

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS:
ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS

INÊS GONÇALVES DURO

ORIENTADOR(A):
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

TUTOR: Dr. Gonçalo Petrucci

2022

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS:
ANÁLISE RETROSPETIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS

INÊS GONÇALVES DURO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor Luís Manuel Morgado
Tavares

VOGAIS:

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz
Doutor Jorge Manuel Jesus
Correia

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

TUTOR: Dr. Gonçalo Petrucci

2022

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Inês Gonçalves Duro

Título da Tese ou Dissertação: CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2022

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento: MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica
 Morfologia e Alimentar
 Produção Animal e Segurança
 Sanidade Animal

Função

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*.

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATORIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 27 de Janeiro de 2022
(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: Inês Gonçalves Duro

Agradecimentos

À minha mãe, por ter acreditado em mim e me permitir seguir o meu sonho. Por todas as palavras de apoio e por nunca me ter deixado desistir.

Ao meu padrinho, por ter ajudado a financiar o meu sonho.

Aos meus avós, por tudo o que fizeram por mim, por me terem visitado, pela comida maravilhosa que me deram e por todo o apoio que conseguiram dar durante 6 anos. Eternamente grata.

Ao meu irmão, por estar sempre do meu lado e me ensinar a ver o lado positivo de todas as situações, por nunca me largar a mão em todas as visitas ao hospital.

À Kitty por me ter mostrado qual era o meu caminho. Para sempre no meu coração, estrelinha.

À Professora Berta, por me ter acompanhado neste ano tão difícil e atípico para as duas, por resolver as minhas dúvidas existenciais e por sempre me ajudar nos vários contratemplos que surgiram.

Ao meu tutor Gonçalo, pela paciência e por toda ajuda na elaboração desta dissertação.

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS: ANÁLISE RETROSPETIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS

Resumo

O linfoma é o tumor maligno mais comum em gatos, representando cerca de 90% dos tumores hematopoiéticos e aproximadamente 30% de todas as neoplasias nesta espécie animal. Esta doença tem vindo a aumentar a sua incidência nos gatos e envolve com maior frequência os linfonodos e o baço. Apesar de noutras formas de linfoma parecer haver uma associação com o vírus da leucemia felina, nesta forma concreta tal não parece acontecer. Desconhece-se a causa, mas sabe-se que está associada a uma predisposição genética, o que explica o facto de ser mais comum em algumas raças como os siameses. Pressupõe-se ainda que a doença intestinal inflamatória crónica possa progredir, em alguns casos, para linfoma.

O presente estudo retrospectivo tem como objetivos a caracterização de uma amostra de 19 felinos com linfoma gastrointestinal em relação à raça, género, idade, idade ao diagnóstico, estado em relação ao FIV e ao FeLV; sinais clínicos, imagem ecográfica, método laboratorial de diagnóstico definitivo, resultados da imunohistoquímica, resultados do PARR; tratamento e resposta ao mesmo e sobrevivência; e a análise comparativa dos dados obtidos com a informação que é possível obter na literatura existente.

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura, permitindo afirmar que o linfoma gastrointestinal afeta, na maioria, gatos domésticos de pelo curto (73,68%), machos (63,16%) e geriátricos (n=12 anos - 21,05%; n=10 anos - 15,79%; n=7 anos - 10,53%). Ao contrário do esperado, nesta amostra, os animais jovens com 4 anos de idade diagnosticados com linfoma gastrointestinal apresentam uma prevalência significativa de 15,79%. Confirma-se a não relação entre a presença de infeções retrovirais (FIV e FeLV) e o desenvolvimento da neoplasia, uma vez que neste estudo apenas 1 felídeo testou positivo a FIV.

Palavras-chave: Linfoma gastrointestinal, métodos de diagnóstico, quimioterapia, oncologia

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS: ANÁLISE RETROSPETIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS

Abstract

Lymphoma is the most common malignant tumor in cats, representing about 90% of hematopoietic tumors and approximately 30% of all neoplasms in this animal species. This disease most often involves the lymph nodes and spleen. Gastrointestinal lymphoma has increased its incidence in cats and is currently the most common type of lymphoma in this species. Although in other forms of lymphoma there seems to be an association with the Feline Leukosis Virus, in this specific form this does not seem to happen. The cause is unknown, but it is known that a genetic predisposition is important, which explains why it is more common in some breeds such as the Siamese. It is thought that chronic inflammatory disease can progress, in some cases, to lymphoma.

The present retrospective study aims to characterize a sample of 19 felines with gastrointestinal lymphoma in relation to race, gender, age, age at diagnosis, status in relation to FIV and FeLV; clinical signs, echographic image, laboratory method of definitive diagnosis, immunohistochemistry results, PARR results; treatment and response to it; and a comparative analysis of the data obtained with the information that it is possible to obtain in the existing literature.

The results are in accordance with the literature, allowing us to state that gastrointestinal lymphoma affects, in the majority, short-haired domestic cats (73.68%), male (63.16%) and geriatric (n=12 years - 21, 05%; n=10 years - 15.79%; n=7 years - 10.53%). Contrary to expectations, in this sample, 4-year-old young animals diagnosed with gastrointestinal lymphoma have a significant prevalence of 15.79%. The non-relationship between the presence of retroviral infections (FIV and FeLV) and the development of the neoplasm is confirmed, since in this study only 1 felid tested positive for FIV.

Key-words: Gastrointestinal Lymphoma, diagnostic methods, chemotherapy, oncology

Índice

1. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIOCURRICULAR.	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1. INTRODUÇÃO	2
2.2. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO	2
2.2.1. Causas Virais	2
2.2.2. Causas ambientais.....	3
2.2.3. Imunossupressão por ciclosporina	3
2.3. PATOGENIA	4
2.4. LINFOMA EXTRANODAL	4
2.4.1. Linfoma Gastrointestinal.....	5
2.4.2. Linfoma Nasal	20
2.4.3. Linfoma Renal	21
2.4.4. Linfoma do Sistema Nervoso Central	21
2.4.5. Linfoma Cutâneo.....	22
2.4.6. Linfoma Subcutâneo	22
2.4.7. Linfoma Traqueal, Laríngeo e Faríngeo	23
2.4.8. Linfoma Ocular.....	23
2.4.9. Linfoma Mediastínico	23
2.5. LINFOMA NODAL PERIFÉRICO.....	23
3. CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS: ANÁLISE RETROSPETIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS	24
3.1. Objetivos	24
3.2. Materiais e Métodos	24
3.3. Resultados e Discussão	25
3.3.1. Caracterização da amostra quanto à raça, género, idade, idade ao diagnóstico e estado relativo ao FIV e FeLV	25
3.3.2. Caracterização dos sinais clínicos	27
3.3.3. Caracterização da neoplasia.....	28
3.3.4. Caracterização do tratamento e da respetiva resposta.....	29

4. CONCLUSÃO	32
5. BIBLIOGRAFIA	34
6. ANEXOS	40
Anexo 1 - Compostos utilizados no tratamento de linfoma gastrointestinal (Vail et al. 2020i)	40
Anexo 2 - Guidelines para o tratamento de sinais de toxicidade induzidos pela quimioterapia adaptado de Vail et al. 2020h.	43
Anexo 3 - Protocolo CHOP para gatos com linfoma gastrointestinal de grau intermédio/alto (Vail et al. 2020v).	44
Anexo 4 - Protocolo COP para o linfoma gastrointestinal em gatos (Vail et al. 2020v).	44
Anexo 5 - Protocolo quimioterápico de doze semanas livre de manutenção (Limmer et al. 2016).....	44
Anexo 6 - Protocolo quimioterápico MOMP (Martin and Price 2018).	45

Lista de Figuras

Gráfico 1 - Distribuição percentual da raça	25
Gráfico 2 - Distribuição percentual do género	25
Gráfico 3 - Idade ao diagnóstico de linfoma gastrointestinal	26
Gráfico 4 – Diagnóstico por histopatologia e citologia dos linfomas	28
Gráfico 5 - Frequência de realização de análise de imunohistoquímica e os resultados obtidos pela mesma	28
Gráfico 6 - Frequência de ocorrência de vários tipos de linfoma em função da idade...	29

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Técnicas de diagnóstico para diferenciação entre LGL e IBG (Sabattiniet al. 2016).....	12
Tabela 2 - Protocolo conservativo de primeira linha para o tratamento de LGL(Vail et al. 2020f).....	16
Tabela 3 - Caracterização da amostra.....	25
Tabela 4 - Caracterização dos sinais clínicos.....	27
Tabela 5 - Achados ao exame ecográfico dos animais sujeitos a tratamento.....	30
Tabela 6 - Caracterização do tratamento e da respetiva resposta, para cada um dos 11 animais tratados.....	31

Abreviaturas

FeLV – Vírus da Leucemia Felina

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina

COP – Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona

CHOP – Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisolona

PARR – PCR para deteção do rearranjo dos recetores antigénicos dos linfócitos

NCIWF – *National Cancer Institute Working Formulation*

WHO/OMS – *World Health Organisation/Organização Mundial de Saúde*

LDH – Lactato desidrogenase

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

SDI – Intensidade da dose de soma

LGL – Linfoma de baixo grau

I/HGAL – Linfoma de grau intermédio ou alto

LGLL – Linfoma de células grandes granulares

DMAC – Dexametasona, Melfalano, Actinomicina-D e Citarabina

MOMP - Clorometina, Vincristina, Melfalano e Prednisolona

1. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária teve lugar no Hospital Veterinário do Porto (HVP), com início a 15 de setembro de 2020 e término a 19 de fevereiro de 2021. Devido à implementação do estado de emergência em Portugal devido à COVID-19, o estágio curricular sofreu alterações, tendo a aluna passado a fazer turnos de 12 horas ininterruptas semana sim semana não, perfazendo um total de 720 horas. Durante este período, a aluna realizou turnos rotativos em diversos serviços, tais como Ecografia, Oncologia, Ortopedia, Cirurgia Geral, Cirurgia Cardiovascular, Cirurgia Ortopédica e Medicina Interna.

No serviço de Ecografia, a aluna teve oportunidade de assistir a exames ecográficos abdominais, torácicos e cardíacos, auxiliando na contenção dos animais bem como na sua sedação. Participou na realização de cistocenteses, bloqueios anestésicos e epidurais, participando na interpretação dos resultados.

No serviço de Oncologia, a aluna participou em consultas de referência, administração de quimioterapia intravenosa, realização de planos quimioterápicos individuais e monitorização dos efeitos secundários do tratamento.

No serviço de Ortopedia, a aluna participou em consultas de referência, exames ortopédicos, podendo auxiliar no diagnóstico de doenças ortopédicas e respetivo tratamento.

No serviço de Cirurgia Geral, a aluna pôde auxiliar os cirurgiões assistentes e realizar procedimentos como orquiectomias, esterilizações, destarizações e extrações dentárias sempre sob supervisão. Na Anestesiologia, a aluna foi responsável pela preparação pré-cirúrgica dos animais, ou seja, a colocação de cateteres endovenosos, administração dos fármacos, intubação endotraqueal, a tricotomia e assepsia pré-cirúrgica, colocação de elétrodos, oxímetro e medidor de temperatura. A aluna foi responsável pela monitorização do doente durante todo o procedimento cirúrgico.

No âmbito do serviço de internamento, a aluna participou no seguimento de todos os animais internados, com a realização de exames físicos, colocação de cateteres endovenosos, colheita de sangue e respetiva interpretação dos resultados, colocação de pensos, introdução de tubos de alimentação, administração de medicação, preparação de colocação de sistemas de fluidoterapia, medição de glicémias e de pressões arteriais. A aluna assistiu todas as manhãs à discussão dos casos clínicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. INTRODUÇÃO

O linfoma é, segundo Horta et al. (2021), o tumor maligno mais comum em gatos, representando cerca de 90% dos tumores hematopoiéticos e aproximadamente 30% de todas as neoplasias nesta espécie animal (Gustafson et al. 2014). Esta doença envolve com maior frequência os linfonodos e o baço.

2.2. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Os fatores etiológicos são vários e incluem o vírus da leucemia felina com um papel direto na gênese da neoplasia, mais associado a linfomas de células T particularmente nas formas tímicas e nos linfonodos (Vail et al. 2020a); o vírus da imunodeficiência felina com um papel secundário por imunossupressão; mais associado a linfomas de células B, particularmente nas formas renais, gastrointestinais, hepáticas e multicêntricas (Vail et al. 2020a); fatores genéticos, em especial nas raças orientais, com alterações na proliferação celular e no ciclo celular (Vail et al. 2020b); inflamação crônica, mais comum na forma intestinal e nasale na forma subcutânea nos locais de infecção (Vail et al. 2020c) e ainda o fumo do tabaco e imunossupressão (Vail et al. 2020b).

Os gatos mais afetados são os domésticos de pêlo curto, os siameses e os machos. Dentro da raça Siamesa/Oriental existe uma predisposição para a forma mediastínica do linfoma, não associada à infecção por FeLV, ocorrendo em animais com cerca de dois anos (Vail et al. 2020a).

2.2.1. Causas Virais

2.2.1.1. Vírus da Leucemia Felina (FeLV)

O FeLV é um retrovírus transmitido por via vertical e horizontal. A via horizontal é a mais comum, sendo que a transmissão é realizada por via oro-nasal através de secreções como a saliva e através de mordeduras. A transmissão por via vertical ocorre durante a cópula, durante o desenvolvimento fetal e através da amamentação (Ettinger et al. 2017). Após a exposição a este vírus os gatos testam antígeno positivo numa fase inicial. No entanto, o resultado final, ou seja, a forma como a doença afeta o animal é influenciado pela idade, pelo sistema imunitário e pela dose infetante do vírus (Beatty 2014).

O FeLV tem um papel direto na gênese do linfoma através de dois mecanismos possíveis: introdução do genoma do FeLV no genoma celular perto de um oncogene, provocando a sua ativação e sobre-exposição, conduzindo a uma proliferação descontrolada do oncogene; incorporação do FeLV diretamente no oncogene, formando um vírus recombinante que contém sequências oncogénicas que ao entrar numa nova célula é oncogénico. A infecção por este vírus provoca a atrofia do timo, neutropénia e linfopenia, uma fraca resposta dos linfócitos T, diminuição da produção de imunoglobulinas, uma depressão na função neutrofílica e desregulação das citocinas (Ettinger et al. 2017). Os linfomas

associados a esta doença são de alto grau, as células afetadas são os linfócitos T e afetam gatos jovens (Horta et al. 2021), com localização preferencial no timo, multicêntrica e na medula óssea (Vail et al. 2020a).

2.2.1.2. Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV)

O FIV é um retrovírus endêmico que se transmite durante lutas por inoculação direta através da saliva ou do sangue. Por esta razão, os gatos machos e inteiros apresentam um maior risco de contrair a doença (Sykes & Greene, 2012).

O FIV provoca défices imunitários mensuráveis, principalmente nos linfócitos CD4, isto é, nos linfócitos T *helper*. Assim, os gatos infetados exibem sinais clínicos consistentes com a disfunção imunitária subjacente, provocando o aparecimento de um linfoma como consequência indireta. Ocorre um aumento do número de linfócitos B por estimulação policlonal, seguida de amplificação de mutações somáticas e, posteriormente, de mutações oncogénicas (Beatty 2014).

Os linfomas associados a este vírus são de alto grau, as células afetadas são os linfócitos B e com localização extranodal (Ettinger et al. 2017; Hutson et al. 1991; English et al. 1994; Poli et al. 1994; Callanan et al. 1996; Gabor et al. 2001; Wang et al. 2001).

2.2.2. Causas ambientais

2.2.2.1. Fumo e cinzas do tabaco

Vários componentes do fumo do tabaco são carcinogénicos para os tecidos linfáticos, podendo provocar mutações nos precursores dos linfócitos.

