



INSTITUTO FEDERAL DE  
EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO  
AMAZONAS  
CAMPUS MANAUS ZONA LESTE  
DEPARTAMENTO DE GRADUAÇÃO  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**JÉSSICA MISLENE FIGUEIRA MOTA**

**DIAGNÓSTICO DO LINFOMA EM FELINOS – REVISÃO DE LITERATURA**

**MANAUS-AM  
2022**

JÉSSICA MISLENE FIGUEIRA MOTA

DIAGNÓSTICO DO LINFOMA EM FELINOS – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas, como requisito para conclusão do curso de bacharelado em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Volpato Vieira.

MANAUS-AM  
2022



**A Catalogação na Publicação (CIP) segue a Descrição Bibliográfica Internacional Normalizada (ISBD)**

M919d

Mota, Jéssica Mislene Figueira

Diagnóstico do linfoma em felinos: Revisão de Literatura / Jéssica Mislene Figueira Mota. 2022.

35 f.: il.; 30 cm.

Inclui CD-ROM

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas – Campus Manaus Zona Leste, Curso de Medicina Veterinária, 2022.

Orientador: Prof (a): Flávia Volpato Vieira

1. Citologia 2. Histopatologia. 3. Imunofenotipagem 4. Diagnóstico. I. Vieira, Flávia Volpato. II. Título.

CDD – 636. 082

**Elaborada por Valéria Ribeiro de Lima – CRB 11/960**

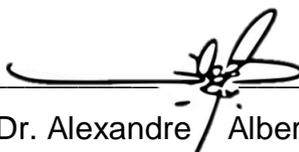
JÉSSICA MISLENE FIGUEIRA MOTA

## DIAGNÓSTICO DO LINFOMA EM FELINOS – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção de título de Bacharelado em Medicina Veterinária do Curso de Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas, área de concentração em Patologia Clínica Animal.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Volpato Vieira.

Aprovado em 11, de janeiro de 2022.

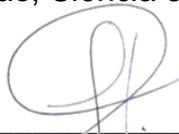
BANCA EXAMINADORA



---

Prof. Dr. Alexandre / Alberto Tonin

Instituto Federal De Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas



---

**Daniel José Hoffmann**  
**Patologista Clínico Veterinário**  
**CRMV-AM 1081**

Prof. Msc. Daniel José Hoffmann  
Faculdade ESBAM

MANAUS-AM  
2022

*A minha mãe e irmãos, por todo o cuidado e incentivo em todos os momentos.*

*Aos meus amores, Cristal, Linus, Kiara e Luna.*

*Aos meus professores, por todo apoio durante esta caminhada.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelas bênçãos, força e oportunidades concedidas. Agradeço a minha família, minha mãe Alcemira e aos meus irmãos Vanessa e Eliseu, por acreditarem em mim e não medirem esforços para cuidarem dos meus filhotes enquanto estive realizando o estágio supervisionado.

Agradeço a minha orientadora Flávia Volpato Vieira, ao Prof. Alexandre Tonin e ao Prof. Daniel Hoffmann, por todo apoio, esforço e incentivo durante toda a graduação, sem o apoio de vocês não teria conseguido realizar nem metade do que conquistei durante esta caminhada.

Agradeço a família, Camila Tochetto, Alexandre Tonin, Anna Tochetto, Uriel, Felipa, Preta, Branca, Minúscula, Gervasio, Kity e Clóvis, por me hospedar durante todo estágio, com todo o cuidado, carinho, apoio e terem me feito me sentir em casa.

Agradeço aos meus amigos, Tayanne, Matheus, Emília, Carol, Ana, Maisa e André, que me acompanharam ao longo destes 5 anos de graduação, com a frase: “juntos somos mais fortes”.

Agradeço as minhas amigas Ariane e Heloide, por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos.

Agradeço a equipe Lacvet, por terem me recepcionado tão bem, por estarem sempre dispostos a oferecerem toda ajuda necessária e que me proporcionaram um estágio cheio de risadas.

Agradeço a todos, que de alguma forma me apoiaram e me incentivaram a chegar tão longe.

Agradeço ao IFAM e a todos os meus professores, que contribuíram nesta jornada acadêmica, transmitindo a riqueza de conhecimento da melhor forma.

E finalmente agradeço aos amores da minha vida, Cristal, Linus, Kiara e Luna, por sempre estarei perto me fazendo sentir um amor incondicional.

## **RESUMO:**

O linfoma é uma neoplasia maligna frequentemente encontrada nos felinos, a qual origina-se em órgãos linfóides sólidos, como linfonodo, baço, fígado ou medula óssea, entretanto pode ocorrer em qualquer região do corpo. Apesar de sua etiologia ser desconhecida e provavelmente multifatorial, estudos apontam que vários fatores podem influenciar seu desenvolvimento, como fatores genéticos, moleculares, presença de inflamação crônica e doenças virais. O vírus da Leucemia viral felina, por ser uma doença oncogênica, pode aumentar em até 60 vezes as chances de um felino desenvolver esta neoplasia. O linfoma pode apresenta-se em diversas formas anatômicas, sendo as principais a forma multicêntrica, mediastinal, alimentar e extranodal. O diagnóstico se baseia no exame físico, exames complementares (hemograma, bioquímica sérica, radiografia, ultrassonografia e urinálise) e exames específicos para detectar o diagnóstico definitivo. O exame citológico é bastante utilizado na rotina clínica por ser um exame prático e acessível. Para estabelecer a classificação e analisar a arquitetura do tecido acometido, recomenda-se a análise histopatológica. Os tipos e subtipos de linfoma são identificados por técnicas de imunofenotipagem e técnicas moleculares. Devido à alta incidência desta neoplasia, é de suma importância ter conhecimento das diversas técnicas disponíveis para diagnosticar o linfoma e caracterizá-lo. Portanto este trabalho objetiva-se realizar uma revisão de literatura das técnicas de diagnóstico do linfoma em felinos.

**Palavras chaves:** Citologia. Histopatologia. Imunofenotipagem.

## **ABSTRACT:**

Lymphoma is a malignant neoplasm often found in felines, which originates in solid lymphoid organs, such as lymph node, spleen, liver or bone marrow, however it can occur in any region of the body. Although its etiology is unknown and probably multifactorial, studies show that several factors can influence its development, such as genetic and molecular factors, the presence of chronic inflammation and viral diseases. The feline viral leukemia virus, being an oncogenic disease, can increase the chances of a feline developing this neoplasm by up to 60 times. Lymphoma can present itself in several anatomical forms, the main ones being the multicentric, mediastinal, alimentary and extranodal forms. Diagnosis is based on physical examination, complementary tests (blood count, serum biochemistry, radiography, ultrasound and urinalysis) and specific tests to detect the definitive diagnosis. The cytological exam is widely used in clinical routine as it is a practical and accessible exam. To establish the classification and analyze the architecture of the affected tissue, histopathological analysis is recommended. Lymphoma types and subtypes are identified by immunophenotyping and molecular techniques. Due to the high incidence of this neoplasm, it is extremely important to be aware of the different techniques available to diagnose lymphoma and characterize it. Therefore, this work aims to carry out a literature review of diagnostic techniques for lymphoma in felines.

