrovírus representam o grupo mais prevalente de cânceres linfocíticos felinos. Esses linfomas podem surgir a partir de células B ou T e, geralmente, manifestam-se como tumores localizados em órgãos específicos. Além disso, eles tendem a se desenvolver de forma isolada, sem disseminação generalizada pelo corpo do animal (LOUWERENS et al., 2005).

Outros estudos sugeriram uma possível predisposição masculina ao linfoma felino, as outras pesquisas não conseguiram demonstrar uma associação significativa entre o linfoma, o sexo e a castração (HLAVATY et al., 2021).

Diversos tipos de linfoma são observados em gatos, com variações na sua incidência. Segundo especialistas, o trato gastrointestinal é a localização mais frequente para o linfoma em gatos, representando de 32% a 72% dos casos (RICHTER, 2003). O linfoma gastrointestinal é uma condição debilitante que causa distúrbios na digestão e absorção de nutrientes, representando um risco à vida. Frequentemente, manifesta-se por meio de lesões de massas dolorosas que podem levar à perfuração ou ulceração do trato gastrointestinal. Os sintomas comuns incluem perda de peso repentina, diminuição do apetite, vômitos, icterícia e diarreia. (GIEGER et al., 2020). Em gatos com linfoma, os achados ultrassonográficos podem revelar lesões de massa, espessamento intestinal transmural, ruptura ou perda da camada normal da parede, redução da ecogenicidade da parede, motilidade reduzida em áreas específicas, aumento dos gânglios linfáticos, acúmulo de fluidos na cavidade abdominal e alterações difusas na ecogenicidade, assim como lesões nodulares no fígado, pâncreas e baço. Para o diagnóstico, são utilizadas técnicas como aspiração por agulha fina e citologia dos órgãos afetados, análise do líquido abdominal e/ou ressecção cirúrgica de massas obstrutivas (GIEGER et al., 2020).

O linfoma é comumente observado em gatos mais velhos, com uma idade média de 11 anos. A ocorrência frequente de linfoma mediastinal em raças siamesas mais jovens e relacionadas, como o Oriental Shorthair, sugere uma possível predisposição genética (LOUWERENS et al., 2005). Essa observação sugere que a influência de fatores ambientais predisponentes é menos relevante, uma vez que esses fatores afetam igualmente todos os gatos de raças puras. No entanto, ainda não se sabe como essa predisposição genética suposta está relacionada a outros tipos de câncer em gatos siameses (LOUWERENS et al., 2005).

Embora a cura do linfoma em animais de companhia seja uma ocorrência rara, na maioria das situações é possível administrar a condição de maneira eficaz. A terapia geralmente é bem tolerada e os pacientes desfrutam de uma qualidade de vida notável. Avanços significativos têm sido alcançados recentemente no âmbito do tratamento dessa patologia prevalente, e mantemos expectativas de que os próximos anos trarão progressos igualmente notáveis (THAMM, 2019).

O objetivo deste estudo consistiu em realizar um levantamento e análise abrangente dos dados epidemiológicos de diagnósticos de linfomas positivos em gatos, considerando os imunofenótipos, graus de malignidade e dados epidemiológicos associados, como raça, idade, gênero, evolução da doença, presença ou ausência de doenças retrovirais nas cinco regiões do país e de acordo com os dados disponíveis.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### *2.1 Desenho do Estudo*

Foram incluídos 607 gatos com linfoma de qualquer localização, coletados em diferentes centros veterinários do Rio de Janeiro, São Paulo, Pará, Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal e Minas Gerais, e suas distribuições conforme figura 1.

A amostra deste estudo foi composta por gatos diagnosticados com linfoma em qualquer localização em cada centro participante. Os critérios de inclusão foram paciente com diagnóstico de linfoma realizado por meio de pelo menos um dos exames: citopatológico ou histopatológicos ou imuno-histoquímicos ou PCR para *Antigen Receptor Rearrangements* (PARR). Pacientes que o histórico médico estava disponível para obtenção de dados epidemiológicos. As informações clínicas interesse foram: tratamento realizado, tempo de sobrevivência, sexo, raça, presença ou não de doenças retrovirais, tipo e localização de material coletado, subtipo histológico do linfoma, estadiamento da doença, e desfechos clínicos.

