

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



AVALIAÇÃO RETROSPETIVA DO TRATAMENTO COM LOMUSTINA EM GATOS COM
LINFOMA

MIGUEL MARIA LOPES VAN UDEN

ORIENTADOR(A):
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vitor
Villa de Brito

TUTOR(A):
Dra. Ana Rita Serras

2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



AVALIAÇÃO RETROSPETIVA DO TRATAMENTO COM LOMUSTINA EM GATOS COM
LINFOMA

MIGUEL MARIA LOPES VAN UDEN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Anabela de Sousa Santos Silva
Moreira

VOGAIS:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vitor
Villa de Brito

Doutor Jorge Manuel Jesus Correia

ORIENTADOR(A):

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vitor
Villa de Brito

TUTOR(A):

Dra. Ana Rita Serras

2023

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Miguel Maria Lopes van Uden

Título da Tese ou Dissertação: Avaliação retrospectiva do tratamento com lomustina em gatos com linfoma

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2023

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento:

Mestrado integrado em Medicina Veterinária

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

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

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 (OBRIGATÓRIO)

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, 12 de Dezembro de 2023

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: _____

Miguel van Uden

Agradecimentos

Quero começar por agradecer aos meus pais, por todo o apoio e motivação durante estes 6 anos.

À Dra. Ana Rita Serras e a toda a equipa do Hospital Veterinário de Berna, por toda a ajuda e disponibilidade durante o estágio curricular.

À Prof. Teresa Villa de Brito, pela orientação e paciência durante o processo de escrita desta dissertação.

Por último, o meu maior obrigado vai para os meus amigos dos Açores. Um grupo pequeno e inesperado, mas que fez com que este percurso fosse menos complicado e acima de tudo muito mais divertido. Foram dois anos na ilha terceira, onde ficam memórias e muitas histórias que nunca me vou esquecer. Amigos para a vida, tenho a certeza.

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO TRATAMENTO COM LOMUSTINA EM GATOS COM LINFOMA

Resumo

O linfoma é a neoplasia mais comum nos gatos, o qual representa aproximadamente um terço dos tumores nesta espécie. Por isso, é essencial um estudo de novos protocolos de quimioterapia para melhorar o tratamento desta doença. O objetivo deste estudo consistiu em avaliar a eficácia e os potenciais efeitos adversos associados ao uso de lomustina no tratamento do linfoma felino. Além disso, foram investigados os fatores que poderiam influenciar o resultado do tratamento.

No nosso estudo foram incluídos 28 gatos, machos (n=17) e fêmeas (n=11), diagnosticados com diferentes tipos de linfoma, incluindo linfoma gastrointestinal (n=19), linfoma mediastínico (n=6), linfoma epiteliotrópico (n=1), linfoma gastrointestinal e mediastínico (n=1), e linfoma gastrointestinal, renal e ocular (n=1). A terapêutica com lomustina foi administrada como tratamento primário (n=15) e como tratamento de resgate (n=13).

Um total de 54 ocorrências de efeitos adversos, foram registradas em 82% (23/28) dos animais em estudo. Estes episódios incluíram casos de toxicidade hematopoiética (n=24), de toxicidade gastrointestinal (n=20), de toxicidade renal (n=7) e de toxicidade hepática (n=3). Os efeitos adversos observados foram idênticos aos descritos em estudos sobre a administração de lomustina em gatos, tanto em termos de frequência como de gravidade. Estes resultados reforçam a segurança do uso de lomustina no tratamento do linfoma felino.

Para a avaliação da eficácia do tratamento com lomustina, foi utilizado o *progression free interval* (PFI). Observou-se que os animais com linfomas de células grandes (média de PFI de 34.1 dias) apresentaram uma probabilidade 6.526 vezes maior de progressão de doença em comparação com os animais com linfomas de células pequenas e intermédias (média de PFI de 65.7 dias) (p=0.08). Além disso, os animais com linfomas gastrointestinais (média de PFI de 61.1 dias) apresentaram uma probabilidade 2.548 vezes maior de progressão de doença em comparação com os animais com linfomas não gastrointestinais (média de PFI de 100.8 dias) (p=0.07). Estes resultados indicam que a lomustina demonstrou maior eficácia no tratamento de linfomas de células pequenas e intermédias em comparação com linfomas de células grandes, e também no tratamento de linfomas não gastrointestinais em oposição a linfomas gastrointestinais.

Palavras-chave: linfoma, quimioterapia, resposta clínica, efeitos secundários.

RETROSPECTIVE EVALUATION OF LOMUSTINE TREATMENT IN CATS WITH LYMPHOMA

Abstract

Lymphoma is the most common neoplasia in cats, representing approximately one-third of tumors in this species. Therefore, it is essential to study new chemotherapy protocols to improve the treatment of this disease. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and potential adverse effects associated with the use of lomustine in the treatment of feline lymphoma. Additionally, factors that could influence treatment outcomes were investigated.

A total of 28 cats, males (n=17) and females (n=11), were included in this study. These cats were diagnosed with different types of lymphoma including gastrointestinal lymphoma (n=19), mediastinal lymphoma (n=6), epitheliotropic lymphoma (n=1), gastrointestinal and mediastinal lymphoma (n=1), and gastrointestinal, renal, and ocular lymphoma (n=1). Lomustine therapy was administered as primary treatment (n=15) and rescue treatment (n=13).

A total of 54 adverse reaction events were recorded, occurring in 82% (23/28) of the animals under study. These episodes included cases of hematopoietic toxicity (n=24), gastrointestinal toxicity (n=20), renal toxicity (n=7), and hepatic toxicity (n=3). The observed adverse effects are consistent with those described during lomustine administration in cats, both in terms of frequency and severity. These results reinforce the safety of using lomustine in the treatment of feline lymphoma.

To evaluate the efficacy of lomustine treatment, progression-free interval (PFI) was used. It was observed that animals with large cell lymphomas (mean PFI of 34.1 days) had a 6.526 times higher probability of disease progression compared to animals with small and intermediate cell lymphomas (mean PFI of 65.7 days) (p=0.08). Additionally, animals with gastrointestinal lymphomas (mean PFI of 61.1 days) had a 2.548 times higher probability of disease progression compared to animals with non-gastrointestinal lymphomas (mean PFI of 100.8 days) (p=0.07). These results indicate that lomustine demonstrated greater efficacy in the treatment of small and intermediate cell lymphomas compared to large cell lymphomas, as well as in the treatment of non-gastrointestinal lymphomas compared to gastrointestinal lymphomas.

Keywords: lymphoma, chemotherapy, clinical response, side effects.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice de gráficos	ix
Índice de tabelas	x
Lista de abreviaturas	xi
Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular.....	1
Parte I – Tumores linfóides em gatos	2
1. Introdução	2
2. Linfoma felino.....	3
2.1. Etiologia	3
2.2. Epidemiologia.....	4
2.3. Classificação do linfoma.....	4
2.4. Linfoma gastrointestinal	6
2.4.1. Linfoma gastrointestinal de baixo grau (<i>Low Grade Alimentary Lymphoma - LGAL</i>)	6
2.4.2. Linfoma gastrointestinal de grau intermédio ou alto (<i>Intermediate and High Grade Alimentary Lymphoma - I/HGAL</i>).....	8
2.4.3. Linfoma de células grandes granulares (<i>Large Granular Lymphocyte Lymphoma - LGL</i>)	9
2.5. Linfoma multicêntrico	10
2.6. Linfoma mediastínico	11
2.7. Linfoma nasal.....	12
2.8. Linfoma renal	12
2.9. Linfoma do sistema nervoso central.....	13
2.10. Linfoma cutâneo	14
2.11. Linfoma da laringe, faringe e traqueia	14
2.12. Linfoma do tipo Hodgkin	15
3. Lomustina	15

3.1.	Farmacocinética.....	15
3.2.	Farmacodinâmica.....	16
3.3.	Aplicações clínicas.....	16
3.4.	Posologia	17
3.5.	Efeitos adversos.....	17
Parte II - Avaliação retrospectiva do tratamento com lomustina em gatos com linfoma.....		18
1.	Introdução	18
2.	Objetivo.....	18
3.	Material e métodos.....	19
3.1.	Critérios de inclusão.....	19
3.2.	Critérios de exclusão.....	19
3.3.	Caracterização da amostra	19
3.4.	Protocolo de lomustina.....	20
3.5.	Avaliação da progressão da doença	20
3.6.	Avaliação da toxicidade.....	21
3.7.	Análise estatística	22
4.	Resultados e discussão.....	23
4.1.	Caracterização da amostra quanto ao sexo, idade ao diagnóstico, raça e estado de FIV e FeLV	23
4.2.	Caracterização da amostra quanto ao linfoma	26
4.3.	Caracterização da amostra quanto ao tratamento.....	26
4.4.	Caracterização da amostra quanto aos efeitos adversos	28
4.5.	Caracterização da amostra quanto ao PFI	31
4.5.1.	Influência da dimensão dos linfócitos no PFI.....	31
4.5.2.	Influência da localização anatômica no PFI.....	33
4.5.3.	Influência do tipo de tratamento no PFI.....	35
5.	Conclusão	37
6.	Bibliografia	38
7.	Anexos.....	44

Anexo 1: Classificação Histopatológica de Linfomas Caninos e Felinos de acordo com a Organização Mundial de Saúde.....	44
Anexo 2: Protocolo de quimioterapia CHOP para linfoma em gatos.	45
Anexo 3: Protocolo de quimioterapia COP para linfoma em gatos.	46

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição do sexo por intervalo de idades	25
Gráfico 2 - Distribuição das raças dos animais estudados.....	25
Gráfico 3 - Distribuição percentual do tipo de tratamento	27
Gráfico 4 - Distribuição do número de protocolos de quimioterapia previamente administrados.....	27
Gráfico 5 - Distribuição do número de fármacos quimioterápicos previamente administrados	28
Gráfico 6 - Distribuição do peso ao início do tratamento.....	28
Gráfico 7 - Distribuição da classificação dos efeitos adversos quanto à sua gravidade, segundo o VCOG-CTCAE.....	30
Gráfico 8 - Curvas de Kaplan-Meier para os casos de linfomas de células grandes e para os casos de linfomas de células pequenas e intermédias.	32
Gráfico 9 - Distribuição das médias e medianas de PFI por tipo de dimensão de linfócitos..	33
Gráfico 10 - Curvas de Kaplan-Meier para os casos de linfomas gastrointestinais e para os casos de linfomas não gastrointestinais.	34
Gráfico 11 - Distribuição das médias e medianas de PFI por localização dos linfomas	35
Gráfico 12 - Curvas de Kaplan-Meier para os casos sujeitos a tratamento primário e a tratamento de resgate com lomustina.....	36

Índice de tabelas

Tabela 1 - Descrição da gravidade dos diferentes graus caracterizadores dos efeitos adversos.....	22
Tabela 2 - Valores de referência para a caracterização, em graus, dos efeitos adversos em gatos.	22
Tabela 3 - Caracterização da amostra relativamente ao sexo, idade ao diagnóstico, raça e estado de FIV e FeLV.....	24
Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas dos efeitos adversos à quimioterapia com lomustina.....	29

Lista de abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ALT - Alanina Aminotransferase

ARN - Ácido Ribonucleico

AST - Aspartato Aminotransferase

CHOP - Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisolona

COP - Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona

DSH - *Domestic Shorthair* (doméstico de pelo curto)

FeLV - Vírus da Leucemia Felina

FIV - Vírus da Imunodeficiência Felina

FTIR - Espectroscopia de Infravermelhos com Transformadas de Fourier

I/HGAL - *Intermediate and high grade alimentary lymphoma* (Linfoma Gastrointestinal de Grau Intermédio ou Alto)

LGAL - *Low grade alimentary lymphoma* (Linfoma Gastrointestinal de Baixo Grau)

LGL - *Large granular lymphocyte lymphoma* (Linfoma de Células Grandes Granulares)

LOPH - Lomustina, Vincristina, Prednisolona e Doxorrubicina

MALT - *Mucosa-associated lymphoid tissue* (Tecido Linfoide Associado às Mucosas)

NCI-WF - *National Cancer Institute Working Formulation*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina

PARR - *PCR for Antigen Receptor Rearrangements*

PFI - *Progression Free Interval*

REAL - *Revised European-American Lymphoma*

TC - Tomografia Computadorizada

VCOG-CTCAE - *Veterinary Cooperative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

A dissertação de mestrado integrado agora apresentada teve como base um estágio curricular realizado no Hospital Veterinário de Berna, pertencente ao grupo Onevet.

O Hospital Veterinário de Berna é um hospital de referência em Oncologia, logo, a maioria das consultas assistidas durante o estágio relacionaram-se com esta especialidade veterinária. Durante o período de estágio, foram assistidas várias consultas de oncologia, incluindo consultas de primeira vez, de seguimento, de segunda opinião e pré-cirúrgicas, bem como sessões de quimioterapia.

A duração do estágio foi de 4 meses, com início no dia 10 de janeiro de 2022 e conclusão no dia 10 de maio de 2022. A carga horária total foi aproximadamente de 640 horas.

No decorrer do estágio curricular foram acompanhados todos os serviços do hospital, nomeadamente, internamento, imagiologia, anestesiologia, cirurgia, ortopedia, dermatologia e oncologia. A carga horária de 40 horas semanais foi distribuída em turnos diários de 8 horas.

No serviço de internamento, participou-se no acompanhamento de todos os animais internados, realizando-se exames físicos, colocação de cateteres endovenosos, colheita de sangue e interpretação dos resultados, aplicação de pensos, introdução de tubos de alimentação, administração de medicação, preparação de colocação de sistemas de fluidoterapia, medição de glicémias e de pressões arteriais.

No serviço de Ecografia, assistiram-se a exames ecográficos abdominais, torácicos e cardíacos, auxiliando na contenção dos animais, bem como na sua sedação. Participou-se na realização de cistocenteses e punções aspirativas por agulha fina (PAAF), contribuindo também na interpretação dos resultados.

No serviço de Cirurgia, assistiram-se a várias cirurgias no âmbito da cirurgia geral, da oncologia, da ortopedia, da urologia, da gastroenterologia, da estomatologia, e da endoscopia. Além disso, e também em ambiente cirúrgico, foi possível assistir e participar noutras terapêuticas oncológicas, nomeadamente, a eletroquimioterapia.

Parte I – Tumores linfóides em gatos

1. Introdução

Existe uma preocupação crescente com o aparecimento de neoplasias linfóides em gatos. Estima-se que um em cada quatro gatos morram de doenças relacionadas com o mesmo (Dobson et al. 2011).

Qualquer tumor consiste num crescimento anormal e desregulado de tecido que não é responsivo aos mecanismos fisiológicos de regulação e de controlo da multiplicação celular, podendo ser benigno ou maligno (Mosby 2009).

No que diz respeito à etiologia tumoral, ela é bastante complexa e multifatorial, tendo como base uma grande componente genética, mas também inclui possíveis estímulos físicos, químicos, hormonais e virais.

A base etiológica genética dos tumores assenta em 10 características adquiridas denominadas os “*hallmarks of cancer*” que incluem as capacidades de: manter sinalização proliferativa, evitar supressores de crescimento, resistir a mecanismos de morte celular, ativar um estado de imortalidade replicativa, induzir a angiogénese, ativar a invasão e metástases, desregular os mecanismos de energia celular e evitar a destruição celular pelo sistema imunitário. Acrescenta-se, também, que existem outras duas características possibilitadoras da formação e dispersão do cancro: a instabilidade genómica e um estado inflamatório proveniente do tumor (Hanahan and Weinberg 2011).