**Keywords:** Cytology. Histopathology. Immunophenotyping.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Paciente felino apresentando linfadenomegalia.....	16
<b>Figura 2:</b> A) Execução da técnica de punção por capilaridade em felino apresentando linfadenomegalia. B) Deposição da amostra sobre a lâmina.....	19
<b>Figura 3:</b> Amostra citológica de linfonodo, canino, fêmea, SRD, adulto.....	20
<b>Figura 4:</b> Amostra histopatológica do Intestino grosso (cólon), felino, SRD, fêmea, adulto.....	22
<b>Quadro 1:</b> Sistema de estadiamento clínico empregado no linfoma.....	27

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
1.1 LINFOMA EM FELINOS .....	11
1.2 CLASSIFICAÇÃO POR LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA .....	11
1.2.1 Multicêntrico .....	11
1.2.2 Mediastinal.....	12
1.2.3 Gastrointestinal/ Alimentar.....	12
1.2.4 Cutâneo .....	12
1.2.5 Extranodal.....	13
1.3 DIAGNÓSTICO.....	15
1.3.1 Exame físico .....	15
1.3.2 Hemograma, Análises Bioquímicas e Urinálise.....	16
1.3.3 Imagem.....	17
1.3.4 Testes sorológicos para Fiv/Felv .....	18
1.3.5 Avaliação Citológica .....	18
1.3.6 Avaliação histopatológica .....	21
1.3.7 Imunofenotipagem .....	23
1.3.8 Molecular.....	24
1.4 ESTADIAMENTO.....	26
<b>2 CONCLUSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>30</b>

## INTRODUÇÃO

O linfoma está entre as principais neoplasias malignas que acometem cães e gatos (VAIL et al., 2019). São considerados neoplasias sólidas caracterizadas pela proliferação clonal de linfócitos. Originam-se em órgãos linfóides como medula óssea, baço e linfonodos, todavia pode se desenvolver nos demais órgãos do corpo, onde há presença de células linfóides (CARDOSO et al., 2004). Pode ser chamado de linfoma maligno ou linfossarcoma, correspondendo a expansão clonal de um determinado tipo de células linfóides (linfoplasmocítico ou linfoma centroplástico) (PELETEIRO et al., 2011).

A etiologia do linfoma em gatos não é bem definida, entretanto há estudos que avaliam a influência de fatores genéticos, moleculares, presença de inflamação crônica e doenças virais (VAIL et al., 2019). Nesta espécie, a leucemia viral felina (FeLV) e a imunodeficiência viral felina (FIV) são consideradas fatores de risco importantes para o surgimento do linfoma em gatos jovens (CRISTO et al., 2018; GIEGER, 2011).

Os principais órgãos afetados são os linfonodos, pois neles há grande quantidade de células linfóides. Nos linfonodos podem ocorrer a forma primária da doença ou a sua afecção pode auxiliar no estadiamento e classificação, de forma secundária (PELETEIRO et al., 2011). Anatomicamente o linfoma é classificado em multicêntrico, mediastinal, alimentar, cutâneo e extranodal (LAKOORAJ et al., 2018).

O diagnóstico decisivo em características anatomoclínicas é baseado na localização anatômica, avaliação citopatológica, características histológicas, imunohistoquímicas e moleculares, porém técnicas moleculares são feitas em menor frequência (GRANDI; BARRA, 2019; LAKOORAJ et al., 2018).

No Brasil o tratamento na maioria das vezes baseia-se no diagnóstico citopatológico, devido à facilidade de execução e menor custo (GRANDI; BARRA, 2019). Exames complementares (hemograma, bioquímica sérica, exames de imagem) são necessários para avaliar o quadro clínico do animal (ZANDVLIET, 2016). Portanto este trabalho objetiva-se realizar uma revisão de literatura das técnicas de diagnóstico do linfoma em felinos.

## **1 REVISÃO DE LITERATURA**

### **1.1 LINFOMA EM FELINOS**

Dentre as neoplasias hematopoiéticas, o linfoma é o diagnóstico mais comumente observado nos felinos, sendo a forma gastrointestinal a mais prevalente (TIDD et al., 2018). Geralmente o surgimento do linfoma está associado à infecção pelo Felv, sendo comumente detectado em animais jovens portando a forma tímica/mediastinal, seguido pela multicêntrica (SCHMIDT et al., 2010; HAGIWARA; RECHE, 2016).

Os felinos acometidos progressivamente com Felv possuem 60 vezes mais chances de desenvolver linfoma em relação a felinos não acometidos, podendo ocorrer em até um quarto dos pacientes com infecção progressiva da Felv (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Além da Felv outra doença associada ao desenvolvimento de linfoma em felinos é o vírus da Imunodeficiência Felina (FIV). Esta infecção possui impacto indireto no desenvolvimento do linfoma aumentando em até cinco vezes as chances de os pacientes infectados apresentarem linfoma (HORTA et al., 2020). Desta forma, é de suma importância ter conhecimento do histórico do paciente para conduzir o caso clínico.

### **1.2 CLASSIFICAÇÃO POR LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA**

#### **1.2.1 Multicêntrico**

A forma multicêntrica está presente na maioria dos casos em cães, apresentando-se por linfadenopatia periférica ou generalizada, com presença ou não de hepatomegalia, esplenomegalia e podendo haver envolvimento de medula óssea (LAKOORAJ et al., 2018). A linfadenomegalia pode ser observada no exame físico ou pelo exame radiográfico, a hepatomegalia pode ser visualizada através de ultrassonografia (CALAZANS et al., 2016).

### **1.2.2 Mediastinal**

A forma anatômica de apresentação mediastinal caracteriza-se por uma linfadenomegalia mediastinal podendo ou não acometer medula óssea (NELSON; COUTO, 2015). É caracterizada pelo alargamento dos linfonodos mediastinal cranianos, timo ou ambos (VAIL et al., 2019). Nos felinos, a forma mediastinal é ocorrente em animais jovens positivos para Felv (LEITE-FILHO et al., 2019).