Os gatos *indoor* apresentam níveis de exposição superiores, sendo as vias de exposição a inalação e a ingestão das cinzas durante o *grooming*. A nicotina transforma-se em cotinina e é excretada na urina, sofrendo os níveis urinários desta substância um aumento em função do aumento da dose de exposição.

A maioria dos linfomas associados são gastrointestinais e nasais devido às vias de exposição (Bertone et al. 2002).

2.2.3. Imunossupressão por ciclosporina

A ciclosporina é utilizada como imunossupressora em doenças do foro imunológico, como, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica.

No entanto, este fármaco apresenta vários efeitos adversos. Pode provocar uma reinfeção ou recrudescência de vírus oncogénicos como o FeLV; reduz a imunovigilância e a eliminação das células neoplásicas devido à indução de apoptose das células T; pode promover a ocorrência de mutações de ADN e diminuir a capacidade do organismo em corrigir estas mutações; tem um efeito direto no fenótipo das células, conduzindo ao aumento da capacidade de invasão e outras características de malignidade (Schmiedt et al. 2009).

2.3. PATOGENIA

O linfoma pode ser classificado consoante a sua localização anatómica, mas também tendo como base critérios histológicos ou critérios imunofenotípicos.

Relativamente à classificação anatómica, existem várias formas de classificar o linfoma no gato: umas categorizam a doença como mediastínica, gastrointestinal, multicêntrica, nodal, leucémica e extranodal; outras combinam as variadas formas nodais e extranodais em categorias atípicas, não classificadas e combinadas. Existe ainda uma classificação denominada de intra-abdominal que combina formas nodais de linfoma intestinal, esplênico, hepático e mesentérico (Vail et al. 2020c).

Quanto à classificação histológica do linfoma, esta segue atualmente o sistema da *Revised European American Lymphoma/World Health Organization/Organização Mundial da Saúde* (REAL/WHO/OMS) que incorpora o critério de classificação anatómico, morfológico (baseado em citologia e histologia) e imunofenotípico (linfócitos B ou T) com o objetivo de permitir um diagnóstico preciso de entidades neoplásicas específicas (Barrs and Beatty 2012a).

2.4. LINFOMA EXTRANODAL

Este tipo de linfoma representa o segundo local mais comum da neoplasia nos gatos (Meichner and von Bomhard 2016), podendo apresentar-se numa forma nasal, cutânea, subcutânea, no rim, no sistema nervoso central, na laringe/traqueia e no olho.

Os sinais clínicos dependem da localização anatómica e da extensão da doença. Se o linfoma estiver confinado na localização primária, os animais apresentam-se clinicamente saudáveis. No entanto, podem exibir sinais clínicos inespecíficos, tais como anorexia, perda de peso, letargia ou depressão. Secundariamente, pode ocorrer uma infiltração da medula óssea que pode provocar anemia. Apesar de raros, sinais relacionados com hipercalcémia paraneoplásica (poliúria e polidipsia) podem ocorrer.

A avaliação diagnóstica deve incluir um hemograma com contagem plaquetária, bioquímicas séricas, urianálise e teste ao FIV e FeLV. O diagnóstico definitivo é obtido através de citopatologia ou histopatologia dos linfonodos ou órgãos envolvidos.

O estadiamento da doença é realizado através de uma aspiração ou biópsia da medula óssea, avaliação dos linfonodos periféricos e imagiologia torácica e abdominal. O estadiamento está indicado quando há suspeita de que a doença é localizada e é necessário decidir se o tratamento será local ou sistémico, quando fornece informação relativa ao prognóstico e quando faz parte de um ensaio clínico.

A escolha do tratamento deve ser baseada no tipo de linfoma e se a doença está limitada à sua localização primária. Um linfoma de baixo grau é tratado com recurso a clorambucilo e prednisolona, enquanto que um linfoma de grau intermédio ou alto é tratado com protocolos de quimioterapia COP ou CHOP (Vail et al. 2020o).

2.4.1. Linfoma Gastrointestinal

O linfoma gastrointestinal pode estar confinado ao trato gastrointestinal ou pode apresentar-se como uma combinação que afeta o trato gastrointestinal, o linfonodo mesentérico, o fígado e o baço. Os tumores podem ser solitários, embora o mais vulgar seja a sua difusão pelos intestinos, sendo o intestino delgado o local de preferência (Lingard et al. 2009).

2.4.1.1. Classificação anatômica

Esta classificação de linfoma baseia-se na localização anatômica da neoplasia, podendo ser mediastínico, multicêntrico, gastrointestinal ou extranodal. Destes, a forma gastrointestinal é a localização anatômica mais comum do linfoma no gato (Barrs and Beatty 2012a).

2.4.1.2. Classificação histológica

O linfoma gastrointestinal caracteriza-se histologicamente pela presença de uma infiltração do trato gastrointestinal por linfócitos neoplásicos, com ou sem envolvimento dos linfonodos mesentéricos.

Os sistemas de classificação histológica mais frequentemente aplicados são do *National Cancer Institute Working Formulation* (NCIWF) e da *Revised European-American Lymphoma/World Health Organisation* (REAL/WHO) (Barrs and Beatty 2012a).

2.4.1.2.1. Sistema de classificação NCIWF

Este sistema classifica o linfoma de acordo com a sua taxa de progressão, reconhecendo três graus histológicos baseados na frequência das mitoses: alta, intermédia ou baixa (Barrs and Beatty 2012a).

2.4.1.2.2. Sistema de classificação WHO

A WHO classifica o linfoma de acordo com as suas características morfológicas e fenótipo imunológico (Vail et al. 2020d). Assim, o linfoma gastrointestinal de baixo grau/*low grade alimentary lymphoma* (LGAL) e o linfoma gastrointestinal de células grandes granulares/*large granular lymphoma* (LGLL) corresponde a um linfoma de células T, mais comum no intestino delgado. Ambos os tumores têm origem no tecido linfático associado à mucosa (MALT), incluindo a lâmina própria e compartimentos intraepiteliais altamente povoados por linfócitos T do tipo CD3+. O LGLL forma-se a partir da transformação neoplásica de linfócitos T citotóxicos e *natural killer* no epitélio intestinal. Por outro lado, o linfoma gastrointestinal de grau intermédio ou alto/*intermediate or high grade alimentary lymphoma* (IHGAL) pode ter origem em linfócitos T ou linfócitos B, sendo que neste último a localização predominante é o estômago e o intestino grosso. O linfoma gástrico origina-se no MALT gástrico difuso e colonizado por *Helicobacter* ou através tecidos linfáticos da mucosa gástrica. O linfoma com localização no intestino grosso forma-se a partir dos tecidos linfáticos organizados, isto é, as placas de Peyer e linfonodos da mucosa intestinal, concentrados na

porção distal do intestino delgado, ceco e cólon (Barrs and Beatty 2012a).

2.4.1.3. Patogenia

2.4.1.3.1. Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau (LGAL)

Desenvolve-se inicialmente nos tecidos linfáticos associados à mucosa alastrando-se para o trato gastrointestinal, sendo predominantemente de fenótipo de linfócitos T (Vezzali et al. 2010; Barrs and Beatty 2012a; Moore et al. 2012; Sabbatini et al. 2016).

O diagnóstico diferencial mais importante é a doença inflamatória intestinal (IBD) (Vail et al. 2020c).

2.4.1.3.2. Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio ou Alto (I/HGAL)

Este linfoma ocorre com mais frequência no estômago ou no cólon. Inicia-se nos tecidos linfáticos associados à mucosa do estômago, nas placas de Peyer da porção distal do intestino delgado, no ceco e no cólon. Este linfoma é predominantemente constituído por linfócitos B (Pohlman et al. 2009; Barrs and Beatty 2012b; Barrs and Beatty 2012a; Moore et al. 2012; Gouldin et al. 2017).

Neste tipo de linfoma, o risco de ocorrência de invaginação, oclusão e perfuração intestinal é superior (Nelson & Couto, 2015).

2.4.1.3.3. Linfoma Gastrointestinal de Células Grandes Granulares (LGLL)

De acordo com Sapierzyński et al. (2015), esta forma de linfoma é menos frequente e mais distinta das restantes, ocorrendo em gatos com idade compreendida entre os 9 e os 10 anos, FIV e FeLV negativos.

Morfologicamente, este tipo de linfoma gastrointestinal é distinto dos outros tipos de linfoma, sendo caracterizado por linfócitos com cerca de 12-20 µm de diâmetro, de núcleo redondo, fendido ou cerebriforme, com nucléolos distintos, cromatina granular ou rendada e uma quantidade moderada de citoplasma granular basófilo que é, ocasionalmente, vacuolizado. O achado citológico/histopatológico característico é a presença de múltiplos grânulos citoplasmáticos azurófilos. Com base na coloração imunohistoquímica e na imunorreatividade positiva semelhante à perforina foi determinado que esta neoplasia tem origem em células T citotóxicas e células *natural killer* (Krick et al. 2008).

Normalmente, “ocorre no intestino delgado com tendência para um envolvimento dos linfonodos regionais, órgãos abdominais, sangue periférico e/ou medula óssea” (Finotello et al. 2018), mas também pode aparecer numa forma extra-abdominal. Este linfoma desenvolve-se na mucosa intestinal, produzindo um aumento segmentar do intestino que, com o passar do tempo, se transforma numa massa tumoral facilmente palpável ao exame físico (Sapierzyński et al. 2015). No caso das células *natural killer*, a neoplasia origina-se no intestino delgado (especialmente no jejuno), é transmural, cerca de dois terços envolvem outros órgãos, podendo ocorrer envolvimento torácico com efusão pleural maligna e com massas mediastínicas.

Tal como acontece nos pacientes humanos, existe uma forte suspeita de que este linfoma possa ser uma consequência da presença crónica da doença inflamatória intestinal (IBD), sendo provável que se desenvolva a partir da transformação neoplásica de linfócitos intraepiteliais que foram cronicamente estimulados durante o processo inflamatório (Sapierzyński et al. 2015).

Segundo Finotello et al. (2018), não existe uma distinção definitiva entre o linfoma de células grandes granulares e a leucemia, sendo que ambas as doenças se sobrepõem frequentemente, apresentando um comportamento agressivo semelhante, independentemente da sua origem ser em linfócitos T citotóxicos ou *natural killer*.

2.4.1.4. Anamnese, Sinais Clínicos e Achados ao Exame Físico

2.4.1.4.1. Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau

Os animais afetados podem apresentar perda de peso, anorexia parcial ou completa, apetite normal ou polifagia, letargia, polidipsia, vômitos, diarreia, hiporexia e icterícia (Gieger 2011). Estes sinais e sintomas estão, normalmente, presentes durante seis meses até se chegar ao diagnóstico (Kiselow et al. 2008).

À palpação abdominal é possível sentir um espessamento ocasional do intestino, linfadenopatia mesentérica e organomegália.

2.4.1.4.2. Linfoma Gastrintestinal de Grau Intermédio ou Alto

Neste caso, os sinais clínicos são os mesmos que os apresentados no linfoma gastrointestinal de baixo grau acrescidos de hematoquémia e tenesmo se a doença se situar no cólon (Slawinski et al. 1997).

À palpação abdominal deteta-se a presença de uma massa com origem no trato gastrointestinal e aumento dos linfonodos mesentéricos ou hepatomegália (Vail et al. 2020e).

2.4.1.4.3. Linfoma Gastrointestinal de Células Grandes Granulares

Os sinais clínicos ocorrem de forma aguda, sendo que os animais afetados experienciam uma rápida progressão da doença e deterioração da sua condição (Krick et al. 2008; Sapierzyński et al. 2015; Finotello et al. 2018). Os sinais clínicos mais reportados são anorexia, vômitos e letargia, sendo que à palpação abdominal é possível sentir uma massa, hepatomegália, esplenomegália e renomegália. Em 10% dos casos foram reportadas efusões pleurais ou abdominais e icterícia (Vail et al. 2020e). Devido ao comportamento agressivo desta neoplasia, os gatos apresentam-se num estado da doença avançado com envolvimento de inúmeros órgãos.

2.4.1.5. Diagnóstico e Estadiamento Clínico

A avaliação diagnóstica deve incluir métodos auxiliares de diagnóstico como um hemograma com contagem plaquetária, provas de bioquímicas séricas, urianálise (Ettinger, Feldman, & Côté, 2017) e testagem pra a presença de FIV e FeLV (Gieger 2011). Em todas as formas de linfoma gastrointestinal a anemia e neutrofilia são achados comuns, no entanto,

tendem a ser mais profundas nos linfomas de baixo grau e de grau intermédio ou alto. Também é frequentemente reportada hipoproteïnemia, hipoglicemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, níveis séricos anormais de folato, aumento de LDH e hipocobalaminemia (Vail et al. 2020e).

2.4.1.5.1. Diagnóstico Não Invasivo: hemograma e bioquímicas séricas

- Hemograma: as alterações mais reportadas são anemia por doença crónica ou por hemorragia gastrointestinal e neutrofilia. No caso específico do LGLL ocorre leucocitose neutrofílica que pode ser acompanhada por um desvio à esquerda regenerativo.
- Albumina sérica: uma vez que a parede intestinal está comprometida, ocorre uma perda de albumina para o lúmen intestinal superior à capacidade que o fígado tem de sintetizar, conduzindo a hipoalbuminemia. No linfoma gastrointestinal de baixo grau, a hipoalbuminemia é menos frequente porque a integridade da parede intestinal é mantida durante algum tempo.
- Cobalamina sérica: a cobalamina é fisiologicamente absorvida no íleo e no jejuno, a localização predominante do LGAL. Por esta razão, neste tipo de linfoma, os níveis séricos de cobalamina encontram-se diminuídos.
- Ácido fólico sérico: as alterações nos níveis do ácido fólico só ocorrem em linfomas de baixo grau. A diminuição dos valores séricos ocorre em doenças do intestino proximal devido a uma diminuição da absorção na mucosa e o aumento do folato ocorre devido à proliferação da microflora intestinal que sintetiza a vitamina.

Em casos em que o linfoma gastrointestinal tem envolvimento hepático ou renal há um aumento da bilirrubina ou das enzimas hepáticas e presença de azotemia (Barrs and Beatty 2012a).

No linfoma gastrointestinal de células grandes granulares, ocorrem alterações como: hipoproteïnemia devido à infiltração da mucosa intestinal por linfócitos neoplásicos que provoca uma enteropatia por perda de proteína; hipocalcemia; hiperbilirrubinemia; aumento da atividade das enzimas hepáticas; aumento da concentração sérica de ureia e creatinina e neutrofilia que está, também, associada a outros tipos de linfoma. No entanto, no LGL esta neutrofilia pode representar uma síndrome paraneoplásica, sendo que a presença de inflamação neutrofílica em amostras tumorais e a presença de neutrofilia periférica indicam uma resposta inflamatória local e sistémica à neoplasia (Krick et al. 2008). A ocorrência de células neoplásicas em circulação é uma característica típica deste tipo de linfoma, de tal forma que a leucocitose é marcada e pode chegar aos 70.000 leucócitos por μl de sangue (Sapierzyński et al. 2015).

2.4.1.5.2. Ecografia Abdominal

2.4.1.5.2.1. Linfoma Gastrointestinal de baixo grau

Neste caso é possível observar a parede intestinal de espessura normal ou aumentada, com preservação das suas camadas (mucosa, submucosa, muscular e serosa) e

um aumento dos linfonodos mesentéricos. Menos frequentemente, pode notar-se uma massa intestinal focal ou uma invaginação intestinal. Convém ressaltar que uma aparência normal da parede intestinal e dos linfonodos mesentéricos não exclui a presença da neoplasia.

À ecografia não é possível distinguir este tipo de linfoma da IBD, exceto se for visível um espessamento da camada muscular da parede intestinal, sendo que em pacientes com sinais clínicos está indicado realizar uma biópsia (Paulin et al. 2018; Barrs and Beatty 2012).