Os tumores linfocíticos aparentam ser os mais comuns dentro das neoplasias malignas em gatos. No estudo de Dobson et al. (2011), estes tumores representam cerca de 30% de todos os tumores nesta espécie, sendo seguidos pelos tumores cutâneos (22%), tumores mamários (16%) e pelos tumores do sistema digestivo e do tecido conjuntivo.

O linfoma maligno (ou linfossarcoma) é responsável pela maioria dos tumores hematopoiéticos em gatos. Este tumor é definido como uma neoplasia maligna com origem em órgãos firmes, geralmente, em tecidos linfóides como linfonodos e o baço, podendo também surgir noutros tecidos e órgãos. Estas características diferenciam o linfoma de leucemias linfóides, que por sua vez têm origem na medula óssea (Couto 2001; Dobson et al. 2011; Vail et al. 2020).

2. Linfoma felino

2.1. Etiologia

No aparecimento do linfoma felino existe uma forte componente genética e molecular. De facto, são comuns processos como a alteração da expressão de oncogenes e de genes supressores de tumores, alterações epigenéticas e alterações no processo de morte celular (Vail et al. 2020).

Alguns vírus podem apresentar um papel importante no desenvolvimento do linfoma felino. Entre a década de 1960 e 1980, dois terços dos casos de linfoma eram associados a gatos infetados com o vírus da leucemia felina (FeLV). Com a introdução de testes de diagnóstico eficientes e acessíveis em conjunto com a vacinação, para a profilaxia da doença, esta associação reduziu drasticamente para perto de 15%. Também a mediana da idade ao diagnóstico de gatos com linfoma, na Europa e nos Estados Unidos, está documentada entre 11 e 12 anos de idade, quando anteriormente era de 2 a 5 anos de idade. Pensa-se que esta diferença de idades ocorre na medida em que os linfomas felinos associados a FeLV ocorrem sobretudo em gatos mais jovens, sendo também geralmente de alto grau e com origem em células T (Beatty 2014).

No que diz respeito ao vírus da imunodeficiência felina (FIV) também existe evidência que a sua infeção pode aumentar a incidência de linfoma em gatos. Os linfomas associados ao FIV têm, geralmente, origem em células B e é comum serem do tipo gastrointestinal. Ao contrário da ação direta do FeLV no desenvolvimento do linfoma, o FIV atua de forma indireta através dos efeitos imunossupressores do vírus (Shelton et al. 1990).

O aparecimento de linfomas também está relacionado com um estado de imunossupressão. Com efeito, já foi documentado que existe um aumento do risco de aparecimento de linfomas em felinos sujeitos a transplantes renais devido à terapêutica imunossupressora instituída após este tipo de procedimentos (Durham et al. 2014)

Existe uma forte relação entre a inflamação crónica e o aparecimento de linfomas, em particular na associação da doença inflamatória intestinal e do linfoma intestinal (Carreras et al. 2003). Também já foi sugerido a relação entre a infeção com *Helicobacter pylori* e o linfoma gástrico, já reconhecida em humanos (Bridgeford et al. 2008). Já a inflamação crónica proveniente de locais de injeção parece aumentar o risco de desenvolvimento de linfoma subcutâneo, identicamente à associação já documentada com o sarcoma subcutâneo em locais de injeção (Meichner and von Bomhard 2016).

O fumo de tabaco também constituiu um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma em gatos. Bertone et al. (2002) concluíram que o risco de desenvolver linfoma em gatos com 5 ou mais anos de exposição a fumo de tabaco é 3.2 vezes superior comparativamente a gatos que vivam em ambientes sem exposição a fumo de tabaco.

2.2. Epidemiologia

Atualmente, a prevalência de linfomas em gatos tem vindo a aumentar e parece dever-se ao grande aumento da incidência de linfomas gastrointestinais, os quais são um dos tipos mais comuns em felinos (Meichner et al. 2012).

A idade de apresentação de gatos com linfoma é bimodal, mostrando dois picos distintos. Isto ocorre porque há duas faixas etárias em que a doença é mais comum. O primeiro pico acontece em gatos com cerca de 2 anos de idade, relacionado maioritariamente com gatos FeLV positivos. O segundo pico ocorre em gatos entre os 10 e os 12 anos de idade, sendo constituído, predominantemente, por animais FeLV negativos (Couto 2001).

Louwerens (2005) avaliou a incidência do linfoma felino e concluiu que as raças mais afetadas são os domésticos de pelo curto (domestic shorthair - DSH) e os siameses. Entre os siameses e as outras raças orientais parece existir uma maior predisposição para um tipo de linfoma mediastínico não relacionado com FeLV e que abrange uma população mais nova, com uma média de 2 anos de idade. Neste estudo, também, foi observado um rácio 1.5:1 macho-fêmea.

2.3. Classificação do linfoma

A classificação do linfoma é um processo complexo que envolve tanto a localização anatómica do tumor como os critérios histológicos e os imunofenotípicos (Dobson et al. 2011). Estes dois fatores de classificação estão intimamente relacionados na medida em que certos tipos histológicos e imunofenotípicos estão regularmente associados a localizações anatómicas específicas (Vail et al. 2020).

Os linfomas podem ser classificados, anatomicamente, como:

1. Gastrointestinal: caracterizado por infiltração solitária, difusa ou multifocal do trato gastrointestinal, com ou sem presença de linfadenopatia intra-abdominal.
2. Multicêntrico: caracterizado por linfadenopatia generalizada com possível infiltração hepática, esplénica e da medula óssea.
3. Mediastínico: caracterizado por linfadenopatia mediastínica com possível infiltração da medula óssea.
4. Extranodal: inclui todos os linfomas que afetam outros órgãos ou tecidos como por exemplo o linfoma renal, ocular ou cutâneo (Couto 2001).

Tal como na medicina humana, nas últimas décadas surgiram diversos sistemas de classificação mais complexos para o linfoma em animais domésticos. Entre eles os mais utilizados foram o *National Cancer Institute Working Formulation* (NCI-WF), publicado em 1982, que tinha principalmente em consideração o tipo celular constituinte do tumor,

simplificando a sua classificação em tumores de alto ou baixo grau, e o sistema de classificação *Kiel*, publicado em 1974, que incluía fatores como a morfologia celular e a imunofenotipagem.

O sistema de classificação mais utilizado atualmente é o REAL (*Revised European-American Lymphoma*) que foi publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2002 (Vezzali et al. 2010). De acordo com a OMS, os subtipos de linfomas são definidos de acordo com a sua morfologia celular, imunofenótipo e características genéticas, moleculares e clínicas. Em termos histológicos é avaliada a arquitetura do tumor, a morfologia das células neoplásicas (incluindo o tamanho, forma e características nucleares e citoplasmáticas) e a atividade mitótica. Todas estas variáveis, em conjunto com outras informações, como o imunofenótipo e o estado clínico do animal, culmina num diagnóstico final da doença (anexo 1) (Seelig et al. 2016).

As células tumorais são classificadas, citologicamente, como células pequenas, células intermédias ou grandes células. Esta classificação é determinada através da avaliação da dimensão do núcleo celular em relação a um tamanho padrão, que pode ser um eritrócito ou um linfócito pequeno. Quando o núcleo da célula neoplásica é aproximadamente 1-1,25 vezes o diâmetro de um eritrócito ou menor que o núcleo de uma célula endotelial, a célula em questão é classificada como pequena; se for 1,25-2 vezes o diâmetro de um eritrócito ou igual ao núcleo de uma célula endotelial, é classificada como uma célula intermédia; se for 2 ou mais vezes superior ao diâmetro de um eritrócito ou maior que o núcleo de uma célula endotelial é classificada com uma célula neoplásica grande (Seelig et al. 2016).

Também, a imunofenotipagem permite distinguir a origem do linfoma, isto é, em linfócitos T, linfócitos B ou ambos. As técnicas imunohistoquímicas são as mais relatadas para avaliar o imunofenótipo do linfoma felino, sendo utilizados anticorpos específicos que se ligam a recetores de membrana de diferentes tipos de linfócitos, permitindo confirmar se uma população de células redondas identificada é linfocítica e partilha o mesmo fenótipo (população monomórfica). Assim, os anticorpos mais utilizados são os CD3 para as células T e os CD79 para as células B (Mason and Pittaway 2022).

Outras duas técnicas de imunofenotipagem incluem a *Polimerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangements* (PARR), que consiste num teste molecular que avalia a clonalidade, e a citometria de fluxo que consiste numa técnica com os mesmos princípios da imunohistoquímica, mas que pode ser realizada em amostras colhidas por citologia aspirativa. Apesar da citometria de fluxo ter a capacidade de confirmar se todas as células dentro da população de células suspeitas expressam o mesmo imunofenótipo, a PARR tem a capacidade de confirmar se a população suspeita é uma população clonal (Mason and Pittaway 2022). A PARR é uma técnica especialmente útil na distinção entre o linfoma e a inflamação crónica, uma vez que, no caso do linfoma, todos os linfócitos presentes devem ter

origem numa única célula tumoral, por isso classificados como monoclonais e repetindo certas regiões de ADN. Por outro lado, os linfócitos presentes numa inflamação crónica são policlonais, exibindo, portanto, variações no seu ADN (Mason and Pittaway 2022).

Tanto a PAAR como a citometria de fluxo não devem ser utilizadas como o único meio de diagnóstico, devido às suas limitações em termos de sensibilidade e especificidade (Hammer et al. 2017) relataram sensibilidades de até 70% e especificidades de até 90% para a técnica PAAR no diagnóstico e imunofenotipagem do linfoma felino). Por esta razão, ambas as técnicas devem ser interpretadas à luz dos diagnósticos citológicos ou histológicos originais (Mason and Pittaway 2022).

2.4. Linfoma gastrointestinal

O linfoma gastrointestinal é o tumor mais frequentemente detetado no aparelho digestivo de felinos domésticos (Mason and Pittaway 2022).

Este tipo de tumor, embora possa ocorrer em gatos de todas as idades, é geralmente uma afeção associada a gatos mais velhos com uma média de 10 a 13 anos quando se trata de um linfoma gastrointestinal de células T, e de 12 anos se tiver origem em células B (Rissetto et al. 2011).

O linfoma gastrointestinal pode estar limitado a uma infiltração intestinal e/ou gástrica ou, então, já pode ter envolvimento hépato-esplénico e do linfonodo mesentérico. Apesar de poder ser constituído apenas por um tumor isolado, o mais comum é ocorrer uma infiltração difusa pelos intestinos. Anatomicamente, o linfoma do intestino delgado é quatro vezes mais comum que o linfoma do intestino grosso (Lingard et al. 2009).

Os linfomas gastrointestinais podem ser classificados em três tipos de acordo com a sua análise histopatológica: Linfoma gastrointestinal de baixo grau; Linfoma gastrointestinal de grau intermédio ou alto; Linfoma granular de células grandes (Vail et al. 2020).

2.4.1. Linfoma gastrointestinal de baixo grau (*Low Grade Alimentary Lymphoma - LGAL*)

A maioria dos linfomas gastrointestinais de baixo grau têm uma localização mucosa ou epiteliotrópica e consistem de imunofenótipos de células T com origem no tecido linfoide associado às mucosas (MALT) (Barrs and Beatty 2012).

O LGAL geralmente afeta o intestino delgado, sendo raro o envolvimento do estômago e do intestino grosso. A presença de linfadenopatia mesentérica é bastante frequente nestes casos, tendo sido relatada entre 45% a 80% dos gatos afetados (Zwingenberger et al. 2010).

O epiteliotropismo é comum nas variantes de células T. Neste caso, o envolvimento de outros órgãos da cavidade abdominal é comum, tendo sido relatado num estudo em 29 casos de linfoma gastrointestinal de células T de baixo grau, infiltração hepática e infiltração do linfonodo mesentérico em 53% e 33% dos casos, respetivamente (Briscoe et al. 2011).

Este tipo de linfoma está associado a sinais inespecíficos do trato gastrointestinal, que incluem perda de peso, vômito, diarreia e hiporrexia (Gieger 2011). À palpação abdominal, geralmente, não se identifica nenhuma alteração, podendo ocasionalmente ser sentido um espessamento intestinal, linfadenopatia mesentérica ou outra organomegália (Vail et al. 2020). É comum que os sinais clínicos se desenvolvam de forma crónica e que estejam presentes meses antes do diagnóstico (Mason and Pittaway 2022).

Em todos os casos de gatos com suspeita de linfoma gastrointestinal, o processo do diagnóstico deve incluir um hemograma, um perfil bioquímico, uma análise de urina tipo II e ainda uma pesquisa retroviral para FIV e para FeLV (Finotello et al. 2018).

No hemograma, a anemia e a leucocitose com neutrofilia são as alterações mais comuns em todas as formas de linfoma gastrointestinal (Finotello et al. 2018).

O perfil analítico bioquímico é importante porque pode sugerir um envolvimento extra-gastrointestinal do linfoma. Por exemplo, a presença de enzimas hepáticas elevadas pode ser um indicador de infiltração hepática, assim como a azotemia pode ser um indicador de envolvimento renal (Gabor et al. 2000). Já, a hipercalcemia, apesar de ser um fenómeno raro em gatos, já foi relatado em casos de linfoma, nesta espécie, em diversas localizações anatómicas. A hipoglicemia, a hipoalbuminemia, a hiperglobulinemia, as alterações de concentrações de folatos séricos e a hipocobalaminemia são manifestações muito frequentemente descritas neste tipo de linfoma (Gerou-Ferriani et al. 2011).

Também, é importante diferenciar o LGAL da enterite linfoplasmocítica felina (LPE), visto que apresentam uma sintomatologia e uma população histológica semelhantes. Para os diferenciar é necessário recolher tecido para análise histopatológica e, se necessário, imunofenotípica (Sabattini et al. 2016). De facto, a avaliação ecográfica não é suficiente para diferenciar linfoma gastrointestinal de baixo grau de doença inflamatória porque, geralmente, ambos se apresentam com uma aparência normal ou com um ligeiro espessamento da parede intestinal, mantendo a sua estrutura fisiológica (Zwingenberger et al. 2010). Embora ainda seja discutido se o tecido obtido por endoscopia é suficiente para diferenciar estas duas doenças (Kiupel et al. 2011), a maioria dos especialistas, atualmente, acredita que em conjunto com análises imunofenotípicas e moleculares (PARR) este método é suficiente e já não é obrigatório realizar biópsias mais invasivas por laparotomia ou laparoscopia (Jergens et al. 2016).

Em questões terapêuticas, o LGAL é um tumor que, geralmente, reage bem aos protocolos de tratamento, alcançando, muitas vezes, remissões duradouras (Vail et al. 2020).

O tratamento com clorambucilo e prednisolona pode resolver os sinais clínicos em mais de 80% dos casos e chegar a tempos médios de sobrevivência de 1,5 a 3 anos (Stein et al. 2010). Os gatos que apresentam recaídas enquanto sujeitos a este protocolo, normalmente, respondem a fármacos alquilantes como a ciclofosfamida ou a lomustina (Richter 2003). Quando estes fármacos não demonstram resultados, deve-se optar por protocolos mais agressivos como, por exemplo, a combinação de ciclofosfamida (C), cloridrato de doxorubicina (H – *hydroxydaunorubicin*), sulfato de vincristina (O – *oncovin*) e prednisolona (P), designada por CHOP (Vail et al. 2020).

Os fatores de prognóstico em gatos com LGAL são difíceis de definir, devido não só ao facto de ser uma doença maioritariamente indolente, mas também devido ao longo período de sobrevivência que a maioria dos animais apresenta. A ausência de resposta ao protocolo de quimioterapia inicial pode ser um fator de prognóstico negativo (Moore et al. 2012).