A neoplasia pode ser um achado acidental na radiografia torácica e os principais sinais associados são tosse, dispneia e regurgitação (ZANDVLIET, 2016). Tais sinais podem estar associados a compressão exercida pela neoplasia (BROMAN; MILLER, 2016). A hipercalcemia é uma alteração frequentemente associada a forma mediastinal em cães, porém é rara em gatos (MORRIS; DOBSON, 2001).

### **1.2.3 Gastrointestinal/ Alimentar**

O linfoma alimentar é considerado o tumor mais frequente encontrado no trato gastrointestinal dos felinos, caracterizado pela infiltração de linfócitos neoplásicos com acometimento ou não do linfonodo mesentérico, podendo afetar tanto o trato digestório superior quanto o inferior, além do fígado e pâncreas (GIEGER, 2011).

Atualmente sabe-se que não há uma forte associação retroviral com o linfoma alimentar, todavia é necessário ter conhecimento se o paciente é portador do vírus, pois a infecção pode trazer implicações ao tratamento e prognóstico (BARRS; BEATTY, 2012). Esta afecção pode acometer gatos de todas as idades, porém a forma gastrointestinal é principalmente uma enfermidade de animais idosos e negativo para o vírus da Felv (CALAZANS et al., 2016).

Os tipos de linfoma alimentar são distintos com sintomatologia, tratamento e prognóstico diferentes, além de ser difícil de diferenciá-lo de doenças inflamatórias intestinais ou outras doenças de caráter crônico (WILSON, 2008).

### **1.2.4 Cutâneo**

O linfoma cutâneo é considerado o mais complexo no ponto de vista terapêutico, pois a resposta ao tratamento é diminuída (CALAZANS et al., 2016). Nos

felinos é considerada rara, acometendo geralmente animais idosos sem predomínio de sexo ou raça (ROOK, 2018). Sua apresentação pode ocorrer de forma solitária ou difusa através de manchas eritematosas, alopecia, descamação e nódulos dérmicos. As principais regiões acometidas em gatos são cabeça e rosto, com ausência de dor (VAIL et al., 2019). A forma cutânea classifica-se em epiteliotrópico (células neoplásicas presentes na epiderme) e não epiteliotrópico (células neoplásicas presentes na derme) (CHAN, 2018).

### **1.2.5 Extranodal**

A forma extranodal ocorre quando o tumor linfoide acomete qualquer órgão distinto do tecido linfoide (RIBEIRO, 2015). O linfoma extranodal é a segunda forma mais encontrada em gatos, podendo acometer principalmente região nasal, renal, sistema nervoso central, ocular e subcutâneo (MEICHNER; BOMHARD, 2014). Os sinais clínicos estão ligados a localização anatômica do tumor e extensão da enfermidade (VAIL et al., 2019).

#### **1.2.5.1 Linfoma nasal**

O linfoma nasal é a forma extranodal mais comumente encontrada nos felinos (DEMKO; COHN, 2007). Os sinais clínicos do linfoma nasal são evidenciados por secreção nasal mucopurulenta, espirros, ruído respiratório superior, tosse, deformidade facial, hiporexia e podendo ocorrer linfadenomegalia regional (COUTO, 2000). O diagnóstico baseia-se em radiografias de crânio, tomográfica computadorizada, ressonância magnética, análise citopatológica, histopatológica, imunofenotipagem e molecular (GRANDI; BARRA, 2019).

#### **1.2.5.2 Linfoma renal**

O linfoma renal é comum em felinos, sendo a segunda forma mais comum de linfoma extranodal em gatos (MORRIS; DOBSON, 2001). A idade mais afetada são os pacientes mais idosos, porém estudos apontam que gatos jovens podem ser acometidos (VAIL et al., 2019). Geralmente os sinais clínicos estão associados a

insuficiência renal, pois na maioria dos casos ambos os rins são acometidos (WILLIAMS et al., 2020). A doença geralmente acomete todo o córtex renal de forma difusa, a citologia ou biópsia atrelada a ultrassonografia pode fechar o diagnóstico na maioria dos casos (TAYLOR et al., 2014). Estudos apontam que a progressão do linfoma renal para o sistema nervoso central é comumente ocorrida (TAYLOR et al., 2019).

#### 1.2.5.3 Linfoma no Sistema Nervoso Central (SNC)

O linfoma no SNC é considerado uma neoplasia comum encontrada em felinos, sendo o linfoma espinhal a segunda mais comumente identificada (MARIONI-HENRY et al., 2008). Embora haja controvérsias, a literatura aponta que os animais mais acometidos para esta forma de linfoma, são gatos jovens positivos para Felv (VAIL et al., 2019). Clinicamente classifica-se em três apresentações: linfoma epidural, neurópilo (intracraniana e intraespinhal) e do nervo periférico (NELSON; COUTO, 2015). A variedade de sintomas neurológicos ocasionados pelo linfoma é consequente a localização do tumor e extensão da doença (COUTO, 2000). Sinais intracranianos envolvem ataxia, cegueira, alterações de consciência, entre outros. Já as relacionadas ao envolvimento de medula espinhal estão: paresia, paraplegia e constipação. As radiografias da coluna, tomografia computadorizada, ressonância magnética e análise citológica são importantes para chegar ao diagnóstico do linfoma (MANDARA et al., 2016).

#### 1.2.5.4 Linfoma ocular

O linfoma ocular pode ser primário ou secundário a forma multicêntrica, sendo a forma secundária mais prevalente em comparação a forma primária (MUSCIANO et al., 2019). Diversos sinais podem ser descritos incluindo fotofobia, epífora, blefarospasmo, uveíte, hifema, deslocamento de retina e massa ocular (COUTO, 2000). O linfoma ocular é mais comum nos felinos do que em cães (MORRIS; DOBSON, 2001).

### 1.3 DIAGNÓSTICO

Para animais com suspeita de linfoma, inicialmente recomenda-se a realização do exame físico, hemograma, bioquímica sérica (alanina aminotransferase (ALT), creatinina, fosfatase alcalina, proteína total, ureia, albumina e cálcio), urinálise, exames radiográficos, ultrassonografia e testes sorológicos para Fiv e Felv em gatos. Para diagnóstico definitivo recomenda-se avaliação citopatológica ou histopatológico do tecido comprometido (CALAZANS et al., 2016).