2.4.5.1.1.2. Linfoma de grau intermédio ou alto e Linfoma de Células Grandes Granulares

No linfoma de grau intermédio ou alto, observa-se um aumento simétrico ou concêntrico da espessura da parede intestinal, perda da preservação das suas camadas devido à infiltração da parede intestinal por células neoplásicas ou inflamatórias, necrose, edema ou hemorragia (Paulin et al. 2018).

A imagem ecográfica do linfoma de células grandes granulares é semelhante à imagem ecográfica do linfoma de grau intermédio ou alto (Barrs and Beatty 2012a).

2.4.1.5.3. Diagnóstico Invasivo

2.4.1.5.3.1. Citologia

A citologia pode ser efetuada em esfregaços sanguíneos, em amostras de tecidos como, por exemplo, massas superficiais, linfonodos periféricos, fígado, baço e massas abdominais ou torácicas e em fluidos obtidos por aspiração por agulha fina (PAAF).

O diagnóstico citológico de linfoma é mais direto se o tumor for difuso e se todo o nódulo contiver uma população uniforme de linfócitos neoplásicos grandes. No entanto, em gatos, os linfonodos contêm uma população heterogénea de linfócitos grandes e linfócitos pequenos, células plasmáticas e macrófagos. Por esta razão, deve sempre considerar-se a hiperplasia reativa como um diagnóstico diferencial e realizar histopatologia para ajudar ao diagnóstico.

As vantagens da citologia incluem a rapidez com que é possível recolher as amostras e observar os esfregaços, podendo ser esta técnica facilmente realizada num centro de atendimento médico-veterinário. Esta técnica é, também, útil no estadiamento da neoplasia, uma vez que ajuda a determinar o grau de metastização. Como limitações é importante referir que não é possível observar a arquitetura dos tecidos, nem realizar outros métodos de diagnóstico com as amostras. Assim, os desafios da citologia como método de diagnóstico incluem: a) o diagnóstico de linfomas de células pequenas e de células intermédias; para isso é necessário verificar a existência de linfadenopatia generalizada, identificar células com características semelhantes em múltiplos tecidos e confirmar a ausência de agentes infecciosos; b) diferenciar linfoma precoce de hiperplasia reativa; isto apenas é possível por histopatologia ou PCR para deteção do rearranjo dos recetores antigénicos dos linfócitos (PARR) (Paulin et al. 2018; Burkhard and Bienzle 2013)

2.4.1.5.3.2. Histopatologia

A histopatologia pode realizar-se em tecidos obtidos por biópsia excisional ou com agulha cortante. Fornece informação adicional sobre a arquitetura dos tecidos e sobre a distribuição celular.

Os critérios para uma classificação histológica do linfoma incluem o envolvimento dos tecidos, o padrão de distribuição das células neoplásicas, o tipo de células neoplásicas, o tamanho do núcleo, a forma do núcleo, a presença de nucléolos, a frequência de figuras mitóticas, a presença e a localização de células não neoplásicas e a expressão de marcadores à superfície das células (Paulin et al. 2018; Burkhard and Bienzle 2013).

2.4.1.5.3.3. Imunofenotipagem

Para realizar esta metodologia, as amostras utilizadas podem ser sangue, fluidos não hemorrágicos, tecidos obtidos por aspiração e PAAF de tecidos sólidos, sendo que um dos objetivos desta técnica é definir o tipo de linfócitos presentes nas amostras.

Os linfócitos neoplásicos não têm o mesmo fenótipo que os linfócitos saudáveis, podendo expressar antígenos inapropriados para o seu nível de diferenciação e, assim, regular novos marcadores. Determinados fenótipos, padrões de expressão e marcadores específicos têm utilidade no diagnóstico ou no prognóstico do linfoma (Paulin et al. 2018; Burkhard and Bienzle 2013).

2.4.1.5.3.4. PCR para deteção do rearranjo dos recetores antigénicos dos linfócitos (PARR)

Esta técnica pode executar-se em amostras de sangue, fluidos, lâminas de citologia e secções histológicas.

Os linfócitos neoplásicos são de origem clonal, no entanto, certas doenças inflamatórias ou infecciosas podem provocar o mesmo efeito nos linfócitos. O PARR permite detetar um rearranjo clonal do gene recetor que permite identificar a clonagem dos linfócitos, pois os linfócitos T apresentam um recetor de células T (TCR) responsável pelo reconhecimento de epítomos e os linfócitos B apresentam imunoglobulinas. A transformação neoplásica dos linfócitos ocorre após o rearranjo clonal, sendo que as células malignas vão ter o mesmo gene recetor do antígeno, o qual é detetado no PCR como uma população monoclonal.

Esta técnica tem a vantagem de conseguir detetar uma população clonal num linfoma precoce que surge no meio de uma população reativa. No entanto, podem obter-se falsos positivos quando há presença de infeções crónicas por agentes como a *Erlchia* e o *Anaplasma* e a doença de Lyme. Os falsos negativos ocorrem quando a amostra não contém um número suficiente de células com genes do recetor de antígeno clonal ou quando os *primers* não se conseguem anelar aos genes do recetor clonal.

É importante salientar que um resultado positivo no PARR confirma o diagnóstico de

linfoma, mas um resultado negativo não exclui a presença da doença (Paulin et al. 2018; Burkhard and Bienzle 2013).

2.4.1.5.3.5. Imunohistoquímica e Imunocitoquímica

Para a execução destas técnicas podem ser usadas amostras de tecidos e/ou preparações citológicas, onde são encontrados antígenos celulares.

As técnicas consistem na utilização de anticorpos que se ligam aos antígenos celulares, produzindo uma mudança de cor nas células positivas (Paulin et al. 2018; Burkhard and Bienzle 2013).

A imunohistoquímica é o conjunto de metodologias em que se utilizam anticorpos como reagentes específicos capazes de identificar e estabelecer ligação com constituintes tecidulares que funcionam como antígenos. Esta ligação permite situar e identificar a presença de variadas substâncias nas células e tecidos por intermédio da cor que é associada aos complexos antígeno-anticorpo entretanto formados (Borges 2014).

A análise de amostras citológicas baseia-se essencialmente na observação das características morfológicas das células, pelo que a aplicação de técnicas de imunocitoquímica constitui atualmente uma mais-valia, pois permite a caracterização molecular, através da deteção de diversas proteínas que são identificadas através da reação antígeno-anticorpo. Torna-se assim possível caracterizar neoplasias pouco diferenciadas, definir a natureza primária ou metastática da lesão, determinar a origem das lesões metastáticas e avaliar o prognóstico (Borges 2014).

2.4.1.5.3.6. Biomarcadores tumorais

Os biomarcadores são substâncias libertadas pelas células neoplásicas para a corrente sanguínea ou para outros fluidos. Estes biomarcadores apresentam uma baixa sensibilidade e, por esta razão, a utilização desta técnica é preferida para monitorizar a resposta ao tratamento.

A timidina quinase é um exemplo de um biomarcador tumoral. Esta enzima é altamente expressa por células em rápida divisão, estando a sua atividade aumentada em pacientes com linfoma (Paulin et al. 2018; Burkhard and Bienzle 2013).

2.4.1.5.4. Diagnóstico Clínico do Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau

O diagnóstico deste tipo de linfoma deve incluir a realização de um hemograma que mostrará a presença de anemia e neutrofilia e de provas bioquímicas séricas que indicarão hipoproteinémia, hipoglicémia, hipoalbuminémia, hiperglobulinémia, níveis séricos anormais de folato, aumento de LDH e hipocobalaminémia. Durante o exame físico, a palpação abdominal evidenciará um espessamento intestinal sem efeito de massa (Vail et al. 2020e).

Relativamente a métodos de diagnóstico imagiológicos, a ecografia abdominal pode estar normal ou mostrar um espessamento moderado do intestino com preservação da transição entre as camadas da parede intestinal e linfadenopatia mesentérica. Uma avaliação

histológica permite a visualização de padrões infiltrativos. Por último, pode recorrer-se a uma endoscopia ao jejuno e ao íleo (Vail et al. 2020f).

O principal diagnóstico diferencial desta neoplasia é a IBD, sendo necessário fazer a sua diferenciação para implementar um tratamento correto. Esta pode ser realizada através de várias técnicas laboratoriais, tais como as referidas na tabela 1.

A conjugação do método PARR com histopatologia permite uma deteção precoce de linfoma. Se existir uma forte suspeita histopatológica da doença, um resultado positivo ao PARR pode indicar a presença de uma forma inicial de linfoma, portanto, nestes casos, é muito importante monitorizar o paciente (Sabattini et al. 2016).

Tabela 1 - Técnicas de diagnóstico para diferenciação entre LGL e IBD (Sabattini et al. 2016).

	Indicação	Linfoma	IBD
Citologia	Aconselhada para confirmar ou excluir um linfoma gastrointestinal de baixo grau. Inapropriada para diferenciar de IBD se for realizada como meio único de diagnóstico.	A imagem inclui a presença de linfócitos pequenos e monomórficos, poucas ou nenhuma células plasmáticas e uma grande quantidade de corpos linfoglandulares.	
Histopatologia	O diagnóstico de linfoma através deste método é conclusivo e não necessita de mais meios complementares de diagnóstico.	Observação de uma densa população de linfócitos monomórficos que provocam uma deformação na arquitetura intestinal e uma fusão das vilosidades intestinais, sendo ainda possível observar linfócitos intraepiteliais que formam placas ou “ninhos”.	Observa-se uma infiltração difusa linfoplasmocítica inflamatória.
Imunofenotipagem	Aumenta a probabilidade de detetar linfomas em casos de IBD diagnosticados erradamente por histologia. No entanto, os linfomas gastrointestinais de baixo grau não podem ser diagnosticados apenas com base na identificação de células T, uma vez que a expansão destes linfócitos também pode ocorrer em IBD.	<p>Linfócitos T</p> <p>Presença de um grande número de células monomórficas CD3+ e um número escasso de células monomórficas CD79a.</p> <hr/> <p>Linfócitos B</p> <p>Presença de um grande número de células monomórficas CD79a+ e um número escasso de células monomórficas CD3.</p>	População mista de linfócitos, com presença em número semelhante de ambas as células (CD3 e CD79a).
PARR	Técnica com maior valor prognóstico. Um resultado negativo não exclui a presença de linfoma, uma vez que podem existir falsos negativos devido à administração de corticóides, a um excesso de fragmentação do DNA dos linfócitos como resultado da fixação em formalina e da presença de linfomas com um <i>background</i> inflamatório crónico.	Monoclonal e biclonal.	Oligoclonal policlonal. e

2.4.1.5.5. Diagnóstico Clínico do Linfoma Gastrointestinal de grau intermédio ou alto

O diagnóstico deve incluir um exame físico, um exame imagiológico abdominal e avaliação citológica ou histológica de amostras de massas intestinais, linfonodos mesentéricos aumentados ou do fígado obtidas por PAAF ou biópsia. Se as lesões forem subtis ou se não forem passíveis de obter uma amostra pelos métodos mencionados anteriormente é necessário realizar uma exploração abdominal através de laparoscopia exploratória.

O estadiamento é realizado através de imagiologia torácica, de aspiração de linfonodos periféricos e uma avaliação da punção da medula óssea (Vail et al. 2020f).

2.4.1.5.6. Diagnóstico Clínico do Linfoma Gastrointestinal de células grandes granulares

O diagnóstico deste tipo de linfoma em gatos pode ser facilmente obtido realizando uma citologia ecoguiada de massas sólidas, identificando lesões detetadas no exame radiológico torácico e abdominal ou no exame ecográfico abdominal e fluidos da cavidade serosa em casos de presença de efusões. A morfologia das células neoplásicas é mais óbvia na citologia em comparação à histologia, uma vez que na citologia é possível observar a célula no seu todo e permite a observação de grânulos azurófilos citoplasmáticos (Sapierzyński et al. 2015). No caso de um diagnóstico inconclusivo pode justificar-se a realização de uma biópsia e um exame histológico.

Em casos inequívocos, o diagnóstico preciso pode ser obtido através de uma análise imunohistoquímica, utilizando anticorpos que detetam o antigénio CD3 que está presente nos linfócitos T citotóxicos ou que detetam a granzima B que está presente em linfócitos granulares normais (Sapierzyński et al. 2015). No entanto, não existe informação suficiente sobre a associação entre a presença destes marcadores e o comportamento biológico da neoplasia e, por isto, esta metodologia não apresenta benefícios adicionais em termos de escolha de tratamento e em valor prognóstico (Darbes et al. 1998; Endo et al. 1998; Tsuboi et al. 2010; Moore et al. 2012).

2.4.1.6. Tratamento e Prognóstico

No tratamento desta afeção privilegia-se a quimioterapia metronómica, uma vez que é capaz de provocar a morte celular. Esta quimioterapia consiste na administração contínua de compostos citostáticos em doses baixas, de forma a evitar um período de repouso e o crescimento do tumor. As células alvo são as células endoteliais que são responsáveis pela criação de novos vasos sanguíneos que permitem o crescimento do tumor. Neste tipo de tratamento devem ser incluídos compostos com eficácia conhecida na utilização individual, com preferência para aqueles que podem induzir uma remissão completa em alguns pacientes. Os fármacos devem ser administrados numa dose e frequência de administração adequados. A contribuição de cada fármaco é baseada na intensidade da sua dose e no seu potencial anti-tumoral. As contribuições individuais de cada fármaco são somadas, resultando

na intensidade de soma da dose (SDI): quando a SDI é superior a 1 há mais benefícios em utilizar um protocolo combinado, em detrimento da administração de um só composto; quando a SDI é igual 1 os benefícios são os mesmos e quando o SDI é menor que 1 há menos vantagens em utilizar um protocolo combinado em detrimento de um só fármaco.

A dose ideal a administrar obriga a uma monitorização terapêutica para que seja possível aumentá-la ou reduzi-la. A dose deve ser aumentada se não ocorrer nenhuma mudança no tecido alvo e requer uma monitorização hematológica e dos eventos clínicos que ocorrem durante o primeiro ciclo de tratamento. A redução é realizada de forma empírica com uma diminuição da dose em 10%-25% em pacientes com efeitos adversos hematológicos ou gastrointestinais graves ou inaceitáveis (Vail et al. 2020g).

Os efeitos secundários associados à quimioterapia podem ser agudos, isto é, ocorrem imediatamente após a administração dos fármacos ou dentro de 24 a 48 horas depois e incluem reações de hipersensibilidade, náuseas e vômitos; agudos tardios quando ocorrem entre 2 a 14 dias após o tratamento e incluem a supressão da medula óssea, náuseas, vômitos e diarreia ou podem ser crónicos/cumulativos envolvendo a disfunção hepática provocada pela administração de lomustina em doses múltiplas e a doença renal em gatos após o uso de cisplatina (Vail et al. 2020h).

Os fármacos utilizados no tratamento do linfoma gastrointestinal incluem compostos alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo, lomustina), antibióticos anti-tumorais (doxorubicina), compostos anti-microtubulares (vincristina e vimblastina), prednisolona, carboplatina e L-asparaginase (Vail et al. 2020i). A informação detalhada sobre cada um destes compostos encontra-se exposta no anexo 1.

2.4.1.6.1. Linfoma Gastrointestinal de baixo grau

O recurso a um protocolo conservativo que consiste numa associação de prednisolona e clorambucilo (tabela 2), administrado por via oral permite obter remissões mais ou menos duradouras. Este protocolo demonstrou uma resposta positiva de cerca de 80% com um tempo média de sobrevivência de um ano e meio a três anos. Normalmente prolonga-se a administração deste protocolo por dois ou mais anos, após resolução sistémica. Quando ocorre recidiva recorre-se à administração de ciclofosfamida na dose de 200-250mg/m² por via oral, a cada duas a três semanas ou à lomustina. Em casos em que o clorambucilo já tenha sido descontinuado anteriormente, pode reintroduzir-se nesta fase. Se, mesmo assim, a resposta ao tratamento com os compostos alquilantes não for positiva utiliza-se a vimblastina.