### *2.2 Atestado de ética*

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da pesquisa científica e seguiu as regulamentações e diretrizes específicas para o uso de registros médicos retrospectivos. A aprovação ética foi obtida junto ao comitê de ética em

pesquisa animal pela CEUA da Universidade Estadual Paulista-UNESP, sob o número 0369/2023, garantindo a confidencialidade e o anonimato dos dados dos pacientes

### *2.3 Seleção dos centros participantes*

Foram selecionados centros veterinários especializados em oncologia veterinária e laboratórios de diagnósticos localizados nas cinco regiões do Brasil. A escolha dos centros participantes foi baseada na disponibilidade de registros médicos completos e na capacidade de fornecer dados representativos de casos de linfoma felino diagnosticados. Fizemos levantamento de dados de clínicas de diferentes estados de todas as cinco regiões do Brasil e do distrito Federal.

### *2.4 Análise estatística*

Foi conduzida uma análise estatística para este estudo, a qual envolveu o cálculo de dados relevantes. Foram coletadas informações sobre a quantidade de gatos machos e fêmeas, bem como seus números e porcentagens correspondentes. Além disso, foram determinadas as porcentagens de gatos em diferentes faixas etárias, levando em consideração a mediana. Identificaram-se também as raças mais afetadas, juntamente com as respectivas porcentagens de ocorrência. Adicionalmente, investigou-se a presença de doenças retrovirais, como o FIV e o FeLV, e as porcentagens correspondentes dessas ocorrências. Essas análises estatísticas forneceram uma visão detalhada das características demográficas e de saúde da população de gatos diagnosticados com linfoma positivo.

Para realizar a análise estatística, os dados ausentes em cada variável foram excluídos do estudo, a fim de garantir a integridade dos cálculos e obter resultados mais confiáveis.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No estudo realizado, foram analisados 607 gatos no total, sendo que os animais sem dados completos foram retirados do estudo. A maioria dos gatos relatados apresentou os seguintes sintomas clínicos: prostração (48 casos, representando 7,90% do total), inapetência (84 casos, representando 13,83%), diarreia (46 casos,

representando 7,57%), emagrecimento progressivo (110 casos, representando 18,12%), vômitos (139 casos, representando 22,89%), aumento de volume dos linfonodos (90 casos, representando 14,82%), e presença de massa (110 casos, representando 11,03%). Além disso, foram relatados outros sinais clínicos, tais como espessamento parietal da musculatura do estômago e intestino delgado, além de casos com sintomas inespecíficos.

Após a obtenção dos dados, para alguns animais, as informações estavam incompletas, e não foi possível obter as informações epidemiológicas de todos os animais. Para a variável sexo, foi possível obter informações de 584 pacientes. Observou-se uma proporção de 43,82% de fêmeas e 52,38% de machos em relação ao total de felinos analisados, conforme tabela 1.

Para a variável idade, a mediana das fêmeas foi de 9,5 anos, indicando que metade das fêmeas tinha uma idade igual ou inferior a 9,5 anos. Já a mediana dos machos foi de 8 anos, o que significa que metade dos machos possuíam uma idade igual ou inferior a 8 anos. A análise de dados referente à sexo e idade são apresentados na tabela 2. A distribuição de idades apresentou um padrão bimodal neste estudo, o qual também foi relatado em outras pesquisas, onde casos de linfomas tímicos, mediastinais ou ambas as formas foram documentadas em gatos mais jovens.



**Figura 1** – Quantidade de casos coletados de acordo com estados brasileiros. Fonte: arquivo próprio

Tabela 1: Dados epidemiológicos dos gatos incluídos no estudo

Variável	Categoria	Número	Porcentagem
Idade	0 - 5	190	31,30
	6 - 10	198	32,61
	> 11	185	30,47
Raça	Angorá	1	0,16
	Maine Coon	3	0,49
	Persa	19	3,13
	Ragdoll	2	0,32
	Siamês	19	3,13
	SRD	544	89,62
Sexo	Fêmea	266	43,82
	Macho	318	52,38
FIV positivo		16	2,63
FeLV positivo		152	25,04

Tabla 2. Dados epidemiológicos dos gatos incluídos nesse estudo

	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Mediana</b>
<b>Sexo</b>			
Fêmea	23	31,5	9,5
Macho	35	47,9	8
<b>Idade (anos)</b>			
0-5	17	23,28	3
>6-10	18	24,65	8
>11	26	35,61	13

Em relação às informações disponíveis sobre raça (N=589), apenas quarenta e cinco animais eram de raças puras, sendo dezenove da raça siamês, dezenove da raça persa, dois da raça ragdoll, um angorá e três maine coon e um himalaio. Os animais sem raça definida foram a maioria, ou seja, quinhentos e quarenta e quatro. Esses resultados fornecem informações importantes sobre a distribuição de gênero e características relacionadas à idade dos gatos estudados, contribuindo para uma compreensão mais abrangente do tema abordado sobre gatos com linfoma.