#### 1.3.1 Exame físico

A sintomatologia clínica pode variar conforme o órgão afetado ou localização do tumor, diante disto exame físico é de suma importância no animal suspeito (VAIL; YOUNG, 2007). A palpação dos linfonodos deve buscar linfadenomegalia (Figura 1), sinal bem prevalente em linfomas e informação importante para o estadiamento do tumor (SÁNCHEZ et al., 2019; FIGHERA et al., 2006; CARDOSO et al., 2004). Recomenda-se avaliar as mucosas, à procura de alterações de coloração que remetem a origem do problema, por exemplo mucosas pálidas podem apontar presença de anemia, sinal frequente em pacientes com linfoma (WILLIAMS et al., 2020). Palpação abdominal faz-se necessária para identificar possíveis sinais como hepatomegalia ou esplenomegalia, sinais encontrados no linfoma multicêntrico (FIGHERA et al., 2006). Além de, quando necessário realizar o exame neurológico que podem apontar e localizar afecção no SNC, no caso de linfoma extranodal (MANDARA et al., 2016).



**Figura 1:** Paciente felino apresentando linfadenomegalia.  
Fonte: COMIN, A., 2021

### 1.3.2 Hemograma, Análises Bioquímicas e Urinálise

As anormalidades hematológicas em pacientes com linfoma incluem na maioria das vezes anemia, trombocitopenia, leucocitose, neutrofilia ou neutropenia, monocitose e linfocitose (BERALDO et al., 2020). Estas alterações são oriundas do comprometimento da medula óssea resultando na diminuição da hematopoese, destruição de células (imunomediada) e sequestro esplênico (COUTO, 2000). A anemia geralmente é caracterizada como, normocítica normocrômica arregenerativa de caráter crônico, todavia pode ocorrer anemias regenerativas oriundas de hemorragias e hemólises (GIEGER, 2011). A presença de linfócitos atípicos na circulação pode apontar o acometimento da medula, nesses casos recomenda-se a realização do mielograma para distinguir o linfoma multicêntrico de estágio V da leucemia linfocítica primária (CALAZANS et al., 2016). A monocitose e linfocitose, podem resultar da produção local ou geral de substâncias bioativas das células neoplásicas (NELSON; COUTO, 2015).

As anormalidades bioquímicas são mais presentes em cães do que gatos (OLIVEIRA, 2014). Geralmente as alterações refletem as afecções nos órgãos

envolvidos, produção de substâncias bioativas pelas células neoplásicas ou síndromes paraneoplásicas (COUTO, 2000). Recomenda-se dosar enzimas hepáticas (ALT e fosfatase alcalina) para detectar lesão hepática e creatina para avaliar as alterações renais (BERALDO et al., 2020).

A urinálise faz-se necessário para avaliar a função renal e trato urinário dos pacientes suspeitos de linfoma (GIEGER, 2011). Animais acometidos com linfoma renal podem apresentar hematúria e sinais relacionados a insuficiência renal (polidipsia, poliúria, dentre outros) e animais acometidos com a forma multicêntrica podem apresentar proteinúria (WILLIAMS et al., 2020). Desta forma, faz-se necessário monitoramento da função renal no tratamento e evolução da doença (CALAZANS et al., 2016).

### **1.3.3 Imagem**

O exame radiográfico é utilizado para identificar a localização do tumor em algumas formas anatômicas como renal, mediastinal, alimentar, renal ou medular espinhal (MORRIS; DOBSON, 2001). Nas radiografias de pacientes suspeitos de linfoma multicêntrico é possível observar linfadenopatia intra-abdominal, hepatomegalia, renomegalia ou massas intra-abdominais (FIGHERA et al., 2006). Já no linfoma mediastinal é possível observar uma massa mediastinal e no alimentar podem incluir hepatomegalia, esplenomegalia ou massas na parede abdominal mediana (SGARIONI, 2019). Exames com uso de contraste podem ser aditivos para o diagnóstico. Desta forma as radiografias são um exame auxiliar para diagnosticar a localização anatômica do linfoma (NELSON; COUTO, 2015).

O exame ultrassonográfico faz-se necessário para identificar alterações, infiltração, mudança de arquitetura e extensão da lesão nos órgãos acometidos. Além de ser uma ferramenta útil para orientar a punção por agulha fina ou biopsias, métodos usados no diagnóstico de linfoma (SÁNCHEZ et al., 2019).

A tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser úteis no diagnóstico de metástase e extensão do linfoma, no entanto estas técnicas são poucos utilizadas na medicina veterinária devido ao seu alto custo (CALAZANS et al., 2016).

### **1.3.4 Testes sorológicos para Fiv/Felv**

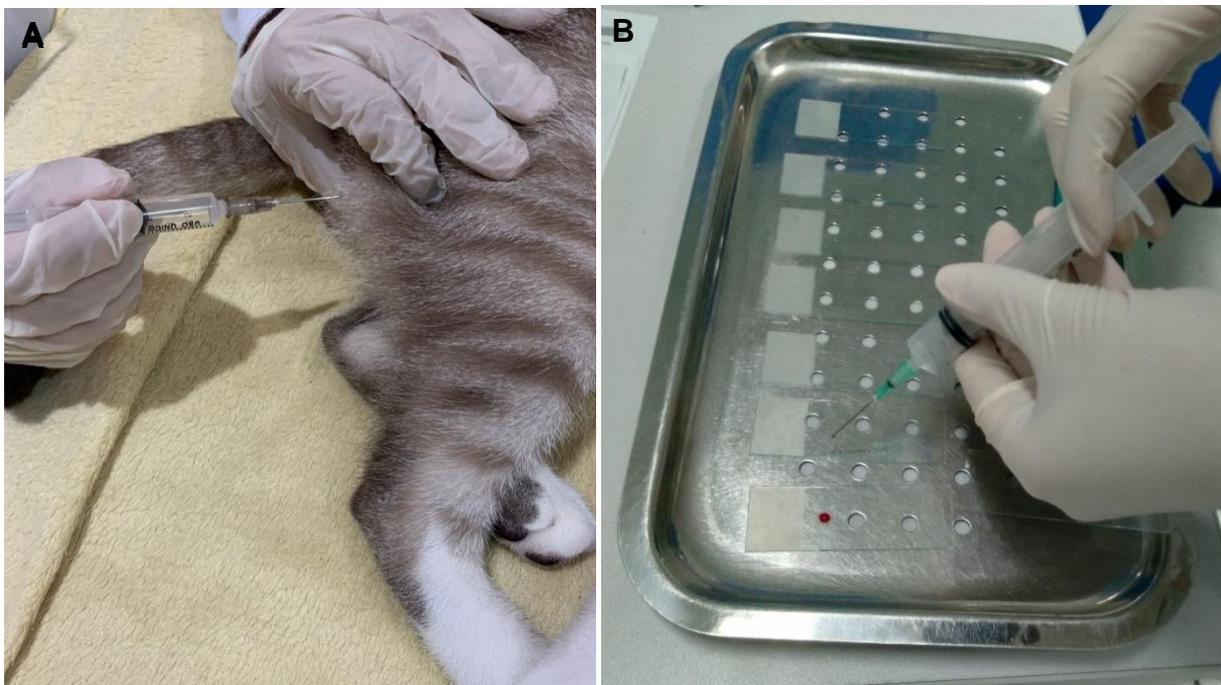
Segundo os autores Morris; Dobson (2001), todos os gatos com suspeita de linfoma devem ser testados. Vail et al., 2019, afirmam que o vírus da Felv foi considerado a causa mais comum de neoplasias hematopoiéticas nos anos de 1960 a 1980. A prevalência da viremia em animais com linfoma pode variar de acordo com a localização anatômica do tumor, entretanto geralmente gatos jovens acometidos com linfoma são Felv positivo e animais idosos são negativos para o vírus (NELSON; COUTO, 2015). Com o advento e avanço da vacinação muitos casos de animais positivos para o vírus diminuíram, mas não exclui a importância de sempre testar o paciente suspeito de linfoma (WILSON, 2008).