Tabela 2 - Protocolo conservativo de primeira linha para o tratamento de LGL (Vail et al. 2020f)

Protocolo Conservativo de Primeira linha	
Prednisolona	Inicia-se com 1-2mg/kg por dia e posteriormente reduz-se a dose para 0.5-1.0 mg/kg dia sim, dia não, durante várias semanas.
Clorambucilo	20mg/m ² por via oral a cada 2 semanas ou 2mg por via oral dia sim, dia não.

Em último caso, quando mais nenhum protocolo é eficaz, utilizam-se protocolos mais agressivos com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) ou protocolos com clorometina, vincristina, prednisolona e procarbazina (MOPP) (Vail et al. 2020f).

A remissão completa é definida como uma resolução completa dos sinais clínicos por trinta ou mais dias. Para manter a remissão são utilizadas doses de prednisolona de 5mg, por via oral, a cada 24 horas ou 1-3mg/kg, por via oral a cada 48 horas (Barrs and Beatty 2012).

O único fator indicativo de um mau prognóstico é a falta de resposta à quimioterapia de indução. A extensão transmural está associada a um tempo de sobrevivência menor (Paulin et al. 2018).

2.4.1.6.2. Linfoma Gastrointestinal de grau intermédio ou alto

Nestes subtipos de linfoma gastrointestinal é recomendada a utilização de quimioterapia com múltiplos compostos combinados. Normalmente, utiliza-se o protocolo CHOP, que inclui ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (anexo 3). Quando os tutores não aceitam este tratamento agressivo é recomendado apresentar como alternativa a utilização de doxorrubicina na dose de 25mg/m² ou 1mg/kg IV a cada 3 semanas, num total de 5 administrações, à lomustina na dose de 40-50 mg/m² por via oral a cada 3 semanas ou a um tratamento paliativo com prednisolona (Vail et al. 2020j). A administração de doxorrubicina em gatos deve ser acompanhada de uma monitorização dos parâmetros renais antes e durante o tratamento, uma vez que provoca nefrotoxicidade cumulativa (Aresu et al. 2014).

Na Europa é mais comum a administração do protocolo COP (anexo 4), que inclui ciclofosfamida, vincristina e prednisolona. No entanto, vários estudos sustentam que a inclusão da doxorrubicina é importante para conseguir alcançar respostas positivas mais duradouras (Moore et al. 1996; Vail et al. 1998). De acordo com Barrs and Beatty (2012), o tempo de sobrevivência expectável com a utilização de protocolos que incluem doxorrubicina é de 7-10 meses, enquanto que com o protocolo COP o tempo de sobrevivência esperado é de 50 dias.

Relativamente ao prognóstico, existem vários fatores que o agravam tais como a extensão transmural, perda de peso, aumento da LDH, hipoalbuminémia, hipocobalaminémia, envolvimento da cavidade torácica e abdominal concomitantemente e se o animal estiver

infetado com FeLV (Vail et al. 2020k).

2.4.1.6.2.1. Protocolo COP: Vincristina ou Vimblastina?

Os protocolos-padrão atuais para o tratamento de linfoma gastrointestinal no gato acarretam riscos de toxicidade gastrointestinal que podem diminuir a qualidade de vida e a resposta ao tratamento. A existência de protocolos que induzem uma menor toxicidade gastrointestinal podem melhorar a tolerância ao tratamento. Por esta razão foi realizado um ensaio clínico prospetivo que compara a utilização da vincristina e da vimblastina no protocolo COP (Krick et al. 2013). Os resultados do ensaio indicaram que ambos os fármacos apresentam uma eficácia semelhante, mas a vimblastina está associada a uma menor toxicidade gastrointestinal quando comparada com a vincristina. O uso deste quimioterápico pode auxiliar na redução do risco de perda de peso associado à quimioterapia durante o tratamento. A dose utilizada neste estudo foi menor, no entanto, a presença de mielossupressão manteve-se. Esta dose não teve um impacto negativo na duração da remissão ou na duração do tempo de sobrevivência.

2.4.1.6.2.2. Protocolo quimioterápico de doze semanas livre de manutenção

Nos gatos, a maioria dos protocolos utilizados são mantidos durante longos períodos de tempo. O contrário acontece nos cães nos quais são utilizados protocolos sem manutenção que já se provaram eficazes e sem desvantagens quando comparados àqueles que necessitam de manutenção. Isto levanta a questão: será a quimioterapia de manutenção necessária para atingir uma remissão a longo prazo e para a sobrevivência no gato ou poderá um protocolo livre de manutenção permitir alcançar resultados comparáveis?

Para responder a esta questão, Limmer e colaboradores, realizaram um estudo em gatos com o objetivo de avaliar o resultado e a toxicidade induzida por um protocolo quimioterápico (anexo 5) com apenas doze semanas de duração e sem manutenção (Limmer et al. 2016). Os resultados mostraram ser possível atingir uma remissão a longo prazo e um bom tempo de sobrevivência. Os gatos que atingiram uma remissão completa com este protocolo exibiram um tempo de remissão médio de 394 dias e um tempo de sobrevivência de 454 dias. Assim, foi possível concluir que, tal como nos cães, a quimioterapia de manutenção pode não ser necessária para atingir um resultado satisfatório e que tratamentos de curto prazo mostram ser uma alternativa viável. A não necessidade de uma terapia de manutenção permite a existência de períodos de tempo maiores sem visitas ao hospital, melhorando a qualidade de vida dos gatos e tornando o tratamento mais exequível para tutores com restrições financeiras ou logísticas.

2.4.1.6.2.3. Protocolos de Resgate

Na maioria dos casos, o linfoma gastrointestinal de alto grau continua a progredir durante várias semanas ou meses devido à aquisição de resistência aos fármacos utilizados no tratamento. Desta forma é necessário introduzir novos compostos aos quais as células

neoplásicas ainda não tenham sido expostas, de maneira a tentar uma segunda remissão quando o tratamento prévio falha ou quando o linfoma recidiva. Idealmente, um protocolo de resgate deve incluir vários compostos que ainda não foram utilizados no paciente, que não apresentam toxicidade cumulativa, que tenham mecanismos de ação diferentes e cujo efeito anti-tumoral individual já tenha sido observado (Elliott and Finotello 2018).

- **Dexametasona, Melfalano, Actinomicina-D e Citarabina (DMAC)**

A utilização do protocolo DMAC na fase inicial da progressão da doença, isto é, como um protocolo de resgate de primeira escolha, pode resultar em melhores taxas de resposta positiva ao tratamento e numa maior duração da resposta ao tratamento. No entanto, geralmente não resulta em remissões subsequentes duráveis (Elliott and Finotello 2018).

- **Clorometina, Vincristina, Melfalano e Prednisolona (MOMP)**

Um estudo retrospectivo realizado por Martin and Price (2018) avaliou o uso do protocolo MOMP (anexo 6) como tratamento de resgate. A amostra incluía gatos com linfoma gastrointestinal de grau intermédio e alto, sendo que a maioria foi diagnosticada com HGAL.

O protocolo MOMP foi eficaz na indução de remissão nesta amostra de gatos, pois sete dos doze gatos responderam ao tratamento, três dos doze gatos apresentaram uma remissão completa durante 62 dias e quatro dos doze gatos apresentaram uma resposta parcial durante 24 dias.

Os resultados deste estudo sugerem que o uso do MOMP é seguro e eficaz como uma opção de resgate para o tratamento do linfoma felino.

2.4.1.6.3. Linfoma gastrointestinal de células grandes granulares

Atualmente não existe um protocolo de tratamento para este linfoma. No geral, as estratégias terapêuticas envolvem cuidados paliativos, cirurgia, quimioterapia ou uma combinação dos mesmos. Esta neoplasia mostrou uma resposta muito fraca a protocolos quimioterápicos convencionais como o CHOP, no entanto, o resultado foi francamente melhor com a administração de lomustina. Apesar da melhoria no tempo de sobrevivência, a resposta não foi duradoura. Segundo Krick et al. (2008), uma combinação de quimioterapia com a remoção cirúrgica de massa intestinal primária pode resultar num melhor resultado comparativamente a gatos não tratados.

Apesar de tudo isto, muitos dos animais com LGLL são eutanasiados aquando do diagnóstico devido ao estado avançado da doença e ao estado geral pobre em que se encontram. Adicionalmente, este tipo de linfoma é usualmente acompanhado por perfuração intestinal e conseqüente peritonite.

De acordo com Finotello et al. (2018), a presença de sinais clínicos está significativamente associada a um menor tempo de sobrevivência. A presença de células neoplásicas em circulação está associada à disseminação da doença, sendo um fator de pior prognóstico. Outros fatores negativos de prognóstico incluem níveis elevados de LDH, a não

administração de quimioterapia e a falta de resposta ao tratamento médico. A LDH é uma enzima citoplasmática envolvida na glicólise anaeróbia que catalisa de forma reversível a transformação de piruvato em lactato e prótons. A acidez gerada por estes últimos estimula a invasão pela neoplasia e a disseminação metastática, conduzindo a quimiorresistência (Finotello et al. 2018).

Por outro lado, o estudo de Krick et al. (2008) indica que a localização da doença em ambas as cavidades torácica e abdominal e a presença de hipoalbuminémia são fatores prognósticos negativos. Os gatos que apresentam o envolvimento de ambas as cavidades, encontram-se, provavelmente, num estado bastante avançado da doença. A diminuição da concentração sérica de albumina pode estar relacionada com a severidade do envolvimento hepático ou gastrointestinal.

A elevada mortalidade provocada por esta neoplasia está associada à natureza bastante agressiva da doença, ao facto da mesma ser refratária à quimioterapia e ao estado debilitado em que os animais se encontram devido à presença prolongada dos sintomas.

2.4.1.6.4. O papel da cirurgia

A cirurgia está reservada para linfomas gastrointestinais de grau intermédio ou alto e em gatos com perfuração intestinal e lesões obstrutivas.

E está recomendada se as lesões forem grandes, discretas e sem outras massas para além da massa primária (Vail et al. 2020k).

2.4.1.6.5. O papel da radioterapia

A radioterapia está reservada para consolidação da quimioterapia ou como uma modalidade de último recurso (Vail et al. 2020k).

2.4.1.6.6. Tratamento de Suporte

A anorexia em pacientes com cancro pode ser um efeito adverso associado à quimioterapia. Os quimioterápicos podem causar alterações no sentido olfativo e no paladar. Como os animais dependem muito do olfato, a perda do estímulo diminui a palatabilidade do alimento, sendo que a perda ou alteração do paladar complicam a anorexia (Vail et al. 2020l).

A caquexia associada ao cancro resulta de uma estimulação excessiva por citocinas libertadas pelo tumor, que conduz a insulinoresistência, lipólise e proteólise de tecidos. As principais citocinas envolvidas neste processo são a TNF- α , a IL-1 β e a IL-6. Os gatos podem mostrar uma maior resposta caquética com uma perda excessiva de massa corporal. Aproximadamente 56% dos gatos com linfoma apresentam uma condição corporal menor que 5 numa escala de 1 a 9, sendo que o tempo de sobrevivência destes pacientes aumenta consideravelmente quando a condição corporal é superior a 5 (Thamm et al. 2014). Assim, é crucial monitorizar a ingestão calórica e implementar intervenções nutricionais nos pacientes felinos.

Para avaliar de forma completa o paciente, são essenciais informações sobre o peso corporal, o score da condição corporal e um histórico alimentar. O histórico alimentar, antes e durante o tratamento deve ser obtido para avaliar de forma adequada a ingestão calórica. Deve, também, incluir as formas do alimento (seco ou húmido), a quantidade fornecida por dia e suplementos adicionais. A componente final da avaliação nutricional consiste num exame físico de rotina e na realização de um hemograma e de provas bioquímicas séricas. Os achados ao exame físico consistentes com má nutrição incluem pelagem em mau estado, distúrbios gastrointestinais crónicos, seborreia, letargia e palidez. Uma má nutrição crónica pode manifestar-se no hemograma por níveis baixos de hemoglobina e de eritrócitos. Nas provas bioquímicas séricas podemos observar hipoproteïnemia e hipoalbuminemia (Vail et al. 2020m). Adicionalmente, com a nova moda de alimentar os animais com dietas não tradicionais, os níveis de cálcio, ferro e cobre podem ser insuficientes. Várias dietas feitas pelos donos não têm farinha de osso que conduz a hiperparatiroidismo e osteopénia clínica (Zandvliet et al. 2015; Lee et al. 1996).

O uso de dietas com alto teor de proteína pode estar aconselhado, tendo em conta que dados de um estudo realizado por Weller et al. (1980) em roedores mostraram que um alto teor proteico e um baixo teor de carboidratos na dieta reduziu o crescimento do tumor numa variedade de diferentes tumores. Estas dietas podem ser benéficas em gatos com perda de massa corporal. A adição de proteína na dieta de pacientes com cancro apresenta vantagens, tais como o aumento de aminoácidos em circulação que, por sua vez, inibe a proliferação de células neoplásicas. A arginina é capaz de inibir esta proliferação através da alteração da progressão do ciclo celular e a glutamina preserva a massa corporal. Caso a cobalamina sérica se encontrar em níveis baixos é necessário realizar uma suplementação, uma vez que uma deficiência nesta vitamina pode resultar numa infiltração inflamatória da mucosa gastrointestinal e provocar atrofia das vilosidades, conduzindo a uma resposta menos eficaz à quimioterapia (Barrs and Beatty 2012).

2.4.2. Linfoma Nasal

Este linfoma corresponde à forma mais comum do linfoma extranodal em gatos, sendo habitualmente uma doença localizada (Taylor et al. 2009), que ocorre em animais mais velhos, FIV e FeLV negativos, sendo que a maioria dos casos tem origem em linfócitos B (Vail et al. 1998; Little et al. 2007; Haney et al. 2009; Taylor et al. 2009; Santagostino et al. 2015). A raça mais afetada é a Siamesa com maior representação em machos (Haney et al. 2009; Santagostino et al. 2015). Histologicamente, o linfoma nasal de grau intermédio ou alto é o mais comum (Little et al. 2007; Haney et al. 2009; Santagostino et al. 2015).

Os sinais clínicos incluem corrimento nasal, espirros, sons respiratórios superiores, deformação facial, hiporexia, epífora, aumento do esforço respiratório e tosse. O corrimento nasal costuma ser mucopurulento, no entanto, há casos em que pode observar-se epistáxis.

Também pode ocorrer linfadenopatia regional. A duração dos sinais até ao diagnóstico é de cerca de dois meses.

Para realizar um diagnóstico é necessário recorrer a imagiologia avançada (tomografia computadorizada e ressonância magnética) uma vez que fornecem informações acerca da localização da neoplasia (Little et al. 2007), rinoscopia e biópsia.

É recomendado realizar um estadiamento da doença se a escolha do tratamento for radioterapia local sem quimioterapia sistémica. Em Portugal, a radioterapia não está disponível e, por isso, a alternativa é optar por um tratamento baseado em protocolos de quimioterapia COP ou CHOP (Vail et al. 2020p).

2.4.3. Linfoma Renal

O linfoma renal corresponde à segunda forma mais comum de linfoma extranodal em gatos. Embora possa estar confinado aos rins, ocorre mais vulgarmente associado ao linfoma gastrointestinal ou multicêntrico. A maioria dos casos de linfoma renal não estão associados ao FeLV, sendo que a maior parte é de alto grau e com origem em linfócitos B (Mooney et al. 1987; Taylor et al. 2009; Moore 2013).

Os sinais clínicos são consistentes com insuficiência renal, isto é, os gatos afetados apresentam hiporexia, perda de peso, poliúria e polidipsia. Ao exame físico é possível sentir renomegália marcada (Brooks, 2019). Radiograficamente, observa-se renomegália suave a irregular e à ecografia abdominal pode observar-se renomegália bilateral, irregular e com um espessamento subcapsular hipoecogénico (Ohmi et al. 2017).