2.4.2. Linfoma gastrointestinal de grau intermédio ou alto (*Intermediate and High Grade Alimentary Lymphoma - I/HGAL*)

O linfoma de grau intermédio ou alto é maioritariamente composto por células B intermédias ou de grandes dimensões. Têm, geralmente, origem em tecido linfoide organizado, como no MALT, no estômago ou nas placas de Peyer e, ainda, nos linfonodos da porção distal do intestino delgado, do ceco ou do cólon (Barrs and Beatty 2012). Este tipo de linfoma pode ser isolado ou surgir em diversas localizações em simultâneo, normalmente entre o estômago, o intestino delgado e a junção ileocecólica. A maior parte apresenta infiltração transmural e, raramente, observa-se epiteliotropismo (Pohlman et al. 2009).

Os sinais clínicos neste tipo de linfoma são muito semelhantes aos do LGAL, apresentando, porém, uma evolução mais aguda. À palpação abdominal é, também, mais provável identificar-se uma massa com origem no trato gastrointestinal, linfonodos mesentéricos aumentados ou até hepatomegalia. Se houver envolvimento do cólon pode, também, existir hematoquémia e/ou tenesmo. Raramente, se houver obstrução intestinal ou perfuração com conseqüente peritonite, os animais podem apresentar sinais clínicos compatíveis de abdómen agudo (Vail et al. 2020).

O diagnóstico de I/HGAL é, geralmente, menos complexo quando comparado com o LGAL. De facto, consiste, num exame físico detalhado, num exame ecográfico abdominal e numa análise citológica ou histológica de amostras recolhidas por aspiração de agulha fina de massas intestinais, de linfadenomegalia mesentérica ou até do fígado. No exame ecográfico de um gato com I/HGAL é mais frequente observar-se envolvimento do estômago e do cólon, comparativamente com o LGAL (Barrs and Beatty 2012). As amostras para análise citológica ou histológica são recolhidas preferencialmente por via transabdominal por aspiração de

agulha fina, mas, embora pouco comum, podem ser necessárias biópsias por laparotomia, sobretudo quando as lesões são pouco evidentes e não possuem dimensões suficientes (Vail et al. 2020).

Relativamente ao tratamento, nos I/HGAL são, geralmente, utilizados protocolos quimioterápicos de múltiplos agentes mais agressivos (Gustafson et al. 2014). Um dos protocolos mais utilizado nos I/HGAL, em qualquer localização anatómica, é o CHOP (anexo 2) (Vail et al. 2020). Alguns estudos obtiveram resultados semelhantes com o uso do protocolo COP (anexo 3) alternativamente ao uso do CHOP (Teske et al. 2002). Todavia, ainda existem outros estudos que indicam que com a introdução da doxorrubicina na terapêutica, as respostas ao tratamento são mais duradouras (Moore et al. 1996).

Nos casos em que os detentores não aceitem estes protocolos mais agressivos, podem ser instituídas terapêuticas apenas com um fármaco, como a doxorrubicina (25 mg/m² a cada 3 semanas), lomustina (40-50 mg/m² PO a cada 3 semanas) ou até uma terapêutica paliativa apenas com prednisolona (Kristal et al. 2001; Rau and Burgess 2017).

Os gatos com I/HGAL não reagem tão positivamente ao tratamento como os cães com o mesmo tipo de linfoma. De facto, entre 50% a 65% dos casos sujeitos a este tratamento entram em remissão, mas apenas um terço destes alcançam remissão completa. Dentro dos animais que alcançam a remissão completa, os tempos médios de sobrevivência são entre 7 e 10 meses, com apenas uma pequena percentagem dos casos a chegar a 1 ano ou mais (Limmer et al. 2016).

A reintrodução do CHOP ou a utilização de fármacos de remissão alternativos, após uma recidiva, como o melfalano, lomustina, mecloretamina, dactinomicina ou citarabina, não resultam, geralmente, em remissões duradouras (Elliott and Finotello 2018).

2.4.3. Linfoma de células grandes granulares (*Large Granular Lymphocyte Lymphoma* - LGL)

A apresentação de LGL é a forma menos comum de linfoma gastrointestinal, ocorrendo principalmente em gatos mais velhos, com uma média de idades entre os 9 e os 10 anos (Finotello et al. 2018). Estes tumores são caracterizados por células tumorais granuladas, incluindo células T citotóxicas e, ocasionalmente, células NK (*Natural Killer*). De facto, é referido que cerca de 10% destes linfomas não expressa marcadores, nem de células T nem de células B, sendo classificados como células NK (Roccabianca et al. 2006).

No estudo de Finotello et al. (2018) foi descrito que o LGL se encontra confinado aos intestinos, em cerca de 93% dos casos, mas, Sapierzyński et al. (2015) refere que também pode incluir órgãos extra-abdominais (linfoma nasal, por exemplo).

Estes tumores surgem, especialmente, no jejuno e apresentam infiltração transmural, muitas vezes com epiteliotropismo. Cerca de dois terços dos casos apresentam envolvimento de outros órgãos da região abdominal, sendo os mais comuns os linfonodos mesentéricos, o fígado e o rim (Vail et al. 2020).

Também, já foram descritas infiltrações sanguíneas e da medula óssea. Segundo Finotello et al. (2018), as infiltrações sanguíneas ocorrem em 10 a 15% dos casos, sendo que num outro estudo de Roccabianca et al. (2006), foi descrito num total de 86% dos casos.

Identicamente, pode existir envolvimento torácico em que surgem, frequentemente, derrames pleurais com uma componente de células malignas e massas mediastínicas (Vail et al. 2020).

Os gatos com LGL geralmente apresentam sinais clínicos semelhantes aos de outros tipos de linfoma gastrointestinal, mas com uma evolução mais aguda (Sapierzyński et al. 2015). A palpação de uma massa abdominal é frequente, ocorrendo em aproximadamente metade dos casos. A hepatomegalia, a esplenomegalia e a renomegália, similarmente, são comuns (Gabor et al. 2000).

Já a anemia e a leucocitose com neutrofilia são sinais comuns em todos os tipos de linfoma, mas são mais evidentes em gatos com I/HGAL e LGL. A presença de linfócitos neoplásicos em circulação é rara no LGAL, mas pode ser observada em até 15% dos casos de I/HGAL e LGL (Gabor et al. 2000).

Relativamente ao tratamento, os gatos com LGL apresentam as taxas de resposta mais baixas de qualquer linfoma gastrointestinal. Apenas um terço dos casos reage ao tratamento e a maioria dos estudos relatam tempos médios de sobrevivência de apenas 21 dias (Krick et al. 2008). Já Rau and Burgess (2017) relataram tempos médios de sobrevivência de 129 dias em 9 gatos com LGL sujeitos a tratamento com lomustina.

Como se trata de uma doença gastrointestinal, é expectável que os mecanismos fisiológicos para uma absorção de nutrientes normal estejam afetados. Por isso, é importante realizar frequentes avaliações do estado nutricional do animal, incluindo a ingestão calórica e o peso. A introdução de um bom plano nutricional numa fase precoce da doença pode ajudar a manter ou melhorar a qualidade de vida do animal, assim como a reforçar o seu sistema imunitário e aumentar a sua tolerância aos fármacos citotóxicos. Em gatos com hipocobalaminemia deve ser introduzida suplementação com cobalamina por via intramuscular (Vail et al. 2020).

2.5. Linfoma multicêntrico

Os gatos com linfoma limitado aos linfonodos periféricos são um acontecimento raro, representando cerca de 4 a 10% de todos os casos de linfoma nesta espécie (Vail et al. 1998).

No entanto, já foi descrito que o linfoma nodal representa cerca de um terço dos casos de linfomas em gatos com menos de um ano de idade (Schmidt et al. 2010). Um terço dos casos de linfoma nodal tem origem em células T e ocorre em animais FeLV positivos, todavia, esta documentação não foi realizada na época pós FeLV e, por isso, pode não representar a realidade atualmente (Louwerens et al. 2005).

Os sinais clínicos associados ao linfoma nodal dependem da extensão da doença, mas é raro os animais apenas desenvolverem linfadenopatia, apresentando-se geralmente apáticos e letárgicos. Com a progressão da doença, também, é comum existir envolvimento hepático e da medula óssea (Vail et al. 2020).

Tal como no linfoma gastrointestinal, o tratamento para este tipo de linfoma depende do tipo de células presentes. Quando se trata de um linfoma de baixo grau procede-se com um protocolo menos agressivo à base de clorambucilo e corticosteroides que, geralmente, apresenta respostas duradouras. No caso de se tratar de um linfoma de grau intermédio a alto institui-se um plano de tratamento mais agressivo como o CHOP ou o COP, que apresentam um prognóstico menos favorável (Dobson et al. 2011).

2.6. Linfoma mediastínico

O linfoma mediastínico encontra-se, na maioria dos casos, confinado ao mediastino, podendo envolver o timo e os linfonodos mediastínicos e esternais (Vail et al. 2020). A maioria dos casos de linfoma mediastínico são documentados em gatos jovens (entre 2 e 4 anos de idade) e FeLV positivos (Vail et al. 2020). Todavia, estudos mais recentes relataram que a maioria dos casos deste tipo de linfoma ocorrem em gatos também jovens, mas FeLV e FIV negativos, sobretudo nos machos (Fabrizio et al. 2014).

A presença de um derrame pleural, ocorre em cerca de 50% dos casos e é sobretudo hemorrágico e/ou quiloso, com presença de células neoplásicas (Davies and Forrester 1996). Os sinais clínicos, associados a estes derrames, incluem dispneia, taquipneia, sons cardíacos abafados e ruídos respiratórios alterados à auscultação (Court et al. 1997).

A citologia por punção aspirativa de agulha fina de uma massa mediastínica ou a toracocentese e caracterização do derrame pleural pode ser suficiente para o diagnóstico. No entanto, o diagnóstico definitivo deste tipo de linfoma, em gatos com quilotórax, pode ser mais desafiante (Fabrizio et al. 2014). De facto, se não forem detetadas células neoplásicas no derrame pleural, deve-se proceder ao doseamento de colesterol e de triglicéridos da amostra, pois em caso de quilotórax, a concentração de triglicéridos no líquido pleural vai se encontrar superior à concentração sérica de triglicéridos (Fossum et al. 1986).

A maioria dos gatos com este tipo de linfoma, sujeitos a tratamento com CHOP ou COP, apresenta respostas muito favoráveis, com tempos médios de sobrevivência de mais

de um ano (podendo ir até mais de dois anos e meio nos casos em que a remissão completa é alcançada). No entanto, em gatos jovens FeLV positivos, o prognóstico é muito menos favorável, com tempos médios de sobrevivência de apenas 2 a 3 meses após tratamento com o mesmo tipo de protocolo (Jeglum et al. 1987).

2.7. Linfoma nasal

O linfoma nasal é o tipo de linfoma extranodal mais comum em gatos (Little et al. 2007). Ocorre frequentemente em animais mais velhos com uma idade entre os 9 e os 10 anos, FIV e FeLV negativos, estando a raça siamesa sobre-representada. Cerca de três quartos são de origem em células B e um quarto de origem em células T (Santagostino et al. 2015). Histologicamente estas células são de grau intermédio ou elevado, havendo estudos que relatam até 25% dos casos com população histológica de baixo grau (Haney et al. 2009).

Os sinais clínicos mais comuns incluem rinorreia, espirros, ruídos respiratórios superiores (estridor), deformação facial, hiporrexia e epífora. Menos frequentemente surge tosse e dispneia (Little et al. 2007; Haney et al. 2009).

Para efeitos de diagnóstico é necessário utilizar técnicas imagiológicas avançadas como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para avaliar a extensão do tumor e o envolvimento de estruturas ou órgãos adjacentes. Estas técnicas também são utilizadas para delinear a técnica de biópsia e/ou o tratamento por radioterapia. O diagnóstico definitivo é feito através de uma PAAF ou de uma biópsia, que pode ser realizada diretamente pela via intranasal ou através de um “flush nasal” com uma solução salina numa narina, recolhendo amostras através da nasofaringe (Vail et al. 2020).

No caso de confirmação que a doença está limitada à cavidade nasal, o tratamento de eleição é a radioterapia. Já foram relatadas taxas de remissão completa de 75% a 95% com tempos médios de sobrevivência de 1.5 a 3 anos após protocolos de radioterapia (Haney et al. 2009). Caso a doença se encontre disseminada, ou não seja possível recorrer a radioterapia, a melhor alternativa é a quimioterapia com protocolos de CHOP ou COP. Para estes últimos tipos de tratamento, já foram descritas taxas de remissão completa em 75% dos casos e tempos médios de sobrevivência de até 2 anos em animais que alcançam a remissão completa (Taylor et al. 2009).

2.8. Linfoma renal

O linfoma renal é o segundo tipo de linfoma extranodal mais comum em gatos, representando cerca de um terço de todos os casos (Taylor et al. 2009). Embora este tipo de linfoma possa ocorrer apenas nos rins, é mais comum existirem, associados, outros tipos de linfoma, tais como o linfoma gastrointestinal ou o linfoma nodal. O linfoma renal surge mais

frequentemente em gatos mais velhos, com uma idade média de 9 anos (Mooney et al. 1987). A maioria dos casos não apresenta associação com FIV ou FeLV e é de origem em células B, de grau elevado (Gabor et al. 1999).

Os sinais clínicos são semelhantes aos provocados por doença renal crônica e incluem, entre outros, hiporrexia, perda de peso, poliúria e polidipsia. No exame físico é, geralmente, possível existir renomegália, a qual, avaliada ecograficamente, é marcada, bilateral e irregular. Para o diagnóstico definitivo deve-se realizar uma PAAF ou biópsia (Mooney et al. 1987).

O tratamento do linfoma renal é semelhante ao de outros tipos de linfomas felinos, sendo utilizados protocolos como o COP ou o CHOP. Em caso de alterações dos parâmetros renais nas análises bioquímicas, deve-se iniciar o tratamento com o protocolo COP, até aos valores de azotemia se normalizarem, devido ao potencial de toxicidade renal da doxorubicina (Vail et al. 2020).

2.9. Linfoma do sistema nervoso central

O linfoma do sistema nervoso central é uma das principais doenças deste sistema em gatos. Geralmente afeta animais mais jovens, e pode ser intracraniano, extracraniano (espinhal) ou ambos (Mandara et al. 2016). Nalguns casos pode surgir como um processo primário, mas a maioria dos casos (cerca de 80%) são consequência de um linfoma nodal com envolvimento renal e da medula óssea (Vail et al. 2020).

A maioria dos casos de linfoma intracraniano apresenta simultaneamente envolvimento extracranial da doença, com sinais que incluem ataxia, alterações do estado de consciência, agressão, cegueira e alterações do sistema vestibular. A Tomografia Computarizada (TC) ou ressonância magnética (RM) podem revelar um padrão multifocal. Nestes casos, o diagnóstico definitivo deve ser obtido através de uma análise ao líquido cefalorraquidiano (Troxel et al. 2003).

O linfoma espinhal pode ocorrer em múltiplos locais da medula espinhal, podendo, eventualmente, envolver localizações intracranianas. Os sinais clínicos mais comuns incluem paresia ou paraplegia, ataxia, dor e obstipação. Nestes tipos de linfoma a TC ou ressonância magnética revelam, na maioria dos casos, massas extra ou intradurais. O diagnóstico definitivo pode ser conseguido através de uma análise citológica de amostras das massas, obtidas por PAAF (Lane et al. 1994).