A Felv é causada por um retrovírus que se integra ao DNA da célula alterando seu desenvolvimento, o que pode resultar na transformação maligna. Já a Fiv por ser uma doença imunossupressora, impede o sistema imune de destruir as células neoplásicas (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020). A coinfeção de ambos os fatores virais potencializa ainda mais o desenvolvimento de neoplasias linfoproliferativas (HORTA et al., 2020). A prevalência da infecção por Fiv e Felv são considerados fatores predisponentes ao linfoma, diante disto pacientes felinos suspeitos devem realizar os de triagem para os referidos agentes virais (HERMO et al., 2011).

### **1.3.5 Avaliação Citológica**

O exame citológico permite definir o diagnóstico de linfoma em cães e gatos, sendo considerada um método não invasivo, de baixo custo, baixo índice de falso-positivo e de fácil realização (COSTA et al., 2005; BORGES et al., 2015). Dentre as técnicas disponíveis para realização do exame citológico, temos a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), punção por capilaridade e decalque (GRANDI; ROCHA, 2014). Em relação a órgãos linfoides, recomenda-se o uso da punção por capilaridade, pois ela diminui possível hemodiluição das amostras ou rompimento das células (Figura 2.A). A pressão feita no momento da preparação da lâmina também deve ser moderada, pois as células são bem sensíveis e podem se romper. Recomenda-se

despejar o conteúdo sobre a lâmina (Figura 2.B) e realizar a técnica do *squash* (GRANDI; BARRA, 2019).

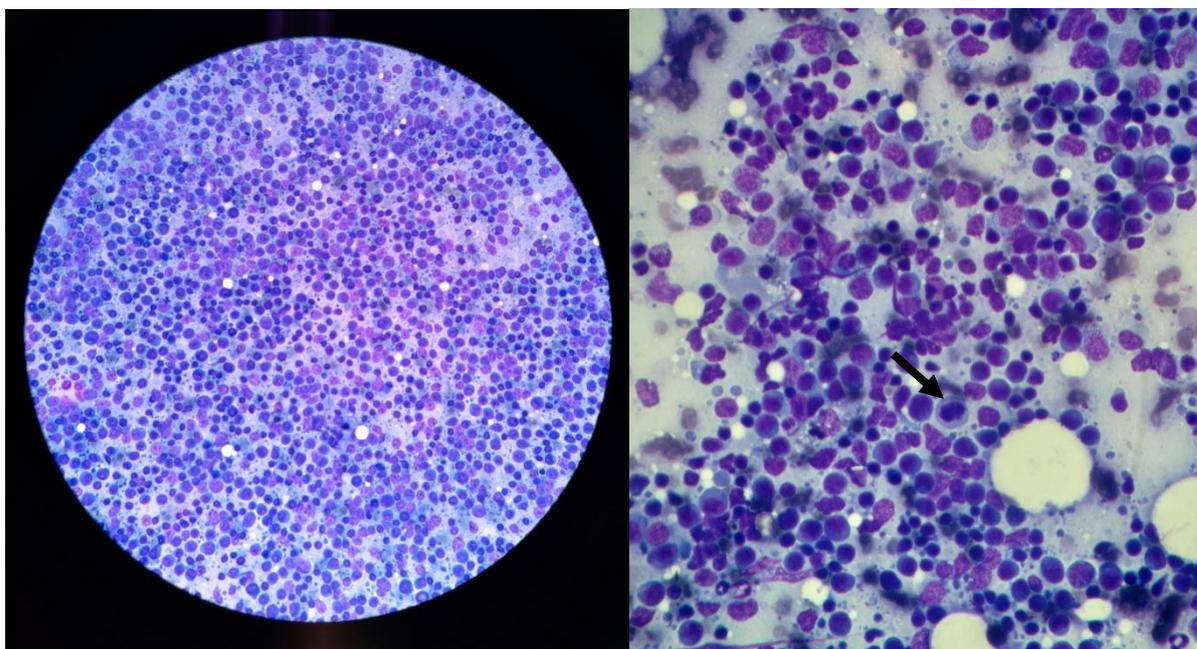


**Figura 2:** A) Execução da técnica de punção por capilaridade em felino apresentando linfadenomegalia. B) Deposição da amostra sobre a lâmina.  
Fonte: Arquivo pessoal, 2021

Para o diagnóstico citológico alguns critérios devem ser observados na amostra sugestiva de linfoma tais como: forma e tamanho das células, coloração e volume do citoplasma, forma, tamanho e posição do núcleo, quantidade, tamanho, nitidez e localização dos nucléolos, aparência da cromatina e índice mitótico (IM) (JANKOWSKA et al., 2019). Comumente os linfócitos neoplásicos são de tamanho superior comparado aos neutrófilos, os de dimensão média a grande são 1,5 a 2 vezes ou  $>2$  a três vezes o diâmetro de uma hemácia, respectivamente. A cromatina é caracterizada como finamente granular e dispersa, citoplasma basofílico, relação núcleo-citoplasma baixa e nucléolos evidentes (COWELL et al., 2009). O índice mitótico é avaliado em cinco campos contando figuras de mitoses, sendo classificadas em: índice mitótico baixo (0-1 mitoses/5 campos), moderado (2-4 mitoses/ 5 campos) e alto ( $>5$  mitoses/ 5 campos) (FOURNEL – FLEURY et al., 2002).