Em gatos mais velhos e devido à dificuldade em diferenciar se a insuficiência renal é devido ao linfoma ou se é devido a uma doença renal subjacente, o tratamento inicia-se com protocolos de quimioterapia COP e adiciona-se a doxorrubicina se os valores renais normalizarem durante a remissão (Vail et al. 2020q)

2.4.4. Linfoma do Sistema Nervoso Central

Pode ser intracranial, extracranial ou ambos. Os gatos afetados com este tipo de linfoma são novos e cerca de 18% a 50% são FeLV positivos (Mello et al. 2019).

Os sinais clínicos dependem da localização da doença, sendo que a disfunção neurológica pode ser insidiosa ou progredir rapidamente. Se o linfoma for intracranial, o animal apresenta-se com ataxia, consciência alterada, agressividade, cegueira central e irregularidades vestibulares. Se a localização for extracranial pode observar-se parésia ou paraplegia, ataxia, dor, obstipação e sinais inespecíficos como hiporexia, perda de peso e letargia (Vail et al. 2020r).

Na maioria dos casos de linfoma intracranial, a ressonância magnética ou o TAC revelam a presença de uma doença multifocal. Em gatos com suspeita de linfoma extracranial, a escolha de imagiologia avançada é preferida, uma vez que só assim é possível observar uma massa extradural ou intradural. Nesta última localização de linfoma, a maioria das lesões

ocorre na zona toracolombar ou lombossagrada e são frequentemente multifocais (Troxel et al. 2003; Tomek et al. 2006).

O tratamento de eleição é a radioterapia, sendo que deve ser considerada a administração de quimioterapia adjuvante (Vail et al. 2020r).

2.4.5. Linfoma Cutâneo

Esta forma anatômica de linfoma raramente é encontrada no gato (Rook 2019). Ocorre em animais mais velhos, sem predominância genética ou de gênero e não está associado ao FIV nem ao FeLV (Fontaine et al. 2011). Pode ser solitária ou difusa e as lesões incluem manchas eritematosas, alopecia, nódulos cutâneos, placas ulcerativas (Burr et al. 2014), e raramente pode ser observada hipopigmentação nasal, dermatite miliar e lesões nas mucosas, podendo também observar-se linfadenopatia periférica. Os sinais clínicos estão presentes durante longos períodos de tempo até ao diagnóstico, podendo perdurar durante vários meses.

O linfoma cutâneo afeta a cabeça e a face e é uma doença indolente. A maioria é epiteliotrópica e as células afetadas são os linfócitos T.

Em caso de suspeita clínica deve ser realizada uma biópsia por punção das lesões mais representativas e infiltrativas. O diagnóstico definitivo é obtido com recurso a imunofenotipagem e PARR.

O tratamento deve ser precedido por um estadiamento completo da doença para que se possa escolher entre um tratamento local ou sistémico. Caso a doença esteja confinada a um único local deve proceder-se a uma excisão cirúrgica ou a realização de radioterapia local. Para os casos em que o linfoma esteja presente em vários locais deve considerar-se quimioterapia sistémica (Vail et al. 2020s).

2.4.6. Linfoma Subcutâneo

Os gatos mais afetados por esta forma de linfoma são mais velhos, de raças de pêlo curto e machos. Esta apresentação anatômica é bastante invulgar (Meichner and von Bomhard 2016).

As lesões apresentam-se sob a forma de nódulos subcutâneos firmes, não dolorosos com predominância para ocorrerem na parede torácica ou abdominal, intracapsular ou tarsal. Histologicamente, os nódulos são caracterizados por uma invasão de células monomórficas na camada subcutânea profunda, com extensão para os tecidos subjacentes e superficiais com necrose central e inflamação periférica (Vail et al. 2020t).

Este linfoma deve ser diferenciado do sarcoma no local de injeção felino.

O tratamento desta doença não é padronizado (Burr et al. 2014; Meichner and von Bomhard 2016; Roccabianca et al. 2016). Embora, inicialmente, esteja confinado à localização anatômica primária, a recidiva após o tratamento local é comum. Este linfoma deve ser considerado como tendo um comportamento biológico agressivo. Devido à elevada

recorrência da doença e do seu comportamento metastático deve optar-se por uma abordagem multimodal com tratamento local e quimioterapia sistêmica (Vail et al. 2020t).

2.4.7. Linfoma Traqueal, Laríngeo e Faríngeo

Estes linfomas ocorrem em gatos mais velhos, não associados ao FeLV e pode ser representado por uma lesão única e solitária ou ser multicêntrico (Vail et al. 2020u).

Os sinais clínicos associados incluem dispneia (Moore 2013), disfonia, estridor, disfagia, vômitos, e, raramente, tosse (Taylor et al. 2009). O tratamento pode ser realizado com recurso a radioterapia se o linfoma for circunscrito a um único local ou através de protocolos quimioterápicos COP ou CHOP (Tayloret al. 2009; Krick et al. 2013).

2.4.8. Linfoma Ocular

Esta localização anatómica de linfoma corresponde à neoplasia metastática mais comum no olho dos felinos. O linfoma ocular primário e solitário é raro (Taylor et al. 2009).

Os sinais clínicos estão relacionados com o envolvimento sistêmico da doença e incluem, também, uveíte ou massas na íris (Nerschbach et al. 2016).

O tratamento é cirúrgico, procedendo-se à enucleação do olho afetado (Vail et al. 2020u).

2.4.9. Linfoma Mediastínico

Este tipo de linfoma pode envolver os linfonodos mediastínicos e esternais, assim como o timo. Um estudo efetuado no Reino Unido (Fabrizio et al. 2014) com uma amostra de cinquenta e cinco gatos demonstrou que a maioria dos animais com linfoma mediastínico eram FIV e FeLV negativo, jovens, machos e aproximadamente um terço era de raça Siamesa.

Os sinais clínicos associados a esta doença incluem dispneia, taquipneia e efusão pleural. Esta última está presente em metade dos casos e pode ser sero-sanguinolenta ou quilosa, sendo que na maioria dos casos estão presentes células linfóides neoplásicas (Fabrizio et al. 2014). Se, no entanto, estas células não forem identificadas numa efusão quilosa, devem ser medidos os níveis de colesterol e triglicéridos no líquido da efusão e no sangue. Assim, se a concentração de triglicéridos no fluido pleural for superior à concentração de triglicéridos no sangue a efusão é quilosa (Fossum et al. 1986).

O diagnóstico deve incluir uma radiografia torácica (é possível observar uma massa mediastínica ou uma efusão pleural), uma citologia da massa torácica obtida por aspiração de agulha fina ou uma citologia do fluido pleural (Ettinger et al. 2017).

O tratamento consiste na administração de protocolos de quimioterapia COP ou CHOP (Fabrizio et al. 2014).

2.5. LINFOMA NODAL PERIFÉRICO

Este tipo de linfoma tem um envolvimento limitado aos linfonodos periféricos, sendo bastante invulgar nos gatos com uma representação de apenas 4% a 10% dos casos (Vail et al. 1998; Louwerens et al. 2005). No entanto, cerca de um quarto de todas as outras formas

anatômicas de linfoma têm envolvimento dos linfonodos. Com a progressão da doença pode desenvolver-se uma infiltração da medula óssea e do fígado.

Os sinais clínicos dependem da extensão da doença e podem incluir depressão e letargia. A linfadenopatia periférica constitui uma apresentação rara da doença. Geralmente, os animais não apresentam sinais clínicos evidentes, sendo que a evolução clínica deste tipo de linfoma é mais indolente.

A escolha do tratamento depende do tipo de linfoma, ou seja, se for de baixo grau opta-se por um protocolo com clorambucilo e corticosteroides, administrados por via oral, enquanto que se for de grau intermédio ou alto utilizam-se protocolos de quimioterapia COP ou CHOP (Vail et al. 2020n).

3. CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO LINFOMA GASTROINTESTINAL EM GATOS: ANÁLISE RETROSPETIVA DE 19 CASOS CLÍNICOS

3.1. Objetivos

O presente estudo teve como objetivos a caracterização de uma amostra de 19 felídeos diagnosticados com linfoma gastrointestinal em relação à raça, género, idade, idade ao diagnóstico, estado em relação ao FIV e ao FeLV; sinais clínicos, imagem ecográfica, método laboratorial de diagnóstico definitivo, resultados da imunohistoquímica, resultados do PARR; tratamento e resposta ao mesmo e sobrevivência; e a análise comparativa dos dados obtidos com a informação que é possível obter na literatura existente.

3.2. Materiais e Métodos

O estudo foi realizado através da análise da base de dados do Hospital Veterinário do Porto e do Hospital Veterinário de Berna. As informações de todos os animais incluídos no estudo foram obtidas através da consulta das respetivas fichas clínicas com o consentimento do responsável clínico de cada CAMV.

No estudo foram incluídos os felídeos com sinais clínicos compatíveis com linfoma gastrointestinal, e seguidos nos dois Hospitais entre 2018 e 2020.

Foram excluídos todos os animais que não prosseguiram com a investigação através da realização de métodos complementares de diagnóstico, tais como citologia e histopatologia.

Para cada animal foram recolhidas informações referentes à raça, género, idade, idade ao diagnóstico, estado em relação ao FIV e ao FeLV; sinais clínicos, imagem ecográfica, método laboratorial de diagnóstico definitivo, resultados da imunohistoquímica, resultados do PARR; tratamento e resposta ao mesmo e sobrevivência.

As informações obtidas foram trabalhadas em ambiente Excel.

3.3. Resultados e Discussão

3.3.1. Caracterização da amostra quanto à raça, gênero, idade, idade ao diagnóstico e estado relativo ao FIV e FeLV

Considerando os parâmetros em estudo foram então incluídos na amostra em análise 19 gatos.

As características da amostra relativamente à raça, gênero, idade, idade ao diagnóstico de linfoma gastrointestinal e estado relativo ao FIV e ao FeLV são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização da amostra

Animal	Raça	Gênero	Idade	Idade ao diagnóstico	FIV e FeLV
1	DPC	Macho	13 anos	9 anos	Negativo
2	DPC	Macho	7 anos	4 anos	Negativo
3	DPC	Fêmea	6 anos	5 anos	Negativo
4	SRD	Macho	13 anos	13 anos	FIV positivo
5	DPC	Macho	14 anos	12 anos	Negativo
6	DPC	Fêmea	14 anos	12 anos	Negativo
7	DPC	Macho	12 anos	8 anos	Negativo
8	DPC	Macho	6 anos	4 anos	Negativo
9	DPC	Macho	10 anos	7 anos	Negativo
10	DPC	Macho	12 anos	11 anos	Negativo
11	DPC	Fêmea	10 anos	7 anos	Negativo
12	SRD	Macho	12 anos	10 anos	Negativo
13	DPC	Fêmea	11 anos	10 anos	Negativo
14	DPC	Fêmea	17 anos	12 anos	Negativo
15	SRD	Fêmea	13 anos	12 anos	Negativo
16	SRD	Macho	15 anos	13 anos	Negativo
17	SRD	Fêmea	20 anos	18 anos	Negativo
18	DPC	Macho	6 anos	4 anos	Negativo
19	DPC	Macho	13 anos	10 anos	Negativo

DPC = doméstico de pêlo curto; SRD = sem raça definida

Os dados obtidos neste estudo permitiram confirmar que em felinos o linfoma gastrointestinal tem uma prevalência superior em machos (63,16%) e em gatos domésticos de pêlo curto (73,68%), tal como descrito por Vail et al. (2020) e Louwerens et al. (2005).

Gráfico 1 - Distribuição percentual da raça

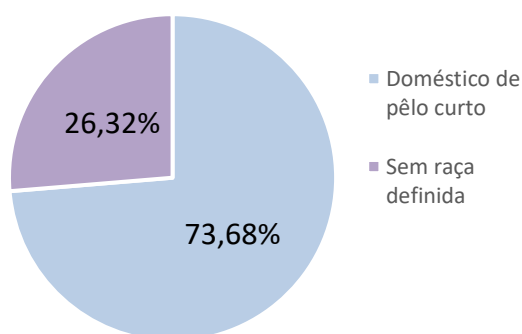
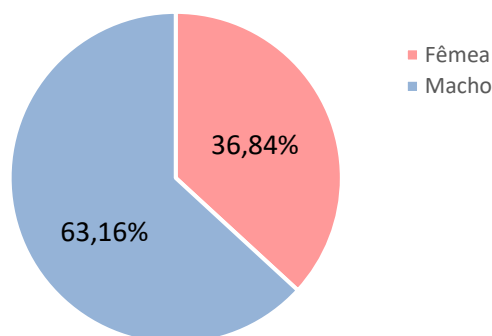
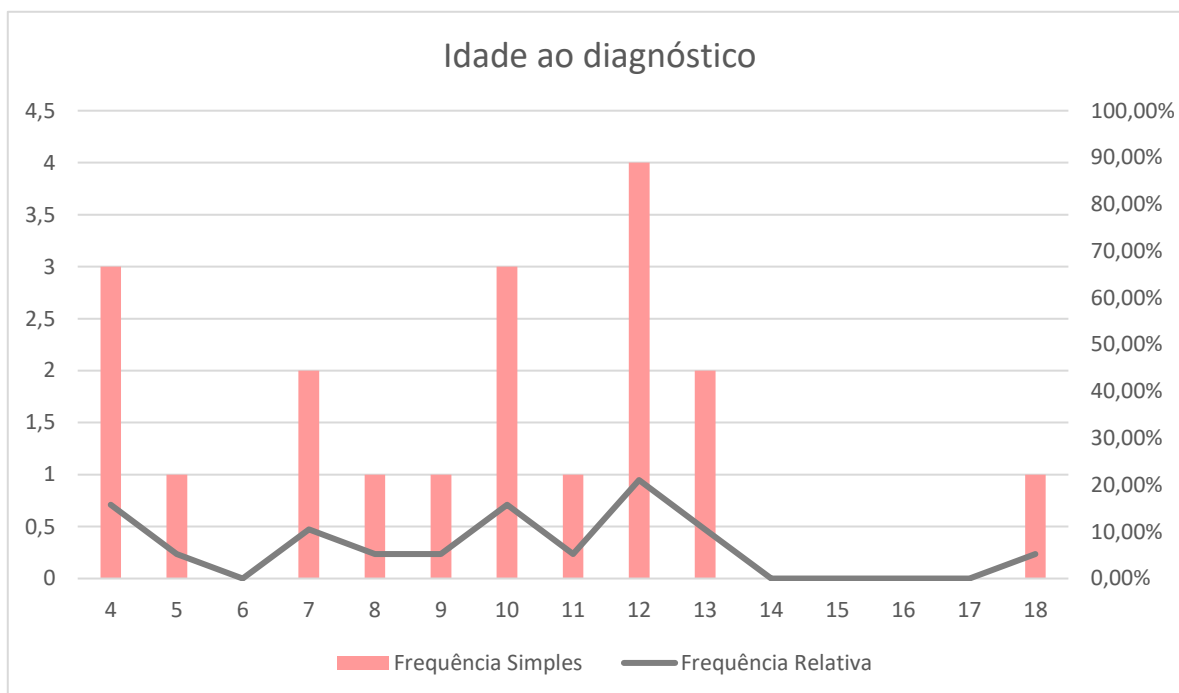


Gráfico 2 - Distribuição percentual do gênero



Relativamente à idade que os animais apresentavam aquando do diagnóstico, representado no gráfico 3, a idade mais representada foram os 12 anos, com cerca de 21,05% de prevalência, seguida dos 10 anos (15,79%) e dos 7 anos (10,53%). Ao contrário do esperado, uma vez que a literatura (Louwerens et al. 2005; Lingard et al. 2009; Risetto et al. 2011; Moore et al. 2012; Sabbatini et al. 2016) afirma que a maioria dos gatos diagnosticados com linfoma gastrointestinal têm entre os 10-13 anos, nesta amostra os animais jovens com 4 anos de idade apresentam uma prevalência significativa de 15,79%.