Devido à escassez de dados disponíveis, optamos por excluir a variável de sobrevida do estudo. A informação relativa à sobrevida estava disponível apenas para um pequeno número de casos e foi observada de forma altamente variável. Portanto, decidimos não enfatizar esses dados. No entanto, em relação à estas variáveis observadas, pudemos observar uma ampla variedade de resultados. Alguns indivíduos apresentaram um período de sobrevida notável, com uma média de 6 meses. Por outro lado, também ocorreram situações em que a extensão da sobrevida foi extremamente limitada, chegando a zero dias. Essa ampla gama de resultados destaca a diversidade nos desfechos clínicos de felinos com linfoma.

Ao analisar os resultados específicos, foram identificadas várias ocorrências relevantes. Houve registros de mortalidade em diferentes estágios da progressão da doença. A presença de comorbidades exerceu um papel crucial nos desfechos clínicos observados. Além disso, alguns casos apresentaram resultados incertos ou

inconclusivos, enquanto em outros casos o retorno dos pacientes não foi registrado, gerando incerteza quanto ao desfecho. Esses cenários demonstram as complexidades inerentes ao tratamento e monitoramento de gatos com linfoma felino. Esses resultados ressaltam a importância de adotar uma abordagem abrangente ao lidar com essa doença em pacientes felinos. A diversidade nos desfechos e a influência de fatores como comorbidades enfatizam a necessidade de uma avaliação individualizada e abrangente, visando uma compreensão e tratamento mais eficazes do linfoma felino. É importante destacar que muitos colegas veterinários ainda não estão cientes da importância de registrar todas as informações clínicas do paciente nos prontuários, incluindo o preenchimento adequado dos dados, levando em consideração também preocupações legais futuras.

Devido à natureza retrospectiva e não randomizada do estudo, podem existir limitações, como a falta de controle sobre as variáveis e a possibilidade de viés de seleção. Além disso, a disponibilidade dos registros médicos pode variar entre os centros participantes e a representatividade da amostra pode variar de acordo com as regiões geográficas e as diferentes localizações geográficas de onde foram coletados os dados. Os resultados obtidos nas diferentes regiões foram os seguintes: no que diz respeito à quantidade de linfomas diagnosticados, o estado do Rio de Janeiro apresentou o maior número, com 183 casos registrados. Em seguida, Brasília teve 149 casos de linfomas em gatos. A Bahia registrou 100 casos, Belo Horizonte teve 57 casos, São Paulo 56 casos, o Rio Grande do Sul 41 casos e o Pará 7 casos. É evidente que a região sudeste do país apresenta o maior número de casos diagnosticados, o que pode ser atribuído à maior disponibilidade de recursos para diagnósticos, além de ser o principal centro econômico do país, com tutores mais informados sobre a doença e dispostos a investir em exames, consultas e tratamentos. Além disso, é importante ressaltar que a região sudeste também se destaca pela sua maior infraestrutura tecnológica para realização de diagnósticos.

#### 4. CONCLUSÃO

Nenhum estudo no Brasil encontrou uma ligação substancial entre a infecção por FeLV e a ocorrência de linfomas em gatos. É importante investigar essa relação para entender a epidemiologia desse tipo de tumor em gatos, levando em consideração fatores como a infecção por FeLV, a baixa adesão a programas de prevenção e o manejo das populações de gatos pelos proprietários no país (BIEZUS, 2017). Num estudo recente, 50% dos casos de linfoma analisados apresentaram resultados positivos para o FeLV, o que difere de outros estudos que não encontraram uma associação significativa entre linfoma e infecção viral. Observou-se um elevado número de linfomas causados por FeLV em gatos, principalmente em gatos jovens com idades entre 1 e 4 anos. Além disso, observou-se uma predominância de linfomas de alto grau (CRISTO, 2019). Portanto, concluímos que não temos dados suficientes e necessitamos de maiores estudos científicos e nossa realidade é diferente do restante do mundo pois temos alta casuística de FeLV e falta de informação. E informações são de grande importância, uma vez que a escassez de dados sobre o linfoma felino dificulta a compreensão e o manejo adequado dessa doença.