O tratamento do linfoma do sistema nervoso central não se encontra bem documentado e a literatura revela que menos de 50% dos casos respondem à quimioterapia. Nos gatos que apresentam resposta positiva, os tempos médios de sobrevivência esperados

são de 1 a 4 meses. A radioterapia também pode ser considerada como uma hipótese de tratamento (Vail et al. 2020).

2.10. Linfoma cutâneo

O linfoma cutâneo é raro em gatos, ocorrendo geralmente em animais mais velhos, com uma idade entre os 10 e os 13,5 anos, sem sobre representação de sexos ou raças e sem associação a FIV e FeLV. Este tipo de linfoma pode se apresentar solitário ou difuso, sendo a cabeça a zona anatómica mais frequentemente afetada (Fontaine et al. 2011). A maioria dos casos, deste tipo de linfoma, são epiteliotrópicos e de origem em células T (Day 1995).

O linfoma cutâneo provoca lesões como eritema, alopecia, nódulos, placas ulcerativas, hipopigmentação nasal, dermatite miliar, lesões nas mucosas e, por vezes, até linfadenopatia (Fontaine et al. 2011). O diagnóstico deve ser realizado através de análises imunofenóticas ou PARR de biopsias por “punch” à derme, de localizações representativas da doença, evitando zonas de inflamação ou infecção excessivas (Vail et al. 2020).

No caso de se tratar de uma doença localizada, o tratamento pode ser cirúrgico ou médico com radioterapia (Vail et al. 2020). Nos casos em que o linfoma esteja presente em várias localizações, o tratamento deve, também, incluir quimioterapia. Embora não estejam muito estudados, os melhores protocolos de quimioterapia são aqueles que incluem a administração de lomustina, que pode advir em remissões completas (Komori et al. 2005).

2.11. Linfoma da laringe, faringe e traqueia

O linfoma na laringe, faringe ou traqueia ocorre, maioritariamente, em gatos mais velhos com uma idade média de 9 anos, sem associação documentada ao retrovírus FeLV (Vail et al. 2020). Geralmente, é uma doença localizada, restringindo-se a estes órgãos. Contudo, já foi documentado uma quantidade significativa de casos com envolvimento dos linfonodos regionais (Taylor et al. 2009).

Os sinais clínicos mais comuns são respiratórios e incluem dispneia, disfonia, estridor, engasgo, vômito e tosse (Vail et al. 2020).

A maioria dos animais tem boas respostas ao tratamento, que pode variar entre radioterapia, no caso de uma doença localizada, ou quimioterapia, quando a doença está mais disseminada ou, mesmo, quando a radioterapia não é uma opção viável (Vail et al. 2020). Cerca de 90% dos casos, quando submetidos a protocolos de CHOP ou COP, apresentam remissões completas com tempos médios de sobrevivência de 5,5 a 9 meses (Santagostino et al. 2015).

2.12. Linfoma do tipo Hodgkin

O linfoma do tipo Hodgkin envolve um linfonodo ou uma região de linfonodos, geralmente na zona da cabeça ou do pescoço, e assemelha-se histologicamente ao linfoma Hodgkin humano. Apesar de raro, já foi descrito em gatos (Walton and Hendrick 2001). Estes tumores são constituídos por uma população celular heterogénea, sendo classificados imunofenotipicamente como linfomas do tipo B ricos em células T. Histologicamente também é comum encontrar células gigantes ou multinucleadas denominadas “Reed–Sternberg-like cells”. Não foi descrita nenhuma associação com o FIV e FeLV e, estes animais, geralmente, para além de linfadenopatia, não têm grandes manifestações sintomáticas, levando a concluir que este tipo de linfoma tem uma evolução mais indolente quando comparado com o linfoma nodal normal (Day et al. 1999).

Relativamente ao tratamento, após extirpação cirúrgica dos tumores é comum obter tempos de remissão até um ano, podendo ser acrescido com radioterapia ou quimioterapia adjuvante, com clorambucilo e prednisolona. Contudo, não existem estudos suficientes de modo a comprovar a eficácia destes métodos (Vail et al. 2020).

3. Lomustina

3.1. Farmacocinética

A lomustina ou 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosureia (CCNU) é um agente alquilante monofuncional da classe das nitrosureias (Dutelle et al. 2012). Estruturalmente consiste numa ureia com um dos nitrogénios substituído por um grupo 2-cloroetil e por um grupo nitroso, e outro nitrogénio substituído por um grupo ciclohexil (Weiss and Issell 1982).

A lomustina é lipossolúvel e entra no interior das células por difusão passiva (Vail et al. 2020). Em ambiente aquoso e pH fisiológico, a lomustina decompõe-se espontaneamente num centro reativo capaz de alquilar ADN e de criar *cross-links* de ADN-ADN e ADN-proteína (Colvin et al. 1976; Vail et al. 2020). Para além da lipossolubilidade, o seu baixo peso molecular e a sua resistência à ionização, quando sujeita a pH fisiológico, permitem uma rápida distribuição pelas membranas e tecidos biológicos e tornam a lomustina num dos poucos agentes antineoplásicos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (Rassnick et al. 2001; Dutelle et al. 2012).

A lomustina sofre uma extensa metabolização hepática, predominantemente através do sistema citocromo P450 e da hidroxilação do grupo ciclohexil, com formação de metabolitos com atividade alquilante e que desempenham um papel importante na atividade citotóxica deste fármaco (Wheeler et al. 1977). Este rápido processo metabólico é responsável

pela ausência súbita de lomustina e pelo rápido aparecimento de metabolitos (Vail et al. 2020). Num estudo sobre a farmacocinética da lomustina no Homem, detetou-se, no plasma, apenas dois metabolitos monohidroxilados em concentrações elevadas - trans-4-hidroxi CCNU e cis-4-hidroxi CCNU, não tendo sido detetado a lomustina, devido à sua rápida metabolização na primeira passagem pelo fígado. As concentrações plasmáticas máximas foram detetadas após 2 a 4 horas da administração e o tempo de semivida variou entre 1,3 e 2,9 horas. Estes resultados sugerem que os metabolitos monohidroxilados, gerados pela metabolização hepática, são os principais responsáveis pela atividade anti tumoral da lomustina (Lee et al. 1985).

3.2. Farmacodinâmica

A lomustina atua ao inibir o ciclo celular na fase S e G2-M. A sua ação antineoplásica envolve principalmente a inibição da replicação do ADN, da transcrição do ARN e da fase de tradução da síntese proteica. Para além disso, a lomustina também afeta outros processos celulares como o processamento de ARN mensageiro e a atividade da enzima ADN polimerase (Agarwal et al. 2014). Vários estudos, realizados através da técnica de espectroscopia de infravermelhos com transformadas de Fourier (FTIR), sugerem que a interação da lomustina e dos seus metabolitos com o ADN ocorre através das bases nitrogenadas guanina e citosina, iniciando-se o processo de alquilação com a transferência de um grupo cloroetil para a posição O-6 da base guanina do ADN. Segue-se a ligação ao esqueleto de açúcar-fosfato do ADN, com a formação de ligações cruzadas que provocam a inativação do ADN, com consequente interrupção da sua síntese e, por fim, a morte celular (Rassnick et al. 2001; Agarwal et al. 2014).

3.3. Aplicações clínicas

A lomustina pode ser utilizada em protocolos como fármaco único ou simultaneamente com outros agentes citotóxicos. Nos gatos é, mais frequentemente, utilizada no tratamento de mastocitomas e linfomas, mas o seu uso já foi documentado em casos de fibrossarcomas, mielomas múltiplos, carcinomas hepatocelulares e carcinomas de células escamosas (Rau and Burgess 2017).

O uso de lomustina em protocolos de fármaco único já foi descrito, em casos de linfoma felino, tanto como tratamento primário como de resgate. No entanto, a utilização de lomustina em simultâneo com outros fármacos pode trazer vantagens como a limitação de efeitos adversos, tais como a mielossupressão prolongada e o efeito cumulativo após sucessivas

administrações de lomustina, que acabam por levar ao atraso do tratamento e a um risco acrescido de recidiva (Vail et al. 2020).

Os protocolos compostos por fármacos com diferentes mecanismos de ação aumentam a probabilidade de resposta ao tratamento e minimizam o desenvolvimento de resistência aos agentes antineoplásicos (Smallwood et al. 2021). Nos gatos FeLV positivos também já foi documentado o uso do protocolo LOPH (Lomustina, Vincristina, Prednisolona e Doxorubicina) no tratamento de linfomas multicêntricos e mediastínicos de grau elevado, sendo bem tolerado por estes animais e demonstrando resultados positivos, com tempos médios de sobrevivência superiores aos de outros protocolos administrados a animais com condições semelhantes (Horta et al. 2021).

3.4. Posologia

Nos gatos a dose deste quimioterápico varia entre 50-60 mg/m², a cada 4 a 6 semanas. No entanto, existem estudos que sugerem que os gatos são uma espécie pouco sensível a alterações na dose de lomustina, documentando a administração de 10mg, independentemente da massa corporal do gato, sendo bem toleradas pelos animais e apresentando resultados positivos (Fan et al. 2002).

3.5. Efeitos adversos

O principal efeito adverso da lomustina é a mielossupressão com leucopénia associada a neutropenia aguda, seguida de trombocitopenia, as quais são, potencialmente, irreversíveis. Nos gatos, o nadir de neutrófilos, isto é, o período em que o nível de neutrófilos atinge o seu valor mais baixo, pode ocorrer entre uma a quatro semanas após a administração da lomustina (Vail et al. 2020).

Também já foi descrito a fibrose pulmonar como um efeito adverso da lomustina em gatos (Skorupski et al. 2008).

A administração reiterada de lomustina, principalmente em cães, pode também originar uma elevação da concentração das enzimas hepáticas com possíveis repercussões ao nível da função hepática que podem obrigar à suspensão temporária ou permanente do tratamento (Vail et al. 2020). Nestes casos, a administração de suplementos antioxidantes que aumentem os níveis de glutathione, reduz os valores séricos de Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), fosfatase alcalina e bilirrubina, reduzindo assim a probabilidade do tratamento ter de ser interrompido (Skorupski et al. 2011).

Parte II - Avaliação retrospectiva do tratamento com lomustina em gatos com linfoma

1. Introdução

A crescente prevalência de linfomas em gatos constitui, atualmente, um desafio significativo na prática da medicina veterinária (Vail et al. 2020). O aumento evidente na incidência de linfomas gastrointestinais tem sido uma característica marcante desta tendência, destacando-se como uma das manifestações mais comuns desta neoplasia em felinos (Meichner et al. 2012). Um fenômeno notável é a transformação no perfil dos casos, que nas décadas de 1960 a 1980 estava fortemente associada a gatos FeLV positivos. No entanto, graças à introdução de testes de diagnóstico precisos e à implementação de estratégias de vacinação profilática, essa associação foi substancialmente reduzida, atingindo mais recentemente cerca de 15% (Beatty 2012).

Os linfomas assumem um papel preponderante nas estatísticas de tumores em gatos, representando aproximadamente um terço do total dos casos nesta espécie (Vail et al. 2020). Diante deste cenário, torna-se imperativo investigar novos protocolos de quimioterapia, visando a melhoria dos métodos de tratamento para esta doença complexa.

A lomustina, conhecida pela sua versatilidade terapêutica, emerge como uma intervenção de destaque. Demonstrando eficácia no tratamento de mastocitomas e linfomas em gatos, o seu uso tem vindo a ganhar popularidade, motivado, em parte, pelo seu custo reduzido e facilidade de administração (Rau and Burgess 2017). No entanto, é imperativo considerar a mielossupressão prolongada e cumulativa associada ao seu uso, o que pode resultar em atrasos no tratamento e aumentar o risco de recidiva (Vail et al. 2020). Assim, a continuação do estudo da lomustina é de extrema importância, visando possíveis melhorias nos protocolos terapêuticos atualmente em vigor.

2. Objetivo

Este estudo teve 3 objetivos:

- 1) Avaliar a eficácia da lomustina como tratamento do linfoma felino (primário e de resgate).
- 2) Avaliar possíveis fatores que poderiam ter influência no desfecho do tratamento.
- 3) Avaliar a toxicidade e possíveis efeitos adversos consequentes do tratamento com lomustina em gatos.

3. Material e métodos

O estudo retrospectivo foi conduzido através da análise de dados de animais, obtidos a partir das fichas clínicas do Hospital Veterinário de Berna, com consentimento do responsável clínico. Estes casos foram acompanhados no hospital entre junho de 2020 e julho de 2022.

3.1. Critérios de inclusão

No estudo foram incluídos os gatos que cumpriam os seguintes critérios:

- a) Diagnosticados com qualquer tipo de linfoma.
- b) Submetidos a quimioterapia com lomustina, tanto como tratamento primário como de resgate.
- c) Sujeitos a pelo menos uma administração de lomustina.
- d) Com a existência de dados de seguimento pelo menos uma semana após a administração da lomustina.

3.2. Critérios de exclusão

Não foram incluídos gatos que receberam lomustina como parte de um protocolo de tratamento combinado com outros agentes quimioterápicos, dada a impossibilidade de separar os efeitos específicos da lomustina.

3.3. Caracterização da amostra

Para cada caso foram recolhidas informações referentes à idade, sexo, raça, estado em relação ao FIV e FeLV, localização anatómica do linfoma, dimensão dos linfócitos, imunofenótipo, tipo de tratamento (primário ou de resgate), número de protocolos de quimioterapia anteriores, número de fármacos quimioterápicos a que o animal foi previamente submetido, peso ao início do tratamento, protocolo de lomustina instituído, número de doses de lomustina administradas e “*progression free interval*” (PFI). Também, foram recolhidas informações referentes a alterações das concentrações de ALT, de creatinina, do hemograma e ainda sobre a presença de outras reações adversas.

Com o objetivo de facilitar a análise estatística dos dados recolhidos e avaliar a influência dos mesmos na eficácia do tratamento com lomustina, procedeu-se à divisão dos animais em grupos de tratamento para cada uma das seguintes variáveis:

1. Idade:
 - Grupo 1 – Gatos com mais de 10 anos
 - Grupo 2 – Gatos com 10 ou menos anos

2. Sexo:
 - Grupo 1 – Gatos machos
 - Grupo 2 – Gatos fêmeas
3. Peso ao início do tratamento:
 - Grupo 1 – Gatos com 4 ou mais quilogramas
 - Grupo 2 – Gatos com menos de 4 quilogramas
4. Localização anatômica do linfoma:
 - Grupo 1 – Gatos com linfoma gastrointestinal
 - Grupo 2 – Gatos com linfoma não gastrointestinal
5. Dimensão dos linfócitos:
 - Grupo 1 – Gatos com linfoma de células pequenas e intermédias
 - Grupo 2 – Gatos com linfoma de células grandes
6. Tipo de tratamento:
 - Grupo 1 – Gatos sujeitos a tratamento primário (a primeira quimioterapia à qual os animais foram submetidos)
 - Grupo 2 – Gatos sujeitos a tratamento de resgate (utilizado quando o tratamento primário não produz o efeito desejado ou quando a doença retorna após o tratamento inicial)
7. Número de protocolos de quimioterapia anteriores:
 - Grupo 1 – Gatos submetidos a 2 ou mais protocolos anteriormente
 - Grupo 2 – Gatos submetidos a menos de 2 protocolos anteriormente
8. Número de fármacos quimioterápicos previamente administrados
 - Grupo 1 – Gatos submetidos a 3 ou mais fármacos anteriormente
 - Grupo 2 – Gatos submetidos a menos de 3 fármacos anteriormente

3.4. Protocolo de lomustina

Neste estudo, foi administrada lomustina, por via oral, na dose de 50-60 mg/m², com intervalos entre administrações de 3 ou 4 semanas. A dose e o intervalo variaram, sendo dependente do peso do animal, da resposta ao tratamento, do desenvolvimento de reações adversas ou até da correta aderência do dono ao protocolo instituído.