Gráfico 3 - Idade ao diagnóstico de linfoma gastrointestinal



Os resultados deste estudo corroboram ainda a premissa de que os animais mais afetados são do sexo masculino, domésticos de pêlo curto e geriátricos (Louwerens et al. 2005; Risetto et al. 2011; Barrs and Beatty 2012a; Sabbatini et al. 2016).

A literatura afirma que o vírus da leucemia felina está mais associado a linfomas de células T, particularmente nas formas tímicas e nos linfonodos e que o vírus da imunodeficiência felina se encontra mais associado a linfomas de células B, particularmente nas formas renais, gastrointestinais, hepáticas e multicêntricas (Vail et al. 2020; Ettinger et al. 2017; Hutson et al. 1991; English et al. 1994; Poli et al. 1994; Callanan et al. 1996; Gabor et al. 2001 e Wang et al. 2001) afirmam ainda que os linfomas associados ao FIV apresentam uma localização preferencial extranodal. Neste estudo, apenas 1 animal apresentava um resultado positivo à presença de FIV (5,26%), corroborando a literatura citada em cima. Este resultado pode explicar-se através da relação existente entre a presença desta infeção retroviral com o risco superior em cerca de 5 a 6 vezes de desenvolvimento de linfoma, em comparação aos animais sem infeção (Sykes 2014; Nelson & Couto, 2015; Little et al. 2020).

3.3.2. Caracterização dos sinais clínicos

A frequência, absoluta e relativa, de ocorrência dos vários sinais clínicos apresentados pelos animais do estudo é apresentada na tabela 10. Pode assim verificar-se que os sinais clínicos com maior expressão são bastante inespecíficos e referem-se a perda de peso (20%), vômitos (18%), prostração (15%) e anorexia (12%). De referir ainda que o mesmo animal apresenta, por norma, mais do que um sinal clínico em simultâneo.

Tabela 4 - Caracterização dos sinais clínicos

Sinais Clínicos	Frequências Absolutas	Frequências Relativas
Perda de peso	12	20% (12/19)
Vômitos	11	18% (11/19)
Prostração	9	15% (9/19)
Anorexia	7	12% (7/19)
Alopécia abdominal	1	2% (1/19)
Perda de apetite	4	7% (4/19)
Aumento das enzimas hepáticas	2	3% (2/19)
Diarreia	2	3% (2/19)
PU/PD	2	3% (2/19)
Aumento da ureia	1	2% (1/19)
Coprostase	1	2% (1/19)
Dor abdominal	1	2% (1/19)
Leucopénia persistente	1	2% (1/19)
Massa abdominal à palpação	1	2% (1/19)
Nefromegália	1	2% (1/19)
Nistagmus	1	2% (1/19)
Soro icterico	1	2% (1/19)
Sem dados	2	3% (2/19)
Total Geral	60	100%

Pode também verificar-se que os sinais clínicos que apresentaram maior expressão nos animais em estudo - perda de peso (20%), vômitos (18%), prostração (15%) e anorexia (12%) – são também os referidos por Gieger (2011) e Vail et al. (2020e).

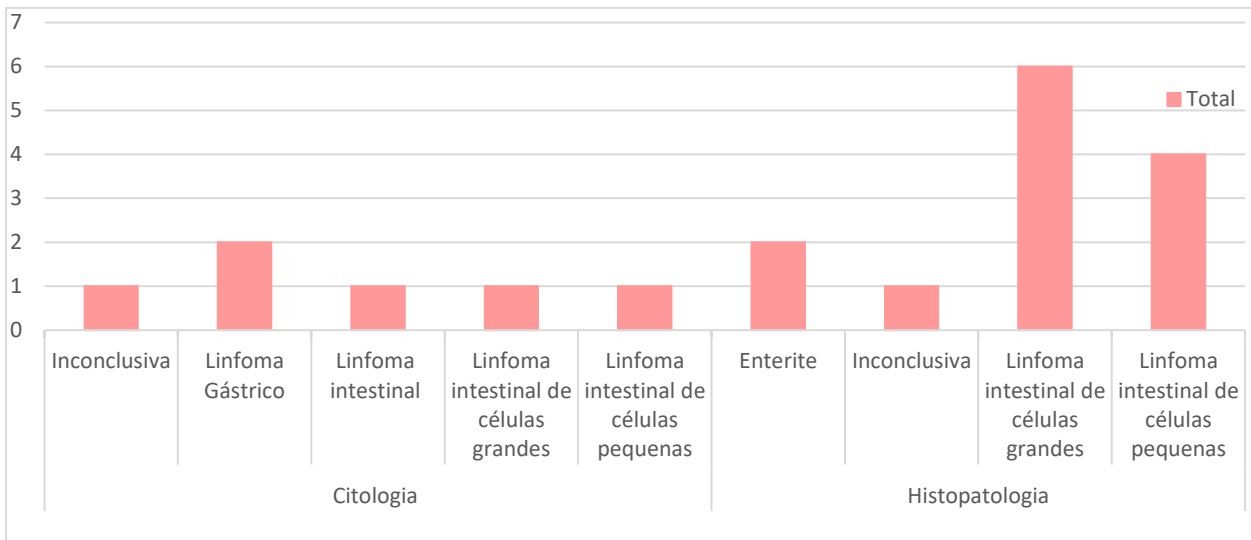
Os sinais e sintomas são bastantes inespecíficos, sendo a perda de peso o mais observado, seguido de vômitos, prostração e anorexia. Estas alterações gastrointestinais podem estar presentes durante meses, e, por serem comuns a bastantes doenças, a primeira abordagem do médico veterinário é sintomática e sem recurso a exames complementares de diagnóstico. Por esta razão, sublinha-se a importância da realização de uma ecografia abdominal logo na primeira abordagem clínica, uma vez que permite a observação da integridade e da espessura das camadas da parede intestinal, dos linfonodos mesentéricos ou pode notar-se uma massa intestinal focal (Barrs and Beatty 2012a). Convém ressaltar que a uma aparência normal da parede intestinal e dos linfonodos mesentéricos não exclui a presença da neoplasia. Este exame imagiológico dá informações imediatas e permite prosseguir com uma investigação clínica mais detalhada e direcionada, ajudando a chegar a

um diagnóstico definitivo e posterior aplicação de um tratamento direcionado para a causa mais rapidamente, aumentando a esperança de vida dos animais.

3.3.3. Caracterização da neoplasia

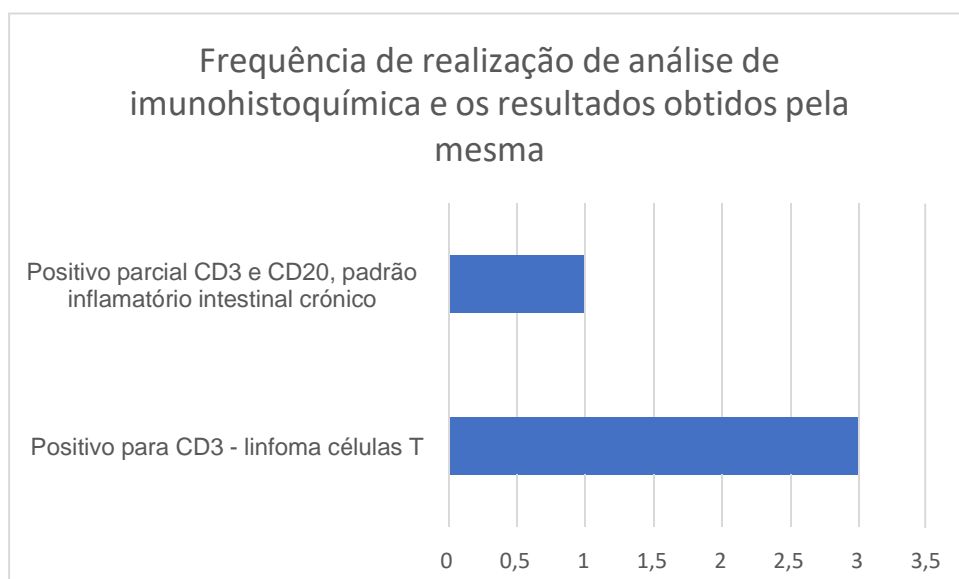
Dos 19 gatos incluídos no estudo, foram realizadas 13 histopatologias por biópsia ou exérese e os restantes 6 realizaram citologia. Os resultados destes dois métodos de diagnóstico apresentam-se no gráfico 4.

Gráfico 4 – Diagnóstico por histopatologia e citologia dos linfomas



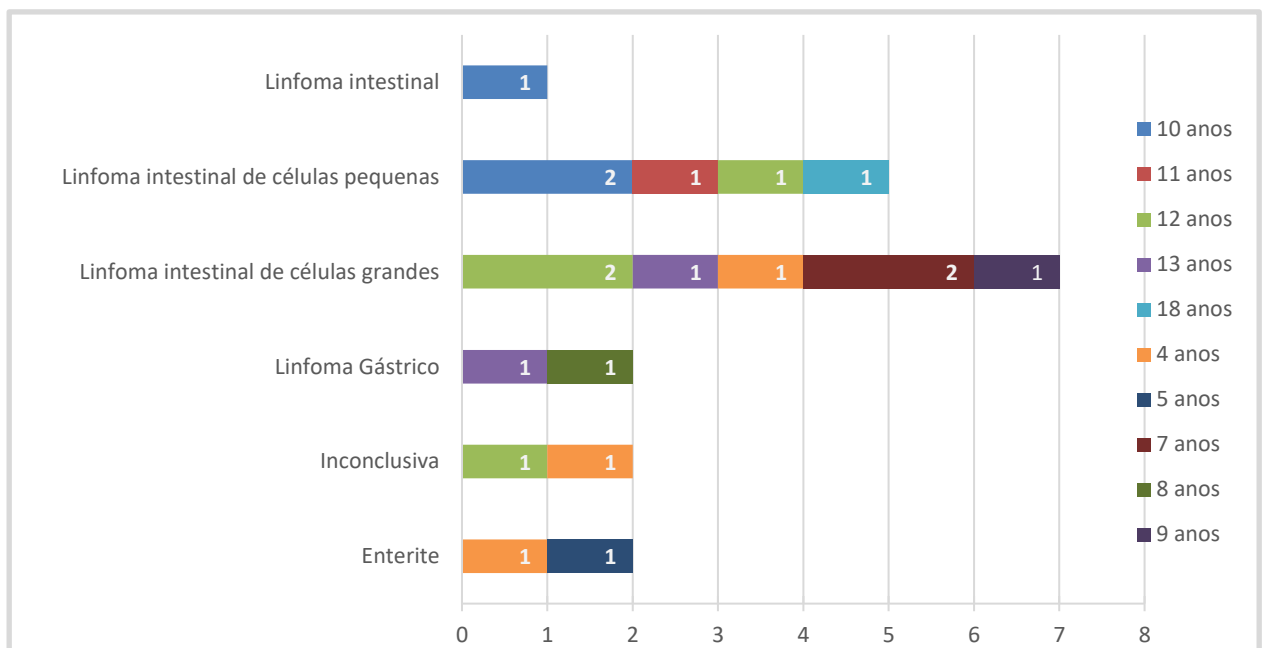
Por questões económicas dos tutores, apenas se realizaram análises imunohistoquímicas em quatro casos e apenas uma análise PARR. No gráfico 5 apresenta-se a frequência de realização de análise de imunohistoquímica e os resultados obtidos pela mesma. O único PARR realizado teve um resultado monoclonal com sinal fraco para linfoma intestinal de células T.

Gráfico 5 - Frequência de realização de análise de imunohistoquímica e os resultados obtidos pela mesma



A frequência de ocorrência de vários tipos de linfoma em função da idade está demonstrada no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Frequência de ocorrência de vários tipos de linfoma em função da idade



É possível aferir que animais com 7 anos e 12 anos apresentam uma maior incidência de linfoma gastrointestinal de células grandes. Os resultados obtidos por imunohistoquímica foram todos compatíveis com linfoma de células T, sendo que os animais tinham 7, 9 e 10 anos ao diagnóstico.

O único gato que foi diagnosticado com suspeita de um linfoma intestinal tinha 10 anos. Apresentava-se bastante debilitado, com anorexia e perda de peso há algumas semanas. De acordo com Finotello et al. (2018), a presença de sintomas está significativamente associada a um menor tempo de sobrevivência. Esta neoplasia apresenta uma resposta muito pobre a protocolos quimioterápicos convencionais como o CHOP, sendo que os tutores preferiram não prosseguir com qualquer tipo de tratamento.

3.3.4. Caracterização do tratamento e da respetiva resposta

Dos dezanove gatos, apenas 11 foram tratados com quimioterapia, sendo que 2 foram sujeitos a cirurgia prévia de remoção das massas tumorais. Os restantes 8 animais não foram sujeitos a nenhum tipo de tratamento. O tratamento preconizado baseou-se em três protocolos: no protocolo conservativo de primeira linha (clorambucilo 2mg PO + prednisolona 0,5mg/kg SID); no protocolo COP e no protocolo CHOP. Estes tratamentos são individuais e adequados a cada animal, consoante os sinais clínicos apresentados, a imagem ecográfica, o tipo de linfoma e as capacidades financeiras dos tutores. De referir ainda que todos os animais foram sujeitos a uma avaliação ecográfica antes do início de qualquer protocolo terapêutico (tabela 9).

Tabela 5 - Achados ao exame ecográfico dos animais sujeitos a tratamento

Animal	Achados ao Exame Ecográfico
1	Sem dados.
2	Massa intestinal.
3	Linfonodo mesentérico muito aumentado e heterogêneo com zona quística.
4	Massa no quadrante abdominal caudal direito e linfadenomegália mesentérica, espessamento moderado generalizado intestinal.
5	Perda focal de estratificação do intestino delgado/jejuno, infiltração focal hipocogénica ligeira com mesentério envolvente hiperecogénico.
6	Sem dados.
7	Sinais inflamatórios do TGI, espessamento da camada muscular intestinal.
8	Massa gástrica.
9	2 massas intestinais grandes dimensões.
10	Massa na válvula ileocecal e nódulos hiperecogénicos.
11	Neoplasia gástrica ou pancreática.

O tratamento aplicado depende do tipo de linfoma. Em linfomas de células pequenas/de baixo grau aplica-se o protocolo conservativo de primeira linha, isto é, prednisolona e clorambucilo (Vail et al. 2020f). Em linfomas de células grandes granulares/alto grau aplica-se o protocolo quimioterápico COP (Vail et al. 2020j). Neste estudo, três animais não responderam nem ao protocolo COP nem ao protocolo CHOP, sendo introduzida a lomustina. Apenas existem dados relativamente a um caso, sendo que esse gato respondeu positivamente a este composto.