Diversas alterações podem ser identificadas na avaliação citológica do linfoma (PELETEIRO et al., 2011). O primeiro parâmetro a ser observado é a densidade celular, a qual é feita em baixa ampliação no microscópio e por toda amostra. A

densidade celular encontra-se invariavelmente aumentada, essa densidade pode ser comparada com outras lâminas feitas pela mesma técnica. O segundo parâmetro é a monotonia celular, com a progressiva substituição de células normais pelas células neoplásicas, observa-se uma monotonia celular aumentada de um ou dois tipos de células tumorais. O índice mitótico apresenta-se elevado com presença de mitoses atípicas. Embora este aumento esteja atrelado a alto grau de malignidade, normalmente apresenta boa resposta ao tratamento. A presença de corpos linfoglandulares são abundantes, esta formação corresponde a detritos de células destruídas, a qual apresenta-se em formas arredondadas de cor azul claro. A fragilidade celular é bem marcante no linfoma o que pode ser observado por bastantes material nuclear livre. Há presença de células macrofágicas elevadas, com corpos tingíveis no citoplasma. As atipias celulares são bem marcantes e comuns no linfoma sendo observadas por células linfoides binucleadas ou multinucleadas (PELETEIRO et al., 2011).



**Figura 3:** Amostra citológica de linfonodo, canino, fêmea, SRD, adulto.

Amostra citológica de marcada celularidade composta por uma população homogênea de linfócitos, onde há predomínio de médios a grandes seguidos de pequenos. O citoplasma apresenta-se distinto, moderado a abundante e basofílico. O núcleo apresenta-se redondo, central a periférico contendo cromatina condensada e os nucléolos evidentes, múltiplos e periféricos. Foram observados presença de macrófagos, neutrófilos e figuras de mitoses (0-1/Obj 40x). Fundo de lâmina claro a basofílico contendo corpúsculo linfoglandulares. Inter.: Amostra citológica sugestiva de linfoma.

Fonte: Comin A., 2021

O exame citopatológico de um linfonodo ou tecido acometido é bastante utilizado como diagnóstico de linfoma, todavia há situações a qual o diagnóstico definitivo pode ficar comprometido ou até mesmo não ser concluído (ZANDVLIET, 2016). Para diagnóstico definitivo e classificação do linfoma, recomenda-se a avaliação histopatológica (WOLFESBERGER et al., 2016). Por meio da histopatologia será possível categorizar o linfoma, para então determinar a conduta terapêutica e prognóstico do paciente (RASKIN; MEYER, 2012).

### 1.3.6 Avaliação histopatológica

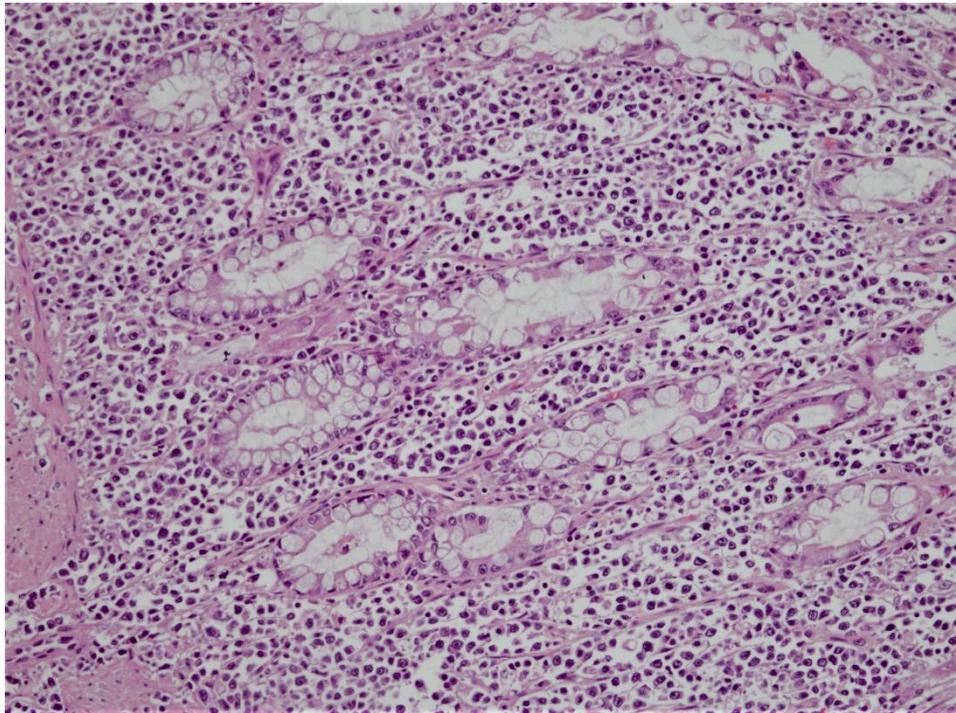
Embora o exame citopatológico seja adequado para o diagnóstico, a análise histopatológica fornece informações adicionais em relação à arquitetura do tecido, organização celular e figuras de mitoses. Além de proporcionar material para técnicas de imunofenotipagem que auxiliam na identificação e classificação dos tipos de linfomas (BURKHARD; BIENZLE, 2015).

A técnica histopatológica pode ser realizada a partir de fragmentos de tecidos oriundos de necropsias ou por biópsias incisional ou excisional. O material é coletado por *punch* ou procedimento cirúrgico, onde os fragmentos de tecidos são padronizados, fixados em formol a 10%, processados rotineiramente para histologia e corados por hematoxilina e eosina (BRAZ et al., 2016; LEITE-FILHO et al., 2018). A análise histológica do linfoma é constituída de uma marcada infiltração celular, com aparência monomórfica de linfócitos imaturos e substituição de estruturas do tecido por células neoplásicas infiltrantes (MOORE et al., 2005). Com a avaliação histopatológica, é possível classificar os linfomas em diferentes categorias de acordo com os parâmetros designados pelos sistemas de classificação do linfoma (CHINO et al., 2013).

Os linfomas caninos e felinos são classificados em Hodgkin-símiles (LH) e não Hodgkin-símiles (LNH) (GRANDI; BARRA, 2019). Para detalhar as classificações, diversos sistemas foram descritos, dentre eles destaca-se: a classificação de Kiel que se baseia em características cito-imunológicas, a *Working Formulation* (NCI-WF) que classifica os linfomas em alto e baixo grau, a *Revised European American Lymphoma Classification* (REAL), além destes a Organização Mundial de Saúde (OMS)

desenvolveu um sistema que correlaciona as categorias de linfoma com seu comportamento e grau de malignidade (VEZZALI et al., 2009).