3.5. Avaliação da progressão da doença

Devido à impossibilidade de caracterizar a resposta ao tratamento, em todos os casos, através do estado de remissão ou progressão da doença (remissão completa, remissão parcial, doença estável e doença progressiva), a avaliação da progressão da doença foi feita

através da medição do PFI. Assim, o principal dado recolhido de todos os casos em estudo foi esta métrica, que é definida como o tempo, em dias, desde que o animal iniciou o protocolo de lomustina até subsequente progressão da doença que implique alteração do protocolo de quimioterapia ou até mesmo eutanásia. Através do PFI foi avaliada a eficácia do tratamento com lomustina.

Todos os outros dados recolhidos foram analisados para verificar se possuíam influência no decurso do tratamento e consequentemente no prognóstico do animal. Assim, foi realizada uma análise estatística de sobrevivência para avaliar a influência dos seguintes fatores no PFI dos animais em estudo: sexo, idade, peso ao início do tratamento, dimensão dos linfócitos, localização anatómica, tipo de tratamento, número de protocolos de quimioterapia e número de fármacos quimioterápicos previamente administrados.

3.6. Avaliação da toxicidade

Os resultados das análises clínicas e os efeitos adversos, verificados por um médico veterinário, no ato de consulta de controlo ou descritos pelos detentores, foram utilizados para a avaliação da potencial toxicidade resultante do tratamento com lomustina.

Foi realizada uma recolha dos dados presentes nas fichas clínicas de todos os animais incluídos no estudo e de análises sanguíneas dos mesmos. Para a avaliação da toxicidade hepática e renal foram recolhidos dados sobre os valores séricos de ALT, creatinina e ureia, enquanto que para a avaliação da toxicidade hematopoiética foi realizado o registo de alterações do hematócrito, do nº de plaquetas e nº absoluto de neutrófilos.

Ainda foi registado qualquer outra reação adversa que o animal apresentasse em consulta ou descrito pelos donos, que variou de sinais mais gerais como diarreia e vômito a sinais mais específicos como enfisema subcutâneo e dispneia.

As caracterizações dos efeitos adversos apresentados pelos animais basearam-se nos critérios descritos pelo *Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats* (LeBlanc et al. 2021). Este sistema caracteriza os diferentes efeitos adversos em graus (de 1 a 5), de acordo com a sua gravidade (tabela 1).

Tabela 1 - Descrição da gravidade dos diferentes graus caracterizadores dos efeitos adversos.

Grau 1	Leve; assintomático ou sintomas leves; intervenção não indicada.
Grau 2	Moderado; apenas intervenção não invasiva indicada; limitação moderada das atividades diárias.
Grau 3	Grave ou clinicamente significativo, mas sem implicar risco de vida; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicada; limitação significativa das atividades diárias.
Grau 4	Risco de vida; intervenção de emergência indicada.
Grau 5	Morte (por eutanásia ou morte natural).

Fonte: LeBlanc et al. 2021

Para atribuição dos graus descritos acima, foram definidos, pelo VCOG-CTCAE v2, valores de referência para cada parâmetro registado (tabela 2).

Tabela 2 - Valores de referência para a caracterização, em graus, dos efeitos adversos em gatos.

Graus	1	2	3	4	5
Hematócrito	25 – 26 %	20 – 25 %	15 – 20 %	< 15 %	Morte
Plaquetas	100 000/ μ L	50 000 – 99 000/ μ L	25 000 – 49 000/ μ L	< 25 000	Morte
Neutrófilos	1500 – 3120/ μ L	1000 – 1499/ μ L	500 – 999/ μ L	< 500/ μ L	Morte
ALT	84 – 105 IU/L	105 – 126 IU/L	126 – 168 IU/L	> 168 IU/L	-
BUN	32,8 – 49,2 mg/dL	49,2 – 65,6 mg/dL	65,6 – 98,4 mg/dL	> 98,4 mg/dL	-
Creatinina	1,8 – 2,7 mg/dL	2,7 – 3,6 mg/dL	3,6 – 5,4 mg/dL	> 5,4 mg/dL	-

Fonte: LeBlanc et al. 2021

3.7. Análise estatística

Todos os dados foram recolhidos e organizados numa tabela no software Excel para posterior análise.

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas dos dados recolhidos sobre os efeitos adversos observados durante o tratamento com lomustina. Utilizando o software Excel, foram calculadas as frequências absolutas e relativas de cada efeito adverso, e ainda calculadas medidas de centralidade e dispersão, permitindo uma caracterização geral dos efeitos adversos associados ao tratamento.

Para investigar a relação entre as várias variáveis recolhidas e o PFI, foi utilizado o software de programação estatística R. Utilizando técnicas de análise de sobrevivência, foram aplicados diversos métodos estatísticos, abaixo descritos:

- a) O teste de Log-Rank, foi realizado para comparar as curvas de sobrevivência entre os grupos de tratamento com lomustina, permitindo verificar se existiam

diferenças estatisticamente significativas nos tempos de progressão da doença entre os grupos.

- b) As curvas de Kaplan-Meier, foram utilizadas com o intuito de representar graficamente a probabilidade de sobrevivência livre de progressão de doença ao longo do tempo para cada grupo de tratamento.
- c) A análise de regressão de Cox proporcional, foi realizada para avaliar o efeito de vários fatores sobre o risco de progressão da doença.

Os casos em que não foi possível recolher informação sobre o desfecho do tratamento foram censurados para a análise estatística.

Foi considerado um intervalo de confiança de 90%, implicando um valor p inferior a 0,1 para as análises estatísticas serem consideradas significativas.

4. Resultados e discussão

4.1. Caracterização da amostra quanto ao sexo, idade ao diagnóstico, raça e estado de FIV e FeLV

Considerando os critérios de inclusão e de exclusão previamente descritos, foram recolhidos dados sobre 28 gatos.

As características da amostra relativamente ao sexo, idade ao diagnóstico, raça e estado de FIV e FeLV são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização da amostra relativamente ao sexo, idade ao diagnóstico, raça e estado de FIV e FeLV.

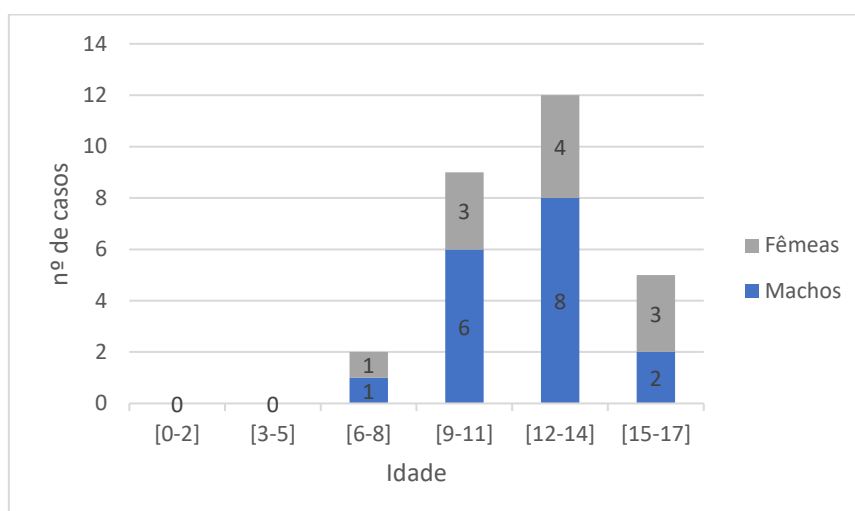
Animal	Sexo	Idade	Raça	FIV	FeLV
1	M	15	EC	N	N
2	M	13	EC	N	N
3	F	10	EC	N	N
4	M	13	EC	N	N
5	M	9	EC	N	N
6	M	14	EC	N	N
7	F	13	EC	N	N
8	F	13	EC	N	N
9	M	9	EC	N	N
10	F	15	BSH	N	N
11	M	12	EC	N	N
12	M	13	EC	N	N
13	F	9	EC	N	N
14	F	10	EC	N	N
15	F	13	EC	N	N
16	M	11	EC	N	N
17	M	12	BdN	N	N
18	M	12	EC	N	N
19	M	6	EC	N	N
20	F	7	EC	N	N
21	F	12	EC	N	N
22	M	15	EC	N	N
23	M	12	Birmanês	N	N
24	F	16	EC	N	N
25	M	11	BdN	N	N
26	F	15	EC	N	N
27	M	9	EC	N	P
28	M	11	EC	N	N

Legenda: M (macho); F (fêmea); EC (Europeu comum); BdN (Bosques da Noruega); BSH (Gato de pelo curto Inglês / British Shorthair); FIV (vírus da imunodeficiência felina); FeLV (vírus da leucemia felina)
Notas: A idade está descrita em anos

Dos 28 gatos incluídos no estudo, 11 pertenciam ao sexo feminino (39%), e os restantes 17 animais ao sexo masculino (61%) (gráfico 1).

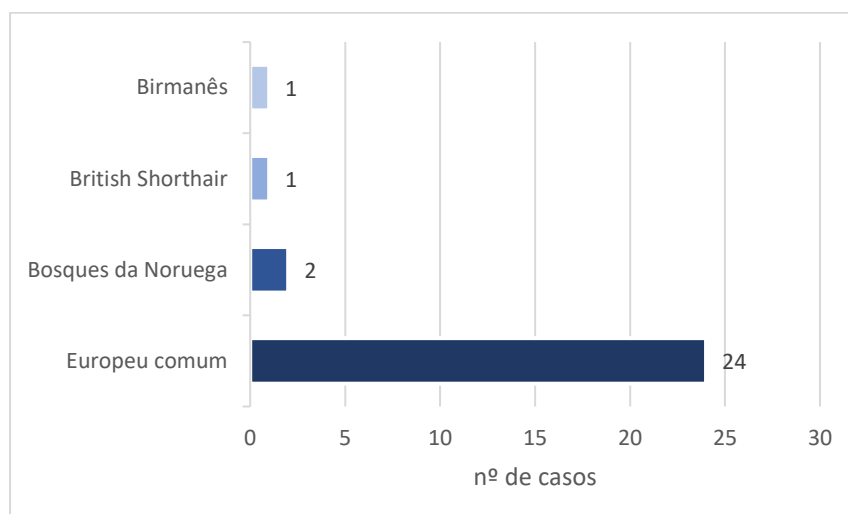
A idade ao diagnóstico dos 28 animais incluídos no estudo variou entre os 6 e os 16 anos de idade, com uma média de 11,8 anos, uma moda de 13 anos, uma mediana de 12 anos e um desvio padrão de 2,45.

Gráfico 1 - Distribuição do sexo por intervalos de idades



Dos 28 gatos estudados, 86% (24/28) eram Europeus comuns. Dos restantes 14%, 2 eram da raça Bosques da Noruega, 1 era um gato de pelo curto Inglês (British Shorthair), e 1 era um gato Birmanês (gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição das raças dos animais estudados



Estes resultados vão ao encontro da literatura existente, que afirma que os gatos mais afetados com linfoma são os do sexo masculino, domésticos de pelo curto e geriátricos (idade entre os 10 e os 13 anos) (Couto 2001; Louwerens et al. 2005).

100% dos animais incluídos no estudo encontravam-se negativos em relação ao FIV. Já em relação ao FeLV, apenas 1 gato (dos 28 incluídos no estudo) era positivo. Este gato (animal número 27), era um macho, de 9 anos, europeu comum, com um linfoma mediastínico

de células B. Este resultado está em concordância com a literatura, que indica que o FeLV, anteriormente responsável por mais de dois terços de todos os casos de linfoma em gatos, mais recentemente representa uma proporção mínima dos casos (Meichner et al. 2012; Beatty 2014). A literatura associa o FeLV a linfomas de células T em gatos mais novos (Vail et al. 2020), o que não se verifica neste gato.

4.2. Caracterização da amostra quanto ao linfoma

Em relação à localização anatômica dos 28 casos de linfoma felino incluídos no estudo, 19 eram gastrointestinais (68%), 6 mediastínicos (21%), 1 epiteliotrópico (4%), 1 gastrointestinal / mediastínico (4%), e 1 gastrointestinal / renal / ocular (4%). Estes resultados são consistentes com a literatura existente, que descrevem o linfoma gastrointestinal como a forma mais prevalente em gatos. (Louwerens et al. 2005).

No que diz respeito ao imunofenótipo, apenas foi possível recolher informação referente a 8 dos 28 casos incluídos no estudo. Destes 8 casos, 3 eram de linfomas de células B, e os restantes 5 de células T.

Relativamente à dimensão celular dos linfomas, apenas foi possível recolher informação referente a 19 dos 28 gatos estudados. Dos 19 casos apurados, 12 eram de linfomas de células grandes, 3 de linfomas de células intermédias e 4 de linfomas de células pequenas.

Dos 15 casos diagnosticados como linfoma gastrointestinal, em que foi possível recolher informação sobre a dimensão dos linfócitos, 9 eram linfomas de células grandes (60%), 3 de células intermédias (20%) e 3 de células pequenas (20%). Esta distribuição não coincide com os estudos de Vail et al. (2020), que afirmam que o linfoma de células pequenas representa 50 a 80% de todos os casos de linfoma gastrointestinal, e os de células intermédias e grandes apenas 20%.

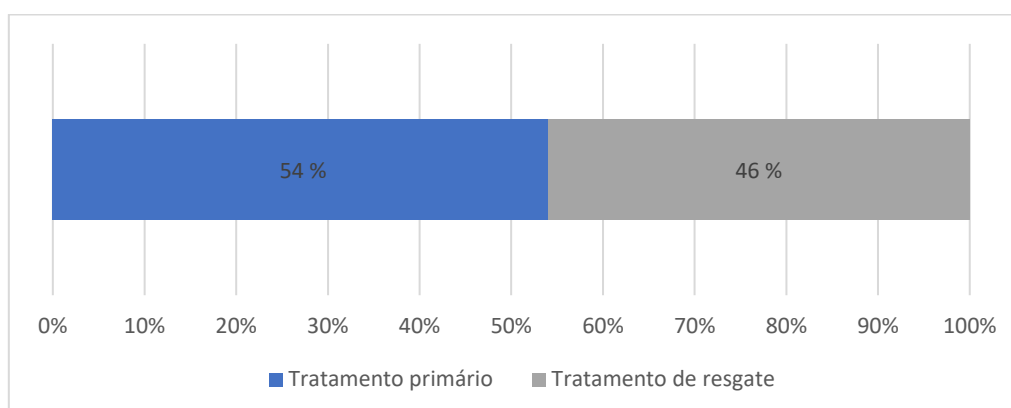
Os dois casos de linfoma mediastínico, em que foi possível recolher informação sobre a dimensão celular, eram constituídos por células grandes.

O caso de linfoma gastrointestinal e mediastínico era constituído por células grandes, e o caso de linfoma gastrointestinal, renal e ocular por células pequenas.