#### 6. REFERÊNCIAS

- Aresu, L., Marconato, L., Martini, V., Fanelli, A., Licenziato, L., Foiani, G., ... & Vascellari, M. (2021). Prognostic value of PD-L1, PD-1 and CD8A in canine diffuse large B-cell lymphoma detected by RNAscope. *Veterinary Sciences*, 8(7), 120.
- Cristo, T. G. et al. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. *J Comp Pathol*, 2019. DOI: 10.1016/j.jcpa.2018.10.171.
- Cho, Y. R. et al. The expressions of MUM-1 and Bcl-6 in ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma with skin involvement and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020.
- Fabrizio, F., Calam, A. E., Dobson, J. M., Middleton, S. A., Murphy, S., Taylor, S. S., & Stell, A. J. (2014). Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment,

retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(8), 637-644.

Gieger, T. L., Seiler, G. S., & Nolan, M. W. (2021). Treatment of feline gastrointestinal intermediate-or large-cell lymphoma with lomustine chemotherapy and 8 Gy abdominal cavity radiation therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), 469-476.

Gabor, L. J.; Malik, R.; Canfield, P. J. Características clínicas e anatômicas de linfossarcoma em 118 gatos. *Jornal Veterinário Australiano*, v. 76, p. 725-732, 1998.

Hlavaty, J., Ertl, R., Mekuria, T. A., Rütgen, B., Tsujimoto, H., Walter, I., & Wolfesberger, B. (2021). Effect of prednisolone pre-treatment on cat lymphoma cell sensitivity towards chemotherapeutic drugs. *Research in Veterinary Science*, 138, 178-187.

Krick, E. et al. Significado prognóstico das alterações de peso durante o tratamento do linfoma felino. *Jornal de Medicina e Cirurgia Felina*, v. 13, p. 976-983, 2011. DOI: 10.1016/j.jfms.2011.08.002.

Louwerens, M., London, C. A., Pedersen, N. C., & Lyons, L. A. (2005). Feline lymphoma in the Post—Feline leukemia virus era. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(3), 329-335.

Mandara, M. T. et al. Feline lymphoma of the nervous system: Immunophenotype and anatomical patterns in 24 cases. *Front. Vet. Sci.*, 2022. DOI: 10.3389/fvets.2022.959466.

Mason, S.; Pittaway, C. Linfoma felino: diagnóstico, estadiamento e apresentações clínicas. *British Veterinary Association*, 2022. DOI: 10.1002/inpr.163.

Modiano, J. F., & Breen, M. (2008). Shared pathogenesis of human and canine tumors— an inextricable link between cancer and evolution. *Cancer Therapy*, 6, 239-246.

Paulin, M. V. et al. Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Veterinary Research*, 2018. DOI: 10.1186/s12917-018-1635-5.

Piza, I. R. et al. Clinical presentation, treatment and outcome in 23 cats with laryngeal or tracheal lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2023. DOI: 10.1177/1098612X221143769.

Rissi, D. R. et al. Primary nervous system lymphoma in cats. *J Vet Diagn Invest*, 2022. DOI: 10.1177/10406387221090281.

Richter, K. P. (2003). Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(5), 1083-1098.

Sato, H. et al. Prognostic Analyses on Anatomical and Morphological Classification of Feline Lymphoma. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2014. doi:10.1292/jvms.13-0260.

Stutzer, B. et al. Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *Jornal de Medicina e Cirurgia Felina*, v. 13, p. 976-983, 2011. DOI: 10.1016/j.jfms.2011.08.002.

Thamm, D. H. (2019). Novel treatments for lymphoma. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(5), 903-915.

Tian, S.; Xiao, S.-Y.; Chen, Q.; Liu, H.; Ping, J. O linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico pode mimetizar distúrbios inflamatórios intestinais. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2058738419829387>.

Valli, V. E. et al. Canine indolent nodular lymphoma. *Veterinary Pathology*, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672571/>.

Waly, N. E., Gruffydd-Jones, T. J., Stokes, C. R., & Day, M. J. (2005). Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal of comparative pathology*, 133(4), 253-260.

Wilson, H. M. *Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma*. From the Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University, College Station, TX USA. Published by Elsevier Inc., 2008.

doi:10.1053/j.tcam.2008.10.003.