A maioria dos sistemas de classificações requerem amostras histológicas, exceto a de Kiel que também pode ser aplicada na citologia (GRANDI; BARRA, 2019). O sistema mais utilizado atualmente para classificar linfomas felinos são NCI-WF e OMS, contudo o sistema NCI-WF não utiliza imunofenotipagem, baseando-se apenas na arquitetura, proporção de células, característica nucleares e índice mitótico (GRANDI; BARRA, 2019). Já o sistema da OMS correlaciona os critérios citomorfológicos e clínicos, incluindo a imunofenotipagem (VEZZALI et al., 2009). A Figura 4 exemplifica uma amostra histopatológica compatível com linfoma, a qual é possível observar a integridade do tecido.



**Figura 4:** Amostra histopatológica do Intestino grosso (cólon), felino, SRD, fêmea, adulto. Massa composta por uma proliferação densamente celular, não encapsulada, expansiva. Padrão de organização celular formado por um manto de células neoplásicas correspondendo a grandes linfócitos, redondos com moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinófilico. Os núcleos apresentam-se redondos a ovais, com localização central e cromatina frouxa. Nucléolos únicos, basofílicos e evidentes. Observa-se duas mitoses em 10 campos de grande aumento (400x). Interpretação: Linfoma difuso de grandes células não clivadas e de baixo grau.

Fonte: Fighera, R.; Mazaro, R, 2021

### 1.3.7 Imunofenotipagem

A imunofenotipagem é considerada uma técnica de grande valor diagnóstico para linfomas, esta técnica permite utilizar marcadores em células tumorais de uma determinada linhagem celular B ou T, ou seja, determinam o tipo de linfoma. Para melhor eficiência da técnica, recomenda-se utilizar mais de um anticorpo, pois pode ocorrer que um único marcador não seja interpretável (PELETEIRO et al., 2011).

Os principais marcadores utilizados para linfomas são o anti-CD3 para linfomas tipo T e anti-CD 79 $\alpha$ cy para linfomas do tipo B (SAPIERZYŃSKI et al., 2016; JANKOWSKA et al., 2019). O marcador CD3 é um anticorpo policlonal que marca membrana celular e citoplasma de células linfoides do tipo T. Em contrapartida o marcador CD 79  $\alpha$ cy é um anticorpo monoclonal que marca o citoplasma celular, identificando células linfoides do tipo B normais ou tumorais (PELETEIRO et al., 2011).

Esfregaços citológicos corados com giemsa, podem sugerir determinados tipos de imunofenótipos, baseando-se em características morfológicas. Entretanto para determinação do imunofenótipo com precisão, recomenda-se a realização das técnicas de imunocitoquímica ou imunohistoquímica (FOURNEL-FLEURY et al., 2002).

A imunocitoquímica é considerada uma técnica que não apresenta dificuldades na aplicação (SAPIERZYŃSKI et al., 2016). A coloração aplicada tem suas especificidades e utiliza no mínimo dois tipos de marcadores (CD3 e CD 79 $\alpha$ cy) em amostras citológicas. O resultado é considerado positivo quando 80% das células linfoides apresentarem forte reação citoplasmática com os marcadores (JANKOWSKA et al., 2019).

Em amostra de tecidos oriundos de análises histopatológicas, recomenda-se o uso da imunohistoquímica, para realização da imunofenotipagem (GAMBINI et al., 2021). As amostras de tecidos fixadas em formalina e embebidas em parafina, devem passar por processos de desparafinização e submissão para recuperação do antígeno, pois a subfixação ou superfixação podem alterar a detecção dos antígenos (BURKHARD; BIENZLE, 2015). Após este procedimento as amostras são encaminhadas para coloração por imunohistoquímica e aplicação dos marcadores para identificação de células linfoides (CD3 e CD 79 $\alpha$ cy) (NAGATA et al., 2012).

Um dos critérios avaliados para classificação da gravidade do linfoma é medição da atividade proliferativa que pode ser avaliada pelo índice mitótico ou por

imunomarcagem pelo marcador Ki67 (SAPIERZYŃSKI et al., 2016). A utilização do marcador Ki67 identifica atividade proliferativa e mostrou-se eficiente na diferenciação entre neoplasias malignas e não malignas em conjunto com as demais análises, podendo ser utilizada tanto na imunocitoquímica quanto na imunohistoquímica (FERNANDES et al., 2015).

A citometria de fluxo é um método de imunofenotipagem que se baseia na identificação de superfícies únicas ou diversas de antígenos em suspensão, por dispersão de luz. Os anticorpos monoclonais com fluoresceína marcam os antígenos de membrana, caracterizando as células separadamente por suas propriedades, como tamanho, citoplasma, conteúdo genético (DNA ou RNA) e proteínas associadas a membrana ou intracelular (CULMSEE; NOLTE, 2002). A citometria de fluxo tem sido utilizada para identificar populações de células linfoides, avaliar maturação celular e monitorar doenças. Sendo considerada uma ferramenta importante para determinar o imunofenótipo de neoplasias hematopoiéticas em cães e gatos, todavia esta técnica apresenta dificuldades atreladas ao alto custo dos equipamentos e capacitação de profissionais (BURKHARD; BIENZLE, 2015).

A utilização da imunofenotipagem tem se tornado uma ferramenta de valor diagnóstico na classificação dos tipos de linfoma (FERNANDES et al., 2015). A determinação do tipo linfoma viabiliza a melhor escolha de medidas terapêuticas, pois linfomas tipo B tem demonstrado melhor prognóstico comparado ao do tipo T (PELETEIRO et al., 2011). Portanto a aplicação das técnicas de imunofenotipagem é recomendada para definir os tipos e subtipos de linfoma (GAMBINI et al., 2021).

### **1.3.8 Molecular**

O diagnóstico molecular é realizado quando os testes convencionais são inconclusivos (BERNARDI et al., 2020). Este possibilita distinguir populações de linfócitos reativos de linfócitos neoplásicos, permite detectar se a neoplasia é recente ou já foi tratada, detecta mutações gênicas, possibilita detectar os primeiros estágios do linfoma e viabiliza a escolha do tipo de quimioterapia mais eficaz (AVERY, 2012).