4.3. Caracterização da amostra quanto ao tratamento

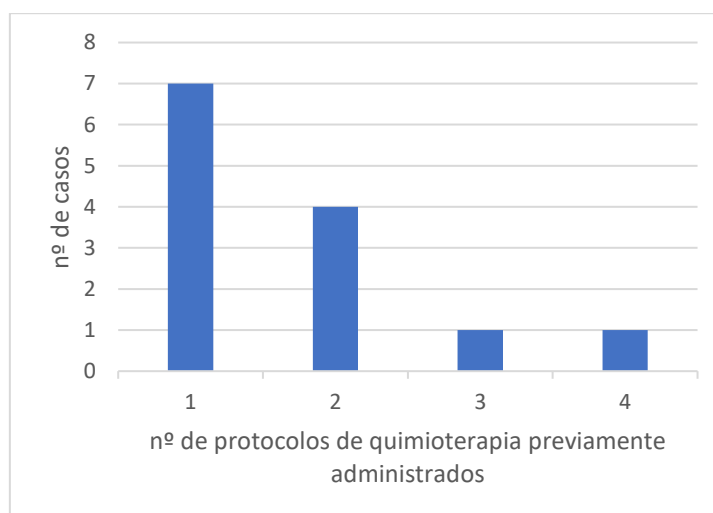
No que diz respeito ao tratamento com lomustina, dos 28 gatos incluídos no estudo, 15 foram submetidos a tratamento primário e 13 a tratamento de resgate (gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição percentual do tipo de tratamento



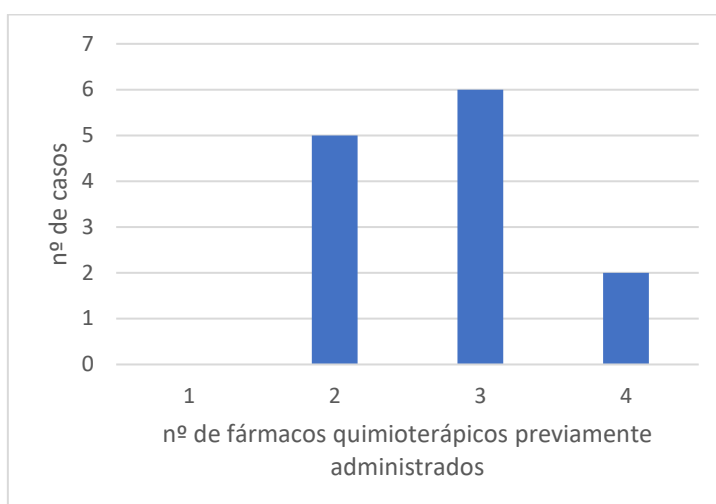
Dentro dos 13 casos de tratamento de resgate, o número de protocolos de quimioterapia a que os animais tinham sido previamente sujeitos variou entre 1 e 4, com uma média de 1.7, uma moda de 1, uma mediana de 1, e um desvio padrão de 0.9 (gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição do número de protocolos de quimioterapia previamente administrados



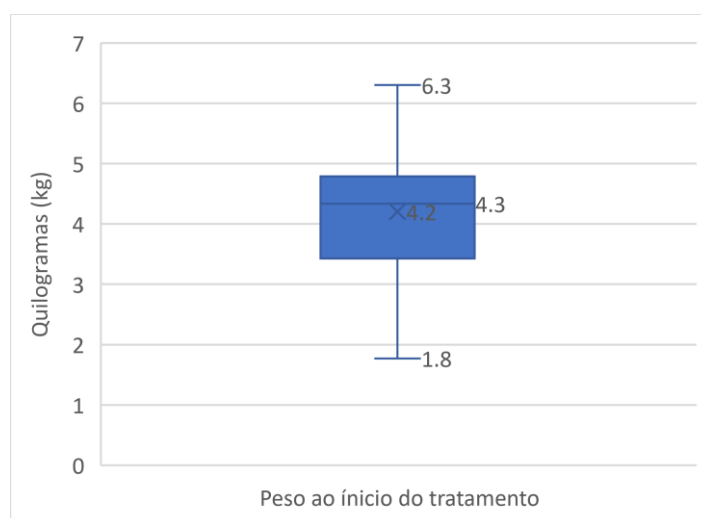
Relativamente ao número de fármacos quimioterápicos a que estes animais foram sujeitos anteriormente, o número variou entre 2 e 4, com uma média de 2.8, uma moda de 3, uma mediana de 3, e um desvio padrão de 0.7 (gráfico 5).

Gráfico 5 - Distribuição do número de fármacos quimioterápicos previamente administrados



Em relação ao peso ao início do tratamento, o gato com menos peso tinha 1.77 kg antes de iniciar o tratamento e o gato com mais peso tinha 6.3 kg. A média foi de 4.2 kg, a moda de 4.4 kg, a mediana de 4.3 kg, e o desvio padrão de 1.09 (gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição do peso ao início do tratamento



4.4. Caracterização da amostra quanto aos efeitos adversos

Durante o tratamento com lomustina dos gatos incluídos no estudo, foram registadas 54 ocorrências de efeitos adversos, em 23 animais. Assim, 82% (23/28) dos gatos demonstrou algum tipo de efeito adverso durante o curso da quimioterapia.

Os efeitos adversos foram divididos entre toxicidade gastrointestinal (registro de sinais gastrointestinais como vômitos, diarreia e náuseas), toxicidade hepática (alterações dos níveis séricos de ALT), toxicidade renal (alterações dos níveis séricos de creatinina e ureia) e toxicidade hematopoiética (alterações dos parâmetros de hematócrito, neutrófilos ou plaquetas). Os dados registados estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas dos efeitos adversos à quimioterapia com lomustina.

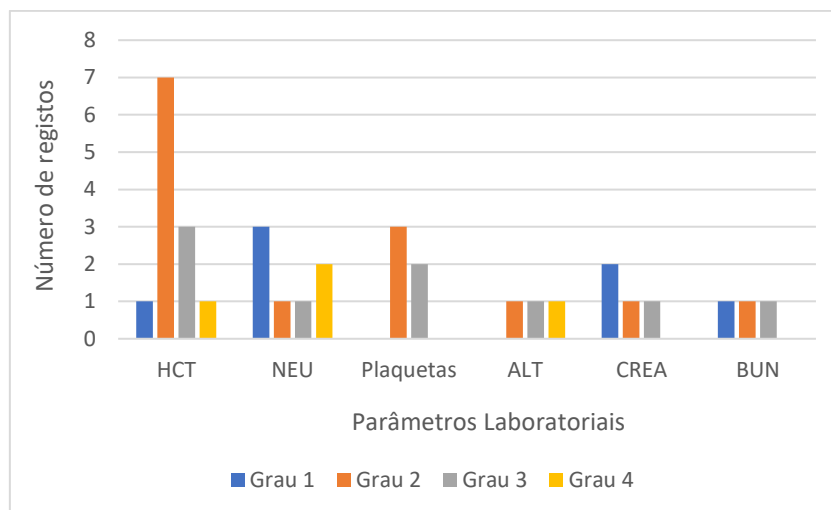
Efeitos Adversos	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa (%)
Toxicidade Gastrointestinal	20	37%
Toxicidade Renal	7	13%
Toxicidade Hepática	3	6%
Toxicidade Hematopoiética	24	44%
Total	54	100%

A maioria das ocorrências de efeitos adversos correspondeu a toxicidade hematopoiética (44%), seguido de toxicidade gastrointestinal (37%), toxicidade renal (13%), e por fim toxicidade hepática (6%). Estes resultados estão em consonância com os efeitos adversos relatados na literatura existente, que descrevem a toxicidade hematopoiética, incluindo a mielosupressão (nomeadamente da linha granulocítica), como uma das principais preocupações durante o tratamento com lomustina em gatos (Vail et al. 2020).

A toxicidade gastrointestinal, como náuseas, vômito e diarreia, também é frequentemente descrita como efeito adverso da administração de lomustina (Dutelle et al. 2012). Embora os sinais de toxicidade gastrointestinal tenham sido observados após a administração de lomustina, é importante considerar que esses sintomas podem ser atribuídos ao próprio linfoma e não necessariamente a um efeito adverso da lomustina. Portanto, é possível que a incidência desses sinais esteja sobrestimada devido à causa subjacente da doença.

Em relação aos efeitos adversos registados como alterações de análises laboratoriais, a sua gravidade foi classificada em graus (1-5), segundo o VCOG-CTCAE. No gráfico 7 encontra-se a distribuição dos graus de gravidade por parâmetro laboratorial registado.

Gráfico 7 - Distribuição da classificação dos efeitos adversos quanto à sua gravidade, segundo o VCOG-CTCAE.



As alterações de análises laboratoriais, responsáveis por 34 ocorrências de efeitos adversos, foram na sua maioria de grau 2 de gravidade (41%; 14/34), seguindo-se o grau 3 (26%; 9/34), o grau 1 (21%; 7/34), e por fim o grau 4 (12%; 4/34). Nenhum animal teve efeitos adversos de grau 5.

Relativamente a alterações no hematócrito, a gravidade foi maioritariamente de grau 2 (7/12; 58%), seguindo-se o grau 3 (3/12; 25%), e o grau 1 (1/12; 8%) e 4 (1/12; 8%). Nas alterações do número total de neutrófilos, o nível de gravidade mais registado foi o grau 1 (3/7; 43%), seguindo-se o grau 4 (2/7; 29%), e o grau 2 (1/7; 14%) e 3 (1/7; 14%). Relativamente ao número total de plaquetas, apenas foram relatados o grau de gravidade 2 (3/5; 60%) e o grau 3 (2/5; 40%).

Neste estudo as taxas de incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 e de trombocitopenia de grau 3 ou 4 foram de 10.7% e 7.1%, respetivamente. Estes valores, embora superiores aos encontrados na literatura existente (Fan et al. 2002), podem ser considerados como taxas de incidência baixas devido à dimensão reduzida da amostra em estudo. A baixa ocorrência de efeitos adversos hematológicos, de graus 3 e 4, observada neste estudo, indica que as doses de lomustina utilizadas nos 28 animais são inferiores à dose máxima tolerada em gatos. Tal facto, sugere que a terapia com lomustina foi bem tolerada pelos animais do estudo e reforça a segurança do uso dessa substância em doses adequadas.

Em relação às alterações das concentrações de ALT, apenas foram descritos três episódios: um de grau 2 (1/3; 33%), um de grau 3 (1/3; 33%) e um de grau 4 (1/3; 33%). Já Rassnick (2011) descreveu que não obteve qualquer aumento das enzimas hepáticas com a

administração de lomustina nas doses de 50-60 mg/m² a cada 6 semanas. No presente estudo, a taxa de incidência de hepatotoxicidade foi de 10.7%, um valor inferior aos 20.6% descritos por Musser et al (2012). Embora não seja claro se estas alterações se devem a efeitos adversos da lomustina ou a progressão da doença primária, estes resultados corroboram com a literatura existente e sugerem que os gatos podem não ser suscetíveis, ou raramente desenvolvem, hepatopatias clinicamente significativas induzidas pela toma de lomustina, mesmo após doses cumulativas elevadas.

Nas alterações relativamente às concentrações de creatinina, o grau de gravidade registado com mais frequência foi o grau 1 (2/4; 50%), seguindo-se o grau 2 (1/4; 25%) e o grau 3 (1/4; 25%). Finalmente, referente às alterações dos níveis séricos de ureia, foram reportados três episódios, um de grau 1 (1/3; 33%), um de grau 2 (1/3; 33%) e um de grau 3 (1/3; 33%). O aumento de grau 3 dos níveis de ureia e creatinina ocorreram no mesmo animal, um gato macho, de 11 anos, com linfoma gastrointestinal, renal e ocular. Não foi, por isso, considerado um efeito adverso da toma de lomustina, mas sim uma azotemia consequente da progressão da doença primária (linfoma renal). Assim, apenas foram registados graus 1 e 2 de toxicidade renal, num total de 5 animais (17.9%; 5/28). Estes resultados são significativos quando comparados com a literatura existente, que não descreve toxicidade renal em gatos associada a lomustina, embora ainda não existam estudos que avaliem o potencial cumulativo de nefrotoxicidade nesta espécie (Rassnick et al. 2001; Vail et al. 2020).

4.5. Caracterização da amostra quanto ao PFI

O *progression free interval* foi o principal dado recolhido neste estudo. Os PFIs dos 28 gatos variaram entre 3 e 360 dias, com uma média de 78.5 dias, e uma mediana de 42 dias. 26 animais acabaram por morrer naturalmente ou por ser submetidos a eutanásia (26/28; 93%). Dois casos foram censurados para a análise estatística, dado não ter sido possível recolher informação sobre o desfecho do tratamento.

Não foi possível encontrar evidências estatísticas que comprovassem alguma influência dos seguintes fatores no PFI dos animais em estudo: sexo ($p=0.7$), idade ($p=0.7$), peso ao início do tratamento ($p=0.8$), número de protocolos de quimioterapia ($p=0.8$) e número de fármacos quimioterápicos previamente administrados ($p=0.9$)

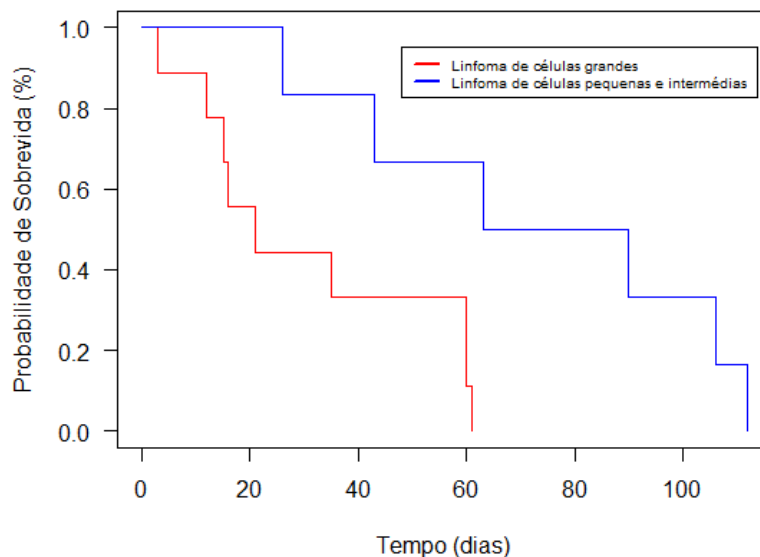
4.5.1. Influência da dimensão dos linfócitos no PFI

Para o estudo da influência da dimensão dos linfócitos no PFI, foram retirados da amostra os 9 casos em que não foi possível recolher informação relativamente à dimensão

celular dos linfócitos. Os 19 casos restantes foram divididos em gatos com linfomas de células grandes (n=12) e em gatos com linfomas de células pequenas e intermédias (n=7).

Não foi possível obter evidência estatística ($p=0.8$) da influência da dimensão dos linfócitos no PFI de toda a amostra incluída no estudo (n=19) devido a três casos de linfomas de células grandes que apresentaram PFIs elevados (138, 252 e 360 dias). Após estabelecer um intervalo de valores aceitável para a análise estatística, foram retirados estes três animais da amostra, e foi possível comprovar estatisticamente a influência da dimensão dos linfócitos no PFI, como se pode observar nas curvas de Kaplan-Meier (gráfico 8). A nova amostra ficou, então, composta por 16 animais, incluindo 9 gatos com linfoma de células grandes e 7 gatos com linfoma de células pequenas e intermédias.