Tabela 6 - Caracterização do tratamento e da respectiva resposta, para cada um dos 11 animais tratados

Tipo de Linfoma	Tratamento	Resposta
Linfoma células T	Clorambucilo 2mg PO + prednisolona 0,5mg/kg SID	Positiva parcial; após suspensão de córticos voltou a piorar e linfoma progrediu com envolvimento hepático.
Linfoma de células grandes - positivo para células T	1º Clorambucilo 2mg PO + Prednisolona 5 mg/kg. 2º Fez cirurgia para remoção, no entanto já havia reatividade dos gânglios mesentéricos. 3º Vincristina IV 0,5mg/m ² - 0,16ml. 4º Ao dia 29 recidivou e iniciou CHOP. 5º Passou a lomustina.	Positiva a lomustina.
Linfoma de células pequenas	Clorambucilo 2mg PO + prednisolona 0,5mg/kg SID.	Sem dados.
Linfoma de células grandes	COP	Positiva parcial.
Linfoma de células pequenas	1º Clorambucilo 2 mg PO 2x/semana + prednisolona 1mg/kg BID durante 2 semanas. 2º Passar a fazer prednisolona 1mg/kg SID durante 2 semanas. 3º Manter prednisolona 0,5mg/kg SID durante 6 meses.	Positiva, gato com apetite.
Linfoma de células pequenas – positivo para células T	1º Clorambucilo 2mg PO + prednisolona 1mg/kg SID. 2º Passou a CHOP. Não entrou em remissão na semana 4 e, por isso, adicionou-se lomustina.	Positiva parcial, remissão parcial.
Linfoma de células pequenas	Clorambucilo 20mg/m ² de 2 em 2 semanas + prednisolona 1mg/kg SID.	Sem dados.
Linfoma de células grandes	Prednisolona 1mg/kg SID + lomustina	Sem dados.
Linfoma de células grandes	Cuidados paliativos com prednisolona	Negativa
Linfoma de células pequenas	Prednisolona 1mg/kg SID.	Sem dados
Histopatologia inconclusiva	1º Cirurgia: neoplasia piloro e duodeno com linfadenomegália mesentérica. 2º Clorambucilo 2mg PO + prednisolona 1mg/kg SID. 3º Parou clorambucilo e passou para lomustina.	Sem dados

PO = por via oral; *BID* = administração 2 vezes ao dia; *SID* = administração 1 vez ao dia

4. CONCLUSÃO

Apesar da reduzida amostra que foi possível reunir neste estudo retrospectivo, os resultados obtidos estão de acordo com o referido na literatura no que toca à raça, idade, sexo e presença de infeções retrovirais, permitindo afirmar que o linfoma gastrointestinal afeta, na maioria, gatos domésticos de pelo curto (73,68%) e geriátricos (n=12 anos - 21,05%; n=10 anos - 15,79%; n=7 anos - 10,53%).

Ao contrário do que é afirmado na literatura, nesta amostra, os animais jovens com 4 anos de idade diagnosticados com linfoma gastrointestinal apresentam uma prevalência significativa de 15,79%.

As limitações deste estudo prendem-se, sobretudo, com a sua natureza retrospectiva, com o tamanho reduzido da amostra, com o facto de apenas 58% dos animais terem sido submetidos a protocolos quimioterápicos e com a dificuldade no seguimento clínico dos animais.

É de salientar que a reduzida percentagem de animais sujeitos a tratamento invalidou a possibilidade de obter conclusões com significado estatístico que se referissem à resposta tumoral ao tratamento aplicado e às taxas de sobrevivência.

O diagnóstico oncológico ainda é bastante impactante para os tutores, sendo que um dos seus maiores receios são os efeitos secundários do tratamento, principalmente da quimioterapia. Por esta razão, a maioria não aceita realizar protocolos quimioterápicos, optando por cuidados paliativos com recurso a prednisolona. No entanto, é muito importante informar os tutores que, ao contrário dos humanos, os gatos não perdem pêlo, não vomitam e não deixam de comer. É essencial explicar que nos animais de estimação não existe o fator social, ou seja, eles não sabem o que se passa, e, por isso não sofrem psicologicamente com o tratamento. Outra das razões relatadas pelos tutores para optarem por não avançar com a quimioterapia é o facto de ser um tratamento continuado, com a duração mínima de 19 semanas e de ser necessário fazer análises de controlo entre as semanas de tratamento, sendo um tratamento bastante dispendioso e prolongado.

De futuro, espera-se que, com o avançar da ciência, os compostos quimioterápicos se tornem mais eficazes e mais baratos no tratamento deste linfoma, de forma a que haja uma maior adesão aos tratamentos pela parte dos tutores. Apesar da existência de protocolos quimioterápicos para todos os tipos de linfoma gastrointestinal, existe ainda a carência de fármacos e protocolos quimioterápicos com melhores resultados e com menos tempo de administração.

O uso da imunoterapia para o tratamento do cancro é um campo de pesquisa e de aplicação em constante evolução. É importante realçar que muitas, se não todas as modalidades de imunoterapia devem ser usadas em conjunto e em sinergia com as atuais formas de tratamento do cancro, uma vez que as células tumorais são capazes de se tornar

resistentes à quimioterapia e à radioterapia. Prevê-se que o uso de imunoterapia como parte de um protocolo de tratamento de doenças neoplásicas caninas e felinas deve, em breve, tornar-se rotina.

A existência de radioterapia em Portugal como forma de tratamento em oncologia na área de Medicina Veterinária seria uma boa opção de tratamento coadjuvante nesta neoplasia, podendo esta alternativa estar disponível no futuro.

5. BIBLIOGRAFIA

Aresu L, Aricò A, Ferraresso S, Martini V, Comazzi S, Riondato F, Giantin M, Dacasto M, Guadagnin E, Frayssinet P, et al. 2014. Minimal residual disease detection by flow cytometry and PARR in lymph node, peripheral blood and bone marrow, following treatment of dogs with diffuse large B-cell lymphoma. *Vet J.* 200(2):318–324. doi:10.1016/J.TVJL.2014.03.006.

Barrs V, Beatty J. 2012a. Feline alimentary lymphoma 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *J Feline Med Surg.* 14(3):182–190.

Barrs V, Beatty J. 2012b. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *J Feline Med Surg.* 14(3):191–201. doi:10.1177/1098612X12439266.

Beatty J. 2014. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. *Vet J.* 201(2):174–180. doi:10.1016/j.tvjl.2014.05.026. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.026>.

Bertone ER, Snyder LA, Moore AS. 2002. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am J Epidemiol.* 156(3):268–273. doi:10.1093/aje/kwf044.

Burkhard MJ, Bienzle D. 2013. Making Sense of Lymphoma Diagnostics in Small Animal Patients. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 43(6):1331–1347. doi:10.1016/j.cvsm.2013.07.004.

Burr HD, Keating JH, Clifford CA, Burgess KE. 2014. Cutaneous lymphoma of the tarsus in cats: 23 cases (2000-2012). *J Am Vet Med Assoc.* 244(12):1429–1434. doi:10.2460/javma.244.12.1429.

Callanan JJ, Jones BA, Irvine J, Willett BJ, McCandlish IAP, Jarrett O. 1996. Histologic Classification and Immunophenotype of Lymphosarcomas in Cats with Naturally and Experimentally Acquired Feline Immunodeficiency Virus Infections. *Vet Pathol.* 33(3):264–272. doi:10.1177/030098589603300302. <https://doi.org/10.1177/030098589603300302>.

Darbes J, Majzoub M, Breuer W, Hermanns W. 1998. Large Granular Lymphocyte Leukemia/Lymphoma in Six Cats. *Vet Pathol.* 35:370–379.

Day MJ, Kyaw-Tanner M, Silkstone MA, Lucke VM, Robinson WF. 1999. T-cell-rich B-cell Lymphoma in the Cat. *J Comp Pathol.* 120(2):155–167. doi:10.1053/JCPA.1998.0267.

Elliott J, Finotello R. 2018. A dexamethasone, melphalan, actinomycin-D and cytarabine chemotherapy protocol as a rescue treatment for feline lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 16(1):E144–E151. doi:10.1111/vco.12360.

Endo Y, Cho KW, Nishigaki K, Momoi Y, Nishimura Y, Mizuno T, Goto Y, Watari T, Tsujimoto H, Hasegawa A. 1998. Clinicopathological and immunological characteristics of six cats with granular lymphocyte tumors. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 21(1):27–42. doi:10.1016/S0147-9571(97)00019-2.

English R V, Nelson P, Johnson CM, Nasisse M, Tompkins WA, Tompkins MB. 1994. Development of Clinical Disease in Cats Experimentally Infected with Feline Immunodeficiency

Virus. *J Infect Dis.* 170(3):543–552. <http://www.jstor.org/stable/30132680>.

Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. 2017. *Textbook of veterinary internal medicine*. 8th ed. Elsevier, editor. Riverpot Lane (MO).

Fabrizio F, Calam Amy E., Dobson JM, Middleton SA, Murphy S, Taylor SS, Schwartz A, Stell AJ. 2014. Feline mediastinal lymphoma: A retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *J Feline Med Surg.* 16(8):637–644. doi:10.1177/1098612X13516621.

Fabrizio F, Calam Amy E, Dobson JM, Middleton SA, Murphy S, Taylor SS, Schwartz A, Stell AJ. 2014. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *J Feline Med Surg.* 16(8):637–644. doi:10.1177/1098612X13516621.

Finotello R, Vasconi ME, Sabattini S, Agnoli C, Giacoboni C, Annoni M, Dentini A, Bettini G, Guazzi P, Stefanello D, et al. 2018. Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Vet Comp Oncol.* 16(1):159–166. doi:10.1111/vco.12325.

Fontaine J, Heimann M, Day MJ. 2011. Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in the cat: a review of the literature and five new cases. *Vet Dermatol.* 22(5):454–461. doi:10.1111/j.1365-3164.2011.00972.x.

Fossum TW, Jacobs RM, Birchard SJ. 1986. Evaluation of cholesterol and triglyceride concentrations in differentiating chylous and nonchylous pleural effusions in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 188(1):49–51.

Gabor LJ, Love DN, Malik R, Canfield PJ. 2001. Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 79(8):540–545. doi:10.1111/j.1751-0813.2001.tb10742.x.

Gieger T. 2011. Alimentary lymphoma in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 41(2):419–432. doi:10.1016/j.cvsm.2011.02.001.

Gouldin ED, Mullin C, Morges M, Mehler SJ, de Lorimier LP, Oakley C, Risbon R, May L, Kahn SA, Clifford C. 2017. Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. *Vet Comp Oncol.* 15(2):328–335. doi:10.1111/vco.12166.

Haney SM, Beaver L, Turrel J, Clifford CA, Klein MK, Crawford S, Poulson JM, Azuma C. 2009. Survival analysis of 97 cats with nasal lymphoma: a multi-institutional retrospective study (1986-2006). *J Vet Intern Med.* 23(2):287–294. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0243.x.

Horta RS, Souza LM, Sena B V, Almeida IO, Jaretta TA, Pimenta MM, Reche Júnior A. 2021. LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an area endemic for feline leukemia virus. *J Feline Med Surg.* 23(2):86–97. doi:10.1177/1098612X20926893.

Hutson CA, Rideout BA, Pedersen NC. 1991. Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of southern California. *J Am Vet Med Assoc.* 199(10):1357–1362.

Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, Goldstein RE, Simpson KW, Weinkle TK, Erb HN. 2008. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 232(3):405–410. doi:10.2460/javma.232.3.405.

Krick EL, Cohen RB, Gregor TP, Salah Griessmayr PC, Sorenmo KU. 2013. Prospective Clinical Trial to Compare Vincristine and Vinblastine in a COP-Based Protocol for Lymphoma in Cats. *J Vet Intern Med.* 27(1):134–140. doi:10.1111/jvim.12006.

Krick EL, Little L, Patel R, Shofer FS, Sorenmo K, Clifford CA, Baez JL. 2008. Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). *Vet Comp Oncol.* 6(2):102–110. doi:10.1111/j.1476-5829.2007.00146.x.

Lee JJ, Hughes CS, Fine RL, Page RL. 1996. P-Glycoprotein Expression in Canine Lymphoma. *Cancer.* 77:1892–1898.

Limmer S, Eberle N, Nerschbach V, Nolte I, Betz D. 2016. Treatment of feline lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol in 26 cats. *Vet Comp Oncol.* 14:21–31. doi:10.1111/vco.12082.

Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS, Crowley AM, Krockenberger M, Churcher RK, Canfield PJ, Barrs VR. 2009. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J Feline Med Surg.* 11(8):692–700. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.021.

Little L, Patel R, Goldschmidt M. 2007. Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 cases (1989-2005). *Vet Pathol.* 44(6):885–892. doi:10.1354/vp.44-6-885.

Little S, Levy J, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Hosie M, Olah G, Denis KS. 2020. 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. *J Feline Med Surg.* 22(1):5–30. doi:10.1177/1098612X19895940.

Louwerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. 2005. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med.* 19(3):329–335. doi:10.1892/0891-6640(2005)19[329:FLITPL]2.0.CO;2.

Martin OA, Price J. 2018. Mechlorethamine, vincristine, melphalan and prednisolone rescue chemotherapy protocol for resistant feline lymphoma. *J Feline Med Surg.* 20(10):934–939. doi:10.1177/1098612X17735989.

Medicine V. 2015. Feline Hodgkin ' s-like Lymphoma: 20 Cases (1992 – 1999). *511(2001):504–511.*

Meichner K, von Bomhard W. 2016. Patient characteristics, histopathological findings and outcome in 97 cats with extranodal subcutaneous lymphoma (2007-2011). *Vet Comp*

Oncol. 14 Suppl 1:8–20. doi:10.1111/vco.12081.

Mello LS, Leite-Filho R V., Panziera W, Bandinelli MB, Sonne L, Driemeier D, Pavarini SP. 2019. Feline lymphoma in the nervous system: Pathological, immunohistochemical, and etiological aspects in 16 cats. *Pesqui Vet Bras.* 39(6):393–401. doi:10.1590/1678-5150-PVB-6295.

Mooney SC, Hayes AA, Matus RE, MacEwen EG. 1987. Renal lymphoma in cats: 28 cases (1977-1984). *J Am Vet Med Assoc.* 191(11):1473–1477.

Moore A. 2013. Extranodal lymphoma in the cat: prognostic factors and treatment options. *J Feline Med Surg.* 15(5):379–390. doi:10.1177/1098612X13483236.

Moore AS, Cotter SM, Frimberger AE, Wood CA, Rand WM, L'Heureux DA. 1996. A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 10(6):372–375. doi:10.1111/j.1939-1676.1996.tb02083.x.

Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH. 2012. Feline Gastrointestinal Lymphoma: Mucosal Architecture, Immunophenotype, and Molecular Clonality. *Vet Pathol.* 49(4):658–668. doi:10.1177/0300985811404712.

Nelson RW, Couto, C G. 2015. *Small animal internal medicine.* 5th ed. Elsevier, editor. Riverpot Lane (MO).

Nerschbach V, Eule JC, Eberle N, Höinghaus R, Betz D. 2016. Ocular manifestation of lymphoma in newly diagnosed cats. *Vet Comp Oncol.* 14(1):58–66. doi:10.1111/vco.12061.

Ohmi A, Ohno K, Uchida K, Goto-Koshino Y, Tomiyasu H, Kanemoto H, Fukushima K, Tsujimoto H. 2017. Significance of clonal rearrangements of lymphocyte antigen receptor genes on the prognosis of chronic enteropathy in 22 Shiba dogs. *J Vet Med Sci.* 79(9):1578–1584. doi:10.1292/jvms.16-0626.

Paulin M V, Couronné L, Beguin J, Poder S Le, Delverdier M, Semin M, Bruneau J, Cerf-bensussan N, Malamut G, Cellier C. 2018. Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. :1–19.

Pohlman LM, Higginbotham ML, Welles EG, Johnson CM. 2009. Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Vet Pathol.* 46(2):259–268. doi:10.1354/vp.46-2-259.

Poli A, Abramo F, Baldinotti F, Pistello M, Da Prato L, Bendinelli M. 1994. Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *J Comp Pathol.* 110(4):319–328. doi:10.1016/s0021-9975(08)80309-x.

Rissetto K, Villamil JA, Selting KA, Tyler J, Henry CJ. 2011. 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.* 47(1):28–36. doi:10.5326/JAAHA-MS-5554.

Roccabianca P, Avallone G, Rodriguez A, Crippa L, Lepri E, Giudice C, Caniatti M, Moore PF, Affolter VK. 2016. Cutaneous Lymphoma at Injection Sites: Pathological,

Immunophenotypical, and Molecular Characterization in 17 Cats. *Vet Pathol.* 53(4):823–832. doi:10.1177/0300985815623620.

Rook KA. 2019. Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 49(1):67–81. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.007.

Sabattini S, Bottero E, Turba ME, Vicchi F, Bo S, Bettini G. 2016. Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies. *J Small Anim Pract.* 57(8):396–401. doi:10.1111/jsap.12494.

Santagostino SF, Mortellaro CM, Boracchi P, Avallone G, Caniatti M, Forlani A, Roccabianca P. 2015. Feline upper respiratory tract lymphoma: site, cyto-histology, phenotype, FeLV expression, and prognosis. *Vet Pathol.* 52(2):250–259. doi:10.1177/0300985814537529.