A avaliação molecular avalia a clonalidade de células linfoides em uma lesão linfoproliferativa, ou seja, avalia se o grupo de células são derivadas de um único clone. No linfoma a identificação da clonalidade de células B ou T necessitam de uma

detecção clonal do gene receptor (BURKHARD; BIENZLE, 2015). Um método utilizado para detectar tal clonalidade é o PCR (reação em cadeia da polimerase), que permite a detecção do DNA de células linfoides clonadas, extraídas de tecidos em FFPE (parafina fixada em formalina incorporada) ou amostras de biópsias congeladas (FREICHE et al., 2021). Como este ensaio é mais específico, foi denominado de ensaio de PARR (PCR para rearranjos de receptor antígeno), este diverge dos ensaios de PCR convencionais que focam em determinar o DNA do agente infeccioso (AVERY, 2012). Para realização do PARR, o DNA pode ser colhido de amostras de fluido, lâminas citológicas, cortes histológicos ou do sangue (BURKHARD; BIENZLE, 2015).

Durante o desenvolvimento de células T, determinados genes sofrem rearranjo e codificam o receptor de células T (TCR) e as células B sofre uma alteração genética que codificam o receptor de imunoglobulina (Ig) (BURNETT et al., 2003). Como resultado cada linfócito tem um ligeiro receptor TCR ou Ig diferente, ou seja, em tecido linfoide benigno é possível observa a diversidade de receptores. Em contraposição na neoplasia maligna as células filhas possuem o mesmo receptor de antígeno originário de um único produto, conseqüente podemos observar uma população monoclonal (BURKHARD; BIENZLE, 2015)

Nos felinos a avaliação molecular é bem empregada no diagnóstico de linfoma alimentar, pois este tipo de linfoma apresenta muitas especificações que na maioria das vezes não é possível diferenciá-las na análise histopatológica, o que requer uma avaliação mais detalhada, como a molecular (MOORE et al., 2005).

Recomenda-se analisar o PARR em conjunto com a clínica, diagnóstico morfológico e imunofenotipagem para obtenção de resultados mais fidedignos. Este método é considerado um método diagnóstico sensível e específico (MOORE et al., 2005).

## 1.4 ESTADIAMENTO

O linfoma em cães e gatos é formado por um grupo heterogêneo de enfermidades que apresentam comportamentos biológicos diferentes correlacionados com subtipos histológicos e extensão sistêmica. Além da classificação baseada na histopatologia, o estadiamento clínico é considerado um fator importante para escolha do tratamento (MARCONATO et al., 2016).

O estadiamento do linfoma canino ou felino é classificado a partir do que fora definido pela OMS (Organização Mundial de Saúde), baseando-se em critérios clinicopatológicos e clínicos (NELSON; COUTO, 2015). Além dos critérios clínicos, a avaliação medular e o diagnóstico por imagem podem auxiliar na extensão da doença (VAIL et al., 2019).

A classificação consiste em cinco estágios, onde os linfonodos são frequentemente afetados, seja de forma primária ou secundária (PELETEIRO et al., 2011). Considera-se também uma subdivisão de cada estágio, que auxilia na caracterização do desempenho clínico do animal, sendo definido pela ausência ou presença de sinais sistêmicos (ZANDILIVIET, 2016). O estágio I apresenta-se com o envolvimento de um linfonodo regional ou um nódulo solitário (extranodal), pode-se destacar que nos felinos esta apresentação é bem ocorrente (MOORE et al., 2013). Apesar da classificação anatômica e o estadiamento serem critérios distintos, ambos se relacionam para avaliar a extensão da doença, sendo utilizados em conjunto para avaliação do animal (NELSON; COUTO, 2015). No quadro abaixo descreve os cinco estágios que compõem o estadiamento com envolvimento dos linfonodos.

**Quadro 1:** Sistema de estadiamento clínico empregado no linfoma.

ESTADIAMENTO	
Estágio I	Um linfonodo acometido ou órgão linfoide. Nódulo único (extranodal)
Estágio II	Presença de uma neoplasia extranodal com envolvimento de um linfonodo regional
	Acometimento de dois ou mais linfonodos, na mesma área do diafragma.
	Existência de duas neoplasias extranodais no mesmo lado do diafragma, com ou sem abrangência dos linfonodos regionais.
	Existência de um nódulo primário presente no trago gastrointestinal, com ou sem abrangência do linfonodo mesentérico
Estágio III	Existência de duas neoplasias extranodais em lados distintos do diafragma.
	Aumento de dois ou mais linfonodos de ambos os lados do diafragma
	Nódulo primário intra-abdominal
	Nódulos epidural ou paraespinal
Estágio IV	Envolvimentos do fígado e/ou baço, além dos estágios I, II, III
Estágio V	Envolvimento do SNC e/ou medula, além dos estágios I, II, III e IV.
Subclassificação de todos os estágios acima.	a) Ausência de sinais sistêmicos; b) Presença de sinais sistêmicos.

Fonte: HORTA et al., 2020

O estadiamento do linfoma em felinos tem apresentado dificuldade devido as diversas formas anatômicas existentes (MOORE et al., 2013). Portanto o estadiamento do linfoma é importante para avaliar a extensão da doença e sua ligação com o prognóstico do paciente (RIBEIRO et al., 2015).

## 2 CONCLUSÃO

O diagnóstico de linfoma em felinos ainda apresenta algumas dificuldades em sua definição, diante disto concluímos que para obter-se o diagnóstico decisivo vários métodos são viáveis. A CAF é um método de baixo custo e de fácil realização, todavia este método pode apresentar resultados inconclusivos. A análise histopatológica possibilita a visualização da estrutura do tecido acometido e viabiliza a aplicação das classificações definidas para o linfoma. Os sistemas de classificação são necessários para diferenciar cada tipo e subtipo do linfoma. Para auxiliar nesta classificação, técnicas de imunofenotipagem (imunocitoquímica, imuno-histoquímica e citometria de fluxo) são aplicadas para identificar mais especificamente os tipos de células que compõem a neoplasia. Embora todos os métodos convencionais apresentem boa aplicação, o diagnóstico molecular é recomendado em casos que necessite de uma análise mais específica. Além da aplicação das técnicas de diagnóstico, a realização do estadiamento é recomendado para identificar a extensão da doença. Portanto para que se possa definir o tratamento mais eficaz e apresentar o melhor prognóstico aos pacientes é necessário o conhecimento das aplicações dos diferentes métodos de diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

AVERY, A. C. Molecular Diagnostics of Hematologic Malignancies in Small Animals. **Vet Clin Small Anim**, v. 42, p. 97–110, 2012.

BARRS, V. R.; BEATTY, J. A. Feline Alimentary Lymphoma: Classification, Risk Factors, Clinical Signs And Non-Invasive Diagnostics. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