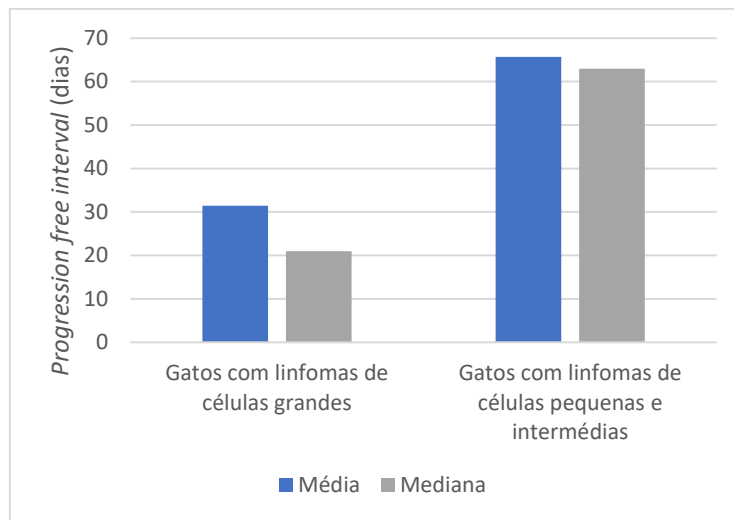
Gráfico 8 - Curvas de Kaplan-Meier para os casos de linfomas de células grandes e para os casos de linfomas de células pequenas e intermédias.



Assim, os animais com linfomas de células pequenas e intermédias apresentam probabilidades de sobrevivência maiores, comparativamente aos animais com linfomas de células grandes ($p=0.008$). Os casos de linfomas de células grandes apresentaram uma probabilidade 6.526 vezes maior de progressão de doença em comparação com os casos de linfomas de células pequenas e intermédias.

Os nove gatos com linfomas de células grandes apresentaram uma média de PFI de 31.4 dias e uma mediana de 21 dias, enquanto que os restantes sete gatos com linfomas de células pequenas e intermédias apresentaram uma média de PFI de 65.7 dias e uma mediana de 63 dias (gráfico 9).

Gráfico 9 - Distribuição das médias e medianas de PFI por tipo de dimensão de linfócitos



Estes resultados coincidem com a literatura existente. Dutelle et al. (2012) descreveram que os gatos com linfoma de células grandes apresentavam uma probabilidade 9.8 vezes maior de progressão de doença quando comparados com gatos com linfoma de células pequenas e intermédias.

Diversas publicações relatam que linfomas de baixo grau, compostos por linfócitos de pequenas dimensões, estão associados a melhores taxas de resposta ao tratamento, a maiores períodos de remissão e a maiores tempos de sobrevivência quando comparados com linfomas de células grandes (Fondacaro et al., 1999; Kiselow et al., 2008).

Um estudo realizado por Fondacaro et al. (1999) observou uma resposta mais favorável ao tratamento e uma maior sobrevida nos gatos com linfoma de células pequenas em comparação com aqueles com linfoma de células grandes. Da mesma forma, Kiselow et al. (2008) relataram resultados semelhantes, destacando a maior taxa de resposta ao tratamento e a menor probabilidade de recidiva nos casos de linfomas de células pequenas.

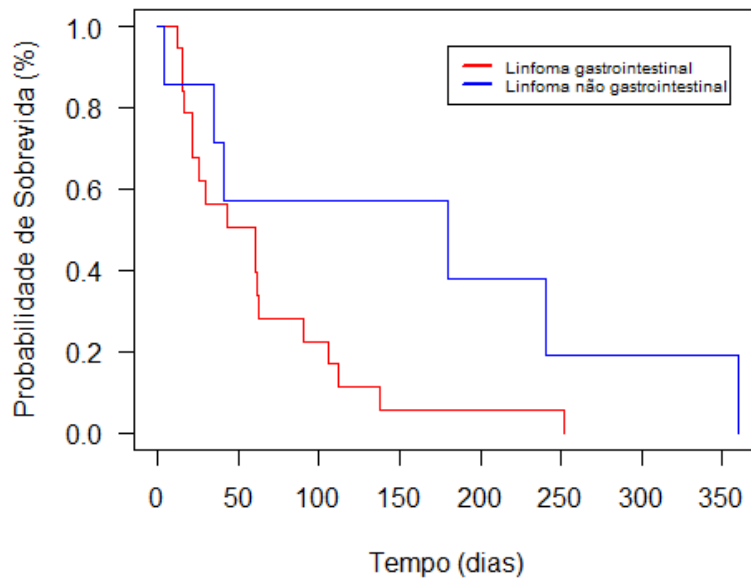
Este estudo fortalece a evidência de que gatos com linfoma de células pequenas apresentam uma resposta mais favorável ao tratamento com quimioterapia, particularmente com lomustina, e também uma progressão de doença mais lenta em comparação com gatos com linfoma de células grandes.

4.5.2. Influência da localização anatômica no PFI

Para o estudo da influência da localização anatômica do linfoma no PFI, foram retirados da amostra os 2 animais com linfoma em mais do que uma localização anatômica. Os 26 casos restantes foram divididos em gatos com linfoma gastrointestinal (n=19) e gatos

com linfoma não gastrointestinal (n=7). Estatisticamente, foi possível comprovar a influência da localização anatômica dos linfomas no PFI, como se pode ver nas curvas de Kaplan-Meier (gráfico 10).

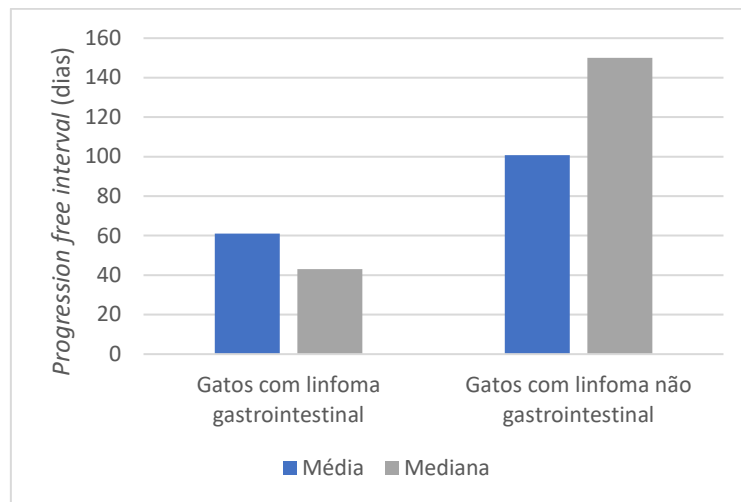
Gráfico 10 - Curvas de Kaplan-Meier para os casos de linfomas gastrointestinais e para os casos de linfomas não gastrointestinais.



As curvas de Kaplan-Meier mostram que os animais com linfomas não gastrointestinais apresentam probabilidades de sobrevivência maiores, comparativamente aos animais com linfomas gastrointestinais ($p=0.07$). Os casos de linfomas gastrointestinais apresentam uma probabilidade 2.548 vezes maior de progressão de doença em comparação com os casos de linfomas não gastrointestinais.

Os 19 gatos com linfoma gastrointestinal apresentaram uma média de PFI de 61.1 dias e uma mediana de 43 dias, enquanto que os restantes sete gatos com linfomas não gastrointestinais apresentaram uma média de 100.8 dias e uma mediana de 150 dias (gráfico 11).

Gráfico 11 - Distribuição das médias e medianas de PFI por localização dos linfomas



Estes resultados contrariam aqueles obtidos por Dutelle et al. (2012), que descreveram que gatos com linfoma não gastrointestinal apresentavam probabilidades 4.7 vezes maiores de progressão de doença comparados com gatos com linfoma gastrointestinal. Também referiram uma mediana de PFI de linfomas gastrointestinais de 180 dias, comparada com a de linfomas não gastrointestinais de 25.5 dias.

No presente estudo, 6 dos 7 casos de linfoma não gastrointestinal eram linfomas mediastínicos. Esta contradição com a literatura existente pode ser devido à reduzida amostra em estudo, ou uma indicação da eficácia da lomustina no tratamento do linfoma mediastínico, como já foi descrito noutros estudos. Horta et al. (2021) criou um protocolo de quimioterapia chamado LOPH (Lomustina, vincristina, prednisolona e doxorrubicina), utilizado para o tratamento de linfomas multicêntricos e mediastínicos de alto grau e demonstrou que este protocolo tinha resultados assertórios. Apesar de incluir outros fármacos citotóxicos, inclui a lomustina, o que pode indicar uma eficácia positiva deste fármaco no tratamento de linfomas mediastínicos.

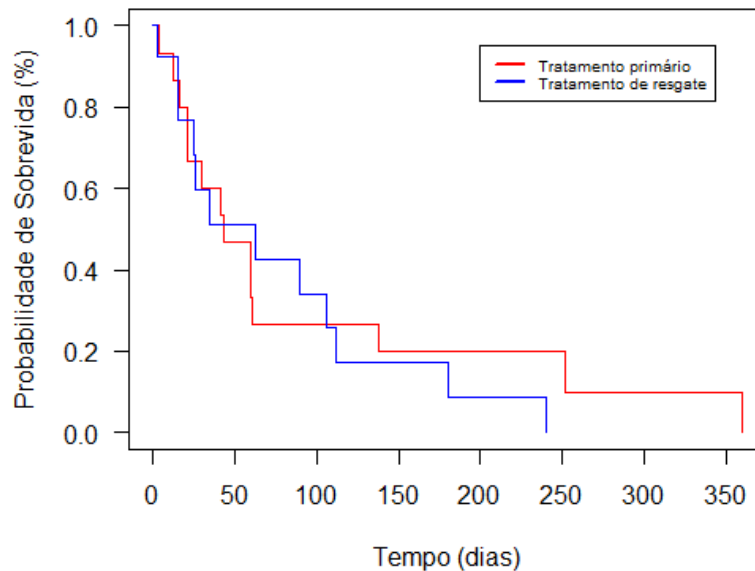
4.5.3. Influência do tipo de tratamento no PFI

Para o estudo da influência do tipo de tratamento no PFI, a amostra em estudo (n=28) foi dividida em gatos sujeitos a tratamento primário com lomustina (n=15) e em gatos sujeitos a tratamento de resgate com lomustina (n=13).

Não foi possível obter evidência estatística da influência do tipo de tratamento no PFI de toda a amostra (p=0.7), mas foi possível constatar que os animais com tempos de PFI

maiores foram os submetidos a tratamento primário com lomustina, como se pode observar nas curvas de Kaplan-Meier obtidas (gráfico 12).

Gráfico 12 - Curvas de Kaplan-Meier para os casos sujeitos a tratamento primário e a tratamento de resgate com lomustina.



A partir dos 106 dias de PFI, os animais sujeitos a tratamento de resgate apresentaram uma probabilidade 5.755 vezes maior de progressão de doença em comparação com os animais sujeitos a tratamento primário ($p=0.08$).

Estes resultados são compatíveis com a literatura existente, que descreve que quanto maior for a quantidade de protocolos de quimioterapia e fármacos citotóxicos administrados previamente ao início do tratamento com lomustina, maior é a probabilidade de progressão de doença (Dutelle et al. 2012).

A lomustina tem sido descrita tanto como tratamento primário como tratamento de resgate no linfoma felino. Já foram documentados tratamentos primários com lomustina em gatos com linfoma gastrointestinal de grau intermédio e alto, com taxas gerais de resposta de 50% e durações medianas de resposta de 302 dias (intervalo de 64 a 1450 dias) (Rau and Burgess 2017). Como é expectável, a eficácia é menor no contexto de tratamento de resgate, com um PFI mediano de 180 dias para o linfoma gastrointestinal e 26 dias para o linfoma não gastrointestinal (Dutelle et al. 2012).

5. Conclusão

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da lomustina como tratamento do linfoma felino, avaliar possíveis fatores com influência no desfecho do tratamento, e avaliar os efeitos adversos da lomustina em gatos. Através de uma análise detalhada dos dados obtidos, podemos chegar a algumas conclusões significativas.

É importante ressaltar as limitações deste estudo. Primeiramente, foi um estudo retrospectivo, o que implica limitações inerentes aos dados recolhidos. Além disso, o tamanho da amostra em estudo foi reduzido, o que pode limitar a generalização dos resultados.

De acordo com os resultados que corroboram a literatura existente, observamos que os gatos do sexo masculino, domésticos de pelo curto e geriátricos foram os mais afetados pelo linfoma felino. Além disso, o linfoma gastrointestinal foi o tipo mais prevalente na nossa amostra. Quanto aos efeitos adversos do tratamento com lomustina, constatamos que a mielosupressão foi o principal efeito observado, com uma incidência baixa de graus mais graves de neutropenia e trombocitopenia. Para além disso, a lomustina demonstrou maior eficácia no tratamento de linfomas de células pequenas e intermédias em comparação com linfomas de células grandes. Também verificamos que o seu uso como tratamento primário foi mais eficaz em comparação com o uso como tratamento de resgate.

No entanto, contrariando a literatura existente, os resultados indicaram uma maior eficácia da lomustina no tratamento de linfomas não gastrointestinais, em oposição aos linfomas gastrointestinais. Essa discrepância pode ser atribuída a características específicas da nossa amostra, diferenças na população estudada ou a outros fatores ainda desconhecidos, realçando a importância de estudos adicionais para confirmar ou refutar esta observação.

As razões mais frequentes para os proprietários optarem por lomustina como tratamento primário incluem o seu reduzido custo e a sua facilidade de administração. Os resultados deste estudo indicam que a lomustina pode ser uma alternativa viável aos protocolos com múltiplos fármacos, sobretudo nas situações em que o proprietário enfrenta restrições financeiras ou quando o paciente não tolera tratamentos quimioterápicos semanais.

Os protocolos CHOP e COP são amplamente utilizados como tratamentos de primeira linha para o linfoma felino, porém a falta de protocolos-padrão de resgate é uma limitação existente. A lomustina tem se tornado uma opção popular como agente único, mas a mielosupressão prolongada e cumulativa pode levar a atrasos no tratamento, aumentando o risco de recidiva. Portanto, a utilização de um protocolo com múltiplos fármacos citotóxicos, baseado em lomustina, pode trazer vantagens e, em teoria, ajudar a superar a resistência ao tratamento. Isto destaca a importância de realizar estudos adicionais sobre o uso da lomustina como tratamento do linfoma felino. Além de explorar a eficácia da lomustina como agente único, é crucial investigar a possibilidade de integrá-la em protocolos de quimioterapia com múltiplos fármacos.

6. Bibliografia

- Agarwal S, Jangir DK, Singh P, Mehrotra R. 2014. Spectroscopic analysis of the interaction of lomustine with calf thymus DNA. *J Photochem Photobiol B.* 130:281–286. doi:10.1016/j.jphotobiol.2013.11.017.
- Avery PR, Avery AC. 2004. Molecular methods to distinguish reactive and neoplastic lymphocyte expansions and their importance in transitional neoplastic states. *Vet Clin Pathol.* 33(4):196–207. doi:10.1111/j.1939-165x.2004.tb00374.x.
- 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. doi:10.1177/1098612X12439265.
- 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. *Veterinary Journal.* 201(2):174–180. doi: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.
- Bridgford EC, Marini RP, Feng Y, Parry NMA, Rickman B, Fox JG. 2008. Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Vet Immunol Immunopathol.* 123(1–2):106–113. doi:10.1016/j.vetimm.2008.01.016.
- Briscoe KA, Krockenberger M, Beatty JA, Crowley A, Dennis MM, Canfield PJ, Dhand N, Lingard AE, Barrs VR. 2011. Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of 53 Cases of Feline Lymphoplasmacytic Enteritis and Low-Grade Alimentary Lymphoma. *J Comp Pathol.* 145(2–3):187–198. doi:10.1016/j.jcpa.2010.12.011.
- Carreras JK, Goldschmidt M, Lamb M, Mclear RC, Drobatz KJ, Sørenmo KU. 2003. Feline Epitheliotropic Intestinal Malignant Lymphoma: 10 Cases (1997-2000). *J Vet Intern Med.* 2003 May-Jun;17(3):326-31. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02456.x. PMID: 12774974.
- Colvin M, Brundrett RB, Cowens W, Jardine I, Ludlum DB. 1976. A chemical basis for the antitumor activity of chloroethylnitrosoureas. *Biochem Pharmacol.* 25(6):695–9. doi:10.1016/0006-2952(76)90246-x.
- Court EA, Watson A, Peaston AE. 1997. Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 1997 Jun;75(6):424-7. doi: 10.1111/j.1751-0813.1997.tb14347.x. PMID: 9247693.
- Davies C, Forrester SD. 1996. Pleural effusion in cats: 82 cases (1987 to 1995). *J Small Anim Pract.* 1996 May;37(5):217-24. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01772.x. PMID: 8736226.
- Day MJ. 1995. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *J Comp Pathol.* 112(1):79–96. doi:10.1016/s0021-9975(05)80091-x.
- Day MJ, Kyaw-Tanner M, Silkstone MA, Lucke VM, Robinson WF. 1999. T-cell-rich B-cell Lymphoma in the Cat. *J Comp Pathol.* 1999 Feb;120(2):155-67. doi: 10.1053/jcpa.1998.0267. PMID: 10087489.

- Dobson JM, Lascelles BDX. 2011. BSAVA manual of canine and feline oncology. 3rd edition. British Small Animal Veterinary Association.
- Durham AC, Mariano AD, Holmes ES, Aronson L. 2014. Characterization of post transplantation lymphoma in feline renal transplant recipients. *J Comp Pathol.* 150(2–3):162–168. doi:10.1016/j.jcpa.2013.07.010.
- Dutelle AL, Bulman-Fleming JC, Lewis CA, Rosenberg MP. 2012. Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. *J Feline Med Surg.* 14(10):694–700. doi:10.1177/1098612X12448017.
- 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.
- Fabrizio F, Calam AE, 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.
- Fan Timothy M, Kitchell BE, Dhaliwal RS, Jones PD, Hintermeister JG, Paria BC. 2002. Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessment of a practical dosing regimen. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38(4):357–63. doi:10.5326/0380357.
- 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):454–61. 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, Canfield PJ, Malik R. 1999. Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 77(7):436–41. doi:10.1111/j.1751-0813.1999.tb12085.x.
- Gabor LJ, Canfield PJ, Malik R. 2000. Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. Gabor LJ, Canfield PJ, Malik R. 2000. Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma.
- Gerou-Ferriani M, Mcbrearty AR, Burchmore RJ, Jayawardena KGI, Eckersall PD, Morris JS. 2011. Agarose gel serum protein electrophoresis in cats with and without lymphoma and preliminary results of tandem mass fingerprinting analysis. *Vet Clin Pathol.* 40(2):159–173. doi:10.1111/j.1939-165X.2011.00310.x.
- Gieger T. 2011. Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice.* 41(2):419–432. doi:10.1016/j.cvsm.2011.02.001.
- Guillermo Couto C. 2001. What is new on feline lymphoma? *J Feline Med Surg.* 3(4):171–6.

doi:10.1053/jfms.2001.0146.

- Gustafson TL, Villamil A, Taylor BE, Flory A. 2014. A retrospective study of feline gastric lymphoma in 16 chemotherapy-treated cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 50(1):46–52. doi:10.5326/JAAHA-MS-5989.
- Hammer SE, Groiss S, Fuchs-Baumgartinger A, Nedorost N, Gress V, Luckschander-Zeller N, Saalmüller A, Schwendenwein I, Rütgen BC. 2017. Characterization of a PCR-based lymphocyte clonality assay as a complementary tool for the diagnosis of feline lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 15(4):1354–1369. doi:10.1111/vco.12277.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- 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):287–94. 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.
- Jeglum KA, Whereat A, Young K. 1987. Chemotherapy of lymphoma in 75 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 190(2):174–8.
- Jergens AE, Willard MD, Allenspach K. 2016. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *Veterinary Journal.* 214:50–60. doi:10.1016/j.tvjl.2016.04.008.
- Kiupel M, Smedley RC, Pfent C, Xie Y, Xue Y, Wise AG, DeVaul JM, Maes RK. 2011. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Vet Pathol.* 48(1):212–222. doi:10.1177/0300985810389479.
- Komori S, Nakamura S, Takahashi K, Tagawa M. 2005. Use of lomustine to treat cutaneous nonepitheliotropic lymphoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Jan 15;226(2):237-9, 219. doi: 10.2460/javma.2005.226.237. PMID: 15706974.
- 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):102–10. doi:10.1111/j.1476-5829.2007.00146.x.
- Kristal O, Lana SE, Ogilvie GK, Rand WM, Cotter SM, Moore AS. 2001. Single agent chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma: A retrospective study of 19 cases (1994-1997). *J Vet Intern Med.* 15(2):125–130. doi:10.1111/j.1939-1676.2001.tb01243.x.
- Lane SB, Kornegay JN, Duncan JR, Oliver JE. 1994. Feline spinal lymphosarcoma: a retrospective evaluation of 23 cats. *J Vet Intern Med.* 8(2):99–104. doi:10.1111/j.1939-1676.1994.tb03205.x.
- LeBlanc AK, Atherton M, Bentley RT, Boudreau CE, Burton JH, Curran KM, Dow S, Giuffrida MA, Kellihan HB, Mason NJ, et al. 2021. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 19(2):311–352.

doi:10.1111/vco.12677.

- Lee FY, Workman P, Roberts JT, Bleeheh NM. 1985. Clinical pharmacokinetics of oral CCNU (lomustine). *Cancer Chemother Pharmacol.* 14(2):125–31. doi:10.1007/BF00434350.
- 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):885–92. doi:10.1354/vp.44-6-885.
- Louwerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. 2005. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *J Vet Intern Med.* 2005 May-Jun;19(3):329-35. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19[329:flitpl]2.0.co;2. PMID: 15954547.
- Mandara MT, Motta L, Calò P. 2016. Distribution of feline lymphoma in the central and peripheral nervous systems. *Vet J.* 216:109–16. doi:10.1016/j.tvjl.2016.07.013.
- Mason S, Pittaway C. 2022. Feline lymphoma: diagnosis, staging and clinical presentations. *In Pract.* 44(1):1–64.
- 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.
- Meichner K, Kruse BD, Hirschberger J, Hartmann K. 2012. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Veterinary Record.* 171(14):348. doi:10.1136/vr.100813.
- Mooney SC, Hayes AA. 1986. Lymphoma in the cat: an approach to diagnosis and management. *Semin Vet Med Surg Small Anim.* 1(1):51–7.
- Mooney SC, Hayes AA, Matus RE, MacEwen EG. 1987. Renal lymphoma in cats: 28 cases (1977-1984). *J Am Vet Med Assoc.* 191(11):1473–7.
- 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.
- Mosby. 2009. *Mosby's Medical Dictionary.* 8th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences.
- Pohlman LM, Higginbotham ML, Welles EG, Johnson CM. 2009. Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Vet Pathol.* 46(2):259–68. doi:10.1354/vp.46-2-259.

- Rassnick KM, Gieger TL, Williams LE, Ruslander DM, Northrup NC, Kristal O, Myers NC, Moore AS. 2001. Phase I Evaluation of CCNU (Lomustine) in Tumor-Bearing Cats. *J Vet Intern Med.* 2001 May-Jun;15(3):196-9. doi: 10.1892/0891-6640(2001)015<0196:pieocl>2.3.co;2. PMID: 11380027.
- Rau SE, Burgess KE. 2017. A retrospective evaluation of lomustine (CeeNU) in 32 treatment naïve cats with intermediate to large cell gastrointestinal lymphoma (2006–2013). *Vet Comp Oncol.* 15(3):1019–1028. doi:10.1111/vco.12243.
- Richter KP. 2003. Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice.* 33(5):1083–1098. doi:10.1016/S0195-5616(03)00054-8.
- 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, Vernau W, Caniatti M, Moore PF. 2006. Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: Primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8aa phenotype. *Vet Pathol.* 43(1):15–28. doi:10.1354/vp.43-1-15.
- 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):250–9. 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.
- Schmidt JM, North SM, Freeman KP, Ramiro-Ibañez F. 2010. Feline paediatric oncology: Retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). *Journal of Small Animal Practice.* 51(6):306–311. doi:10.1111/j.1748-5827.2010.00915.x.
- Seelig DM, Avery AC, Ehrhart EJ, Linden MA. 2016. The Comparative Diagnostic Features of Canine and Human Lymphoma. *Vet Sci.* 3(2). doi:10.3390/vetsci3020011.
- Shelton GH, Grant CK, Cotter SM, Gardner B, Hardy WD, Digiaeomo F. 1990. Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus Infections and Their Relationships to Lymphoid Malignancies in Cats: A Retrospective Study (1968-1988). *J Acquir Immune Defic Syndr (1988).* 1990;3(6):623-30. PMID: 2159993.
- Skorupski KA, Durham AC, Duda L, Sørenmo KU. 2008. Pulmonary fibrosis after high cumulative dose nitrosourea chemotherapy in a cat. *Vet Comp Oncol.* 6(2):120–5. doi:10.1111/j.1476-5829.2007.00148.x.
- Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, Kent MS, Guerrero TA, Rodriguez CO, Griffin DW. 2011. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med.* 25(4):838–45. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0743.x.
- Smallwood K, Harper A, Blackwood L. 2021. Lomustine, methotrexate and cytarabine chemotherapy as a rescue treatment for feline lymphoma. *J Feline Med Surg.* 23(8):722–729. doi:10.1177/1098612X20972066.

- Stein TJ, Steinberg H, Chun R. 2010. Treatment of Feline Gastrointestinal Small-Cell Lymphoma With Chlorambucil and Glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010 Nov-Dec;46(6):413-7. doi: 10.5326/0460413. PMID: 21041334; PMCID: PMC3092124.
- Taylor SS, 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):584–92. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00813.x.
- Teske E, Van Straten G, Van Noort R, Rutteman GR. 2002. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: New results with an old protocol. *J Vet Intern Med.* 16(2):179–186. doi:10.1111/j.1939-1676.2002.tb02352.x.
- 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):850–9. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02525.x.
- Vail D, Thamm D, Liptak J. 2020. *Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology.* 6th Edition. St Louis, Missouri: Elsevier.
- 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.* 1998 Sep-Oct;12(5):349-54. doi: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02134.x. PMID: 9773411.
- 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.
- Weiss RB, Issell BF. 1982. The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU). *Cancer Treat Rev.* 9(4):313–30. doi:10.1016/s0305-7372(82)80043-1.
- Wheeler GP, Johnston TP, Bowdon BJ, McCaleb GS, Hill DL, Montgomery JA. 1977. Comparison of the properties of metabolites of CCNU. *Biochem Pharmacol.* 26(24):2331–6. doi:10.1016/0006-2952(77)90436-1.
- Zwingenberger AL, Marks SL, Baker TW, Moore PF. 2010. Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 24(2):289–292. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0457.x.

7. Anexos

Anexo 1: Classificação Histopatológica de Linfomas Caninos e Felinos de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

<u>Neoplasias de Células B</u>
Neoplasias de Células B Precursoras <ul style="list-style-type: none">• Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B• Linfoma Linfoblástico de Células B
Neoplasias de Células B Maduras <ul style="list-style-type: none">• Leucemia Linfocítica Crónica de Células B• Linfoma Linfocítico de Células B Pequenas• Linfoma Linfocítico de Tipo Intermédio• Linfoma Linfoplasmocítico
Neoplasias Foliculares <ul style="list-style-type: none">• Linfoma de Células do Manto• Linfoma Folicular de Células Centrais do Tipo I, II ou III• Linfoma Nodal da Zona Marginal• Linfoma Esplénico da Zona Marginal• Linfoma Associado ao Tecido Linfóide das Mucosas
Neoplasias Plasmocíticas <ul style="list-style-type: none">• Plasmocitoma Indolente• Plasmocitoma Anaplásico• Mieloma de Células Plasmáticas
Linfoma de Células B Grandes <ul style="list-style-type: none">• Linfoma Difuso de Células B Grandes• Linfoma Imunoblástico de Células Grandes• Linfoma de Células B Grandes Rico em Células T• Linfoma Tímico de Células B Grandes
Linfoma de Tipo <i>Burkitt</i>
<u>Neoplasias de Células T</u>
Neoplasias de Células T Precursoras <ul style="list-style-type: none">• Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T• Linfoma Linfoblástico de Células T
Neoplasias de Células T Maduras <ul style="list-style-type: none">• Leucemia Linfocítica Crónica de Células T

<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Linfocítico de Células T Pequenas • Linfoma / Leucemia de Linfócitos Grandes Granulares • Leucemia Linfocítica Crônica de Células Natural Killer
Neoplasias Cutâneas
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico • Linfoma Cutâneo Não-Epiteliotrópico
Linfomas de Células T Extranodais ou Periféricos
Linfoma Angiotrópico
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Angiocêntrico • Linfoma Angioimunoblástico
Linfoma Intestinal de Células T
Linfoma Anaplásico de Células Grandes

Fonte: Vezzali et al. 2010

Anexo 2: Protocolo de quimioterapia CHOP para linfoma em gatos.

<u>Semana de Tratamento</u>	<u>Fármaco, Dose e Via de Administração</u>
1	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina: 0,5-0,7 mg/m², IV • L-asparginase: 400 U/kg, SC • Prednisolona: 2,0 mg/kg, PO
2	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida: 200 mg/m², PO • Prednisolona: 2,0 mg/kg, PO
3	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina: 0,5-0,7 mg/m², IV • Prednisolona: 1,0 mg/kg, PO
4	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 25 mg/m², IV • Prednisolona: 1,0 mg/kg, PO^a
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 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 25mg/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: 25mg/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^c	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina: 25mg/m², IV
<p>^a A partir desta semana a prednisolona deve ser administrada a cada dois dias (1 mg/kg, PO)</p> <p>^b Se o gato se encontrar em remissão completa, o tratamento deve ser continuado até à semana 11</p> <p>^c Se o gato se encontrar em remissão completa, o tratamento deve ser descontinuado e o animal deve ser examinado mensalmente para avaliar potenciais recidivas</p> <p>Nota: Antes de cada sessão de quimioterapia deve ser realizado um hemograma completo. Se o nível de neutrófilos se encontrar <1500 células/μL deve-se esperar 5-7 dias e repetir o hemograma. Só o nível de neutrófilos tiver subido acima do cutoff de 1500 células/μL prossegue-se com a administração do fármaco.</p>	

Fonte: Vail et al. 2020

Anexo 3: Protocolo de quimioterapia COP para linfoma em gatos.

<u>Fármaco</u>	<u>Frequência de Administração</u>
Ciclofosfamida: 250-300 mg/m ² , PO ^a	Administrar a cada 3 semanas, no dia seguinte à vincristina.
Vincristina: 0,7 mg/m ² , IV	Administrar semanalmente nas 4 primeiras semanas, depois dar a cada 3 semanas no dia anterior à ciclofosfamida. Descontinuar se o gato se encontrar em remissão após 1 ano.
Prednisolona: 1-2 mg/kg, PO	Administrar diariamente durante um ano.
<p>^a A dose pode ser dividida em 3 e administrada em 3 dias consecutivos.</p> <p>Nota: Antes de cada sessão de quimioterapia deve ser realizado um hemograma completo. Se o nível de neutrófilos se encontrar <1500 células/μL deve-se esperar 5-7 dias e repetir o hemograma. Só o nível de neutrófilos tiver subido acima do cutoff de 1500 células/μL prossegue-se com a administração do fármaco.</p>	

Fonte: Vail et al. 2020