Sapierzyński R, Jankowska U, Jagielski D, Kliczkowska-Klarowicz K. 2015. Large granular lymphoma in six cats. *Pol J Vet Sci.* 18(1):163–169. doi:10.1515/pjvs-2015-0021.

Schmiedt CW, Grimes JA, Holzman JF, McAnulty JF. 2009. Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression. *Vet Comp Oncol.* 7(1):45–53. doi:10.1111/j.1476-5829.2008.00172.x.

Slawiński MJ, Mauldin GE, Mauldin GN, Patnaik AK. 1997. Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 211(7):878–881.

Sykes JE. 2014. *Canine and Feline Infectious Diseases*. Elsevier, editor. California.

Taylor S S, Goodfellow MR, Browne WJ, Walding B, Murphy S, Tzannes S, Gerou-Ferriani M, Schwartz A, Dobson JM. 2009. Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *J Small Anim Pract.* 50(11):584–592. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00813.x.

Taylor Samantha S, Harvey AM, Barr FJ, Moore AH, Day MJ. 2009. Laryngeal disease in cats: a retrospective study of 35 cases. *J Feline Med Surg.* 11(12):954–962. doi:10.1016/j.jfms.2009.04.007.

Thamm DH, Vail DM, Kurzman ID, Babusis D, Ray AS, Sousa-Powers N, Tumas DB. 2014. GS-9219/VDC-1101 - a prodrug of the acyclic nucleotide PMEG has antitumor activity inspontaneous canine multiple myeloma. *BMC Vet Res.* 10:1–7. doi:10.1186/1746-6148-10-30.

Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, Gandini G, Jaggy A. 2006. Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumour types and seizure patterns. *J Feline Med Surg.* 8(4):243–253. doi:10.1016/j.jfms.2006.01.005.

Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, Newton AL, Tiches D, Dayrell-Hart B, Kapatkin AS, Shofer FS, Steinberg SA. 2003. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160

cases (1985-2001). *J Vet Intern Med.* 17(6):850–859. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02525.x.

Tsuboi M, Uchida K, Park ES, Kotera Y, Seki T, Takahashi M, Nakayama H. 2010. Systemic T cell large granular lymphocyte lymphoma with multifocal white matter degeneration in the brain of a Japanese domestic cat. *J Vet Med Sci.* 72(6):795–799. doi:10.1292/jvms.09-0525.

Vail DM, Moore AS, Ogilvie GK, Volk LM. 1998. Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. *J Vet Intern Med.* 12(5):349–354. doi:10.1111/j.1939-1676.1998.tb02134.x.

Vail MD, Thamm HD, Liptak MJ. 2020a. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th edition. 6th ed.

Vezzali E, Parodi AL, Marcato PS, Bettini G. 2010. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Vet Comp Oncol.* 8(1):38–49. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00201.x.

Walton RM, Hendrick MJ. 2001. Feline Hodgkin's-like lymphoma: 20 cases (1992-1999). *Vet Pathol.* 38(5):504–511. doi:10.1354/vp.38-5-504.

Wang J, Kyaw-Tanner M, Lee C, Robinson WF. 2001. Characterisation of lymphosarcomas in Australian cats using polymerase chain reaction and immunohistochemical examination. *Aust Vet J.* 79(1):41–46. doi:10.1111/j.1751-0813.2001.tb10639.x.

Weller RE, Theilen GH, Madewell BR, Crow SE, Benjamini E, Villalobos A. 1980. Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma: a prospective evaluation of specific and nonspecific immunomodulation. *Am J Vet Res.* 41(4):516–521.

Zandvliet M, Teske E, Schrickx JA, Mol JA. 2015. A longitudinal study of ABC transporter expression in canine multicentric lymphoma. *Vet J.* 205(2):263–271. doi:10.1016/J.TVJL.2014.11.002.

6. ANEXOS

Anexo 1 - Compostos utilizados no tratamento de linfoma gastrointestinal (Vail et al. 2020i)

Mecanismo de Ação	Composto	Farmacologia	Uso Clínico	Efeitos Adversos	
Agentes Alquilantes Ligação covalente de grupos alquil a macromoléculas celulares, sendo que o alvo é o DNA.	Ciclofosfamida	Contém um pró-fármaco que é metabolicamente ativado no fígado.	A sua administração é igualmente eficaz se for realizada por via oral ou intravenosa. A ciclofosfamida é utilizada em protocolos metronômicos para o tratamento de linfoma. A dose é de 200 a 250 mg/m ² .	O principal efeito adverso é a neutropenia, sendo que náuseas e vômitos já foram reportados, mas não são comuns.	
	Clorambucil	Este fármaco entra nas células por difusão passiva, tendo uma função alquilante dupla e direta que é responsável pela atividade citotóxica.	A administração é por via oral, sendo a sua absorção bastante rápida e com um metabolismo hepático extenso. O clorambucil é utilizado primariamente para o tratamento de leucemia linfocítica crônica e linfoma gastrointestinal de baixo grau em gatos. A dose inicial é de 3 a 6 mg/m ² , uma vez por dia. A administração oral de um bolus de 20mg/m ² a cada duas semanas demonstrou uma excelente resposta em casos de linfoma gastrointestinal de baixo grau.	O principal efeito adverso deste tratamento é a mielossupressão.	
	Lomustina	Agente altamente lipossolúvel que entra nas células por difusão passiva. Sob condições aquosas e a um pH fisiológico, a lomustina decompõe-se espontaneamente num centro reativo capaz de alquilar o DNA. As suas propriedades altamente lipofílicas permitem uma rápida passagem pelas membranas biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica. O metabolismo hepático bastante extenso é presumidamente a razão pela qual a biodisponibilidade oral deste fármaco é nula.	A lomustina é utilizada em gatos com desordens linfoproliferativas.	O principal efeito adverso é a mielossupressão com uma neutropenia aguda seguida de trombocitopenia cumulativa e potencialmente irreversível. Nos gatos, o nadir neutrófilo pode ocorrer entre 1 a 4 semanas após o tratamento.	
Antibióticos Anti-tumorais	Consistem em produtos naturais resultantes de fermentação microbiana, incluindo	Doxorrubicina	Este fármaco tem a capacidade de reagir com um grande número de componentes celulares e possui um mecanismo	Após a administração intravenosa, a doxorrubicina é largamente distribuída pelos tecidos. A eliminação ocorre por via renal e biliar. Uma administração rápida deste fármaco pode provocar uma reação anafilática associada ao aumento dos níveis plasmáticos de	Os efeitos adversos incluem mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. Nos gatos, a doxorrubicina pode provocar

	antraciclina, mitomicinas e actinomicinas.		multimodal de toxicidade celular. A sua atividade inclui a intercalação de DNA, inibição de polimerases de RNA e DNA e da topoisomerase II, alquilação de DNA, produção de radicais livres de oxigênio, perturbação da homeostase do cálcio celular, inibição da tioredoxina redutase e da sua interação com componentes da membrana plasmática	histamina. Este fármaco pode ser utilizado como agente único ou em protocolos metronômicos no tratamento de linfoma. A dose convencional para gatos é de 25mg/m ² ou 1mg/kg.	nefrotoxicidade cumulativa e deve ser utilizada com precaução em animais com doença renal subjacente.
Agentes Anti-microtubulares	Os microtúbulos têm um papel importante na função e na divisão celular, logo, estes agentes interferem na sua polimerização ou despolimerização.	Vincristina	Inibem a formação dos microtúbulos que conduz a uma interrupção no fuso mitótico, resultando na paragem da metáfase e em citotoxicidade. O tempo de exposição e concentração utilizados são variáveis importantes na determinação citotóxica. A administração é por via intravenosa, sendo os fármacos rapidamente distribuídos pelos tecidos e eliminados lentamente através do metabolismo hepático e excreção biliar. A excreção urinária é relativamente baixa, correspondente a cerca de 10% a 20%.	Utilizada predominantemente em protocolos com múltiplos agentes para o tratamento de linfoma em gatos. A dose é de 0.5 a 0.75mg/m ² , IV em bolus semanais.	
		Vinblastina		Utilizada quando a vincristina não tem efeito no tratamento do linfoma. Em gatos, a dose é de 1.5mg/m ² IV.	
Prednisona	Presumivelmente induz a morte de células neoplásicas hematopoiéticas através da interação com o receptor do glucocorticoide, incitando a apoptose.			É largamente utilizada para a gestão de malignidades linfáticas, sendo também útil na hipercalcémia paraneoplásica. É também empregue para gerir os sinais e sintomas secundários da toxicidade induzida pela quimioterapia como reações de hipersensibilidade e cistite hemorrágica. Os gatos toleram bem este fármaco, sendo a dose administrada por via oral de 5mg a cada 24 horas ou a cada 12 horas, conforme necessário.	

<p>Carboplatina</p>	<p>Forma uma ligação covalente com o DNA que resulta em lesões funcionais.</p>	<p>A carboplatina é administrada por via intravenosa. O metabolismo ocorre através de reações com água e a sua eliminação ocorre através da ligação às proteínas plasmáticas e teciduais. A excreção é pela via urinária.</p>	<p>A dose tradicional de carboplatina administrada em gatos é de 200-400mg/m², IV em bolus lento a cada três semanas. No entanto, uma proporção significativa de pacientes requer uma administração de quatro em quatro semanas devido a neutropenia prolongada.</p>	<p>Os efeitos secundários incluem mielossupressão e sintomas gastrointestinais, apesar destes últimos serem menos comuns e severos. O medicamento não é nefrotóxico e pode ser administrado com segurança em gatos.</p>
<p>L-Asparaginase</p>	<p>Provoca a inibição da síntese proteica em células neoplásicas que não contêm a sintetase da L-asparagina, induzindo a apoptose celular.</p>		<p>A administração pode ser subcutânea, intramuscular ou intra-peritoneal. Este agente é utilizado exclusivamente em doenças linfoproliferativas. Para evitar o desenvolvimento de resistências, deve ser apenas administrado na altura inicial de indução quimioterápica ou no momento da recidiva.</p>	<p>Os efeitos adversos resultam de reações de hipersensibilidade ou de uma síntese diminuída de proteínas. Podem ser sintetizados anticorpos neutralizantes deste agente, resultando numa eficácia limitada após uma administração repetida. Os pacientes que recebem múltiplas doses deste fármaco devem permanecer sob observação durante 30 minutos e os tutores devem ser aconselhados a monitorizar o seu animal para sinais de hipersensibilidade, durante 1 a 4 horas após o tratamento.</p>

Anexo 2 - Guidelines para o tratamento de sinais de toxicidade induzidos pela quimioterapia adaptado de Vail et al. 2020h.

Guidelines para o tratamento de sinais de toxicidade induzidos pela quimioterapia				
	Profilaxia	Grau 2/Toxicidade Leve	Grau 3/Toxicidade Moderada	Grau 4/Toxicidade Severa
Neutropénia		1000-1500/ μL	500-999/μL	<500/μL, com ou sem febre
Antibióticos de largo espectro	Não recomendado	Não	Oral. ^a Se apresentar febre, hospitalizar e fazer administração IV. ^b Repetir hemograma em 2-5 dias.	Oral. ^a Se apresentar febre, hospitalizar e fazer administração IV. ^b Repetir hemograma em 24 horas.
Fluidoterapia (SC ou IV) e tratamento de suporte	Não	Não	Se febril.	Se febril.
Náusea/vómito		<3 episódios de vômito	3-5 episódios/dia durante 2-4 dias	>5 episódios/24 horas ou >4 dias
Anti-eméticos ^c	Oral	Oral ou IV	IV	IV
Bloqueadores de H ₂ ^d , inibidores da bomba de prótons ^e	Oral	Oral ou IV	IV	IV
Fluidoterapia (SC ou IV) e tratamento de suporte	Não	Não	Sim	Sim, hospitalizar
Diarreia		2 fezes/dia acima do normal	3-6 fezes/dia acima do normal	>6 fezes/dia
Ajuste da dieta	Sim	Sim	Sim	Sim
Antidiarréicos ¹	Sim	Sim	Sim	Sim
Fluidoterapia (SC ou IV) e tratamento de suporte	Não	Não	Sim	Sim, hospitalizar.

IV, intravenoso; SC, subcutâneo.

^a E nrofloxacina (cão: 10 mg/kg PO q24h, gato: 2.5-5 mg/kg PO q24h) ou Clavamox (13.75 mg/kg PO q12h).

^b Ampicilina (20 mg/kg IV q8h) ou ampicilina/sulbactam (30 mg/kg IV q8h) e enrofloxacina (cão: 10 mg/kg IV q24h, gato: 2.5-5 mg/kg IV q24h).

^c Maropitant (cão: 1 mg/kg IV ou SC, 2 mg/kg PO, uma vez por dia, gatos: 1 mg/kg PO, SC, ou IV); Ondansetron (0.5-1.0mg/kg IV ou PO, q12-24h).

^d Famotidina (0.5-1.0 mg/kg PO, SC, ou IV).

^e Pantoprazol (1 mg/kg IV ou SC).

¹Loperamida (0.08 mg/kg PO q8h); ttilosina (10 mg/kg PO q12h); metronidazol (15 a 25 mg/kg PO q12h).

Anexo 3 - Protocolo CHOP para gatos com linfoma gastrointestinal de grau intermédio/alto (Vail et al. 2020v).

Semana de Tratamento	Fármaco, Dose e Via de Administração
1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV ➤ L-Asparaginase, 400 unidades/kg, SC ➤ Prednisolona, 2mg/kg, PO
2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclofosfamida, 200 mg/m², PO ➤ Prednisolona, 2 mg/kg, PO
3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV ➤ Prednisolona, 1 mg/kg, PO
4	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Doxorrubicina, 25 mg/m², IV ➤ Prednisolona, 1 mg/kg, PO
6	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV
7	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclofosfamida, 200 mg/m², PO
8	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV
9	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Doxorrubicina, 25 mg/m², IV
11	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV
13	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclofosfamida, 200 mg/m², PO
15	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV
17	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Doxorrubicina, 25 mg/m², IV
19	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV
21	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclofosfamida, 200 mg/m², PO
23	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina, 0.5-0.7 mg/m², IV
25	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Doxorrubicina, 25 mg/m², IV

Anexo 4 - Protocolo COP para o linfoma gastrointestinal em gatos (Vail et al. 2020v).

Fármaco, Dose e Via de Administração	Frequência de Administração
Ciclofosfamida, 250-300 mg/m², PO	A cada 3 semanas no dia seguinte à administração de vincristina
Vincristina, 0.7 mg/m², IV	Semanalmente na semana 1, 2 e 3 de tratamento. Após esse tempo, administrar de 3 em 3 semana nos dias anteriores à administração de ciclofosfamida. Descontinuar se a remissão for atingida dentro de um ano.
Prednisolona, 1-2mg/kg, PO	Diariamente, durante um ano.

Anexo 5 - Protocolo quimioterápico de doze semanas livre de manutenção (Limmer et al. 2016).

Fármaco	Dose, Via de Administração	Semana de Administração
L-Asparaginase	400 IU kg ⁻¹ , SC	1
Vincristina	0.025 mg kg ⁻¹ , IV	1, 4, 7, 10
Ciclofosfamida	10 mg kg ⁻¹ , IV	2, 5, 8, 11
Doxorrubicina	1 mg kg ⁻¹ , infusão IV	3, 6, 9, 12
Prednisolona	2mg/kg; 1mg/kg, 0.5mg/kg, PO	1,2,3 respetivamente, durante 7 dias

Anexo 6 - Protocolo quimioterápico MOMP (Martin and Price 2018).

Fármaco	Dose	Via de Administração	Dias
Clorometina	3mg/m ²	IV	0,7
Vincristina	0.5-0.75 mg/m ²	IV	0,7
Melfalano	2 mg, semanalmente	PO	0,13
Prednisolona	5 mg, duas vezes/dia	PO	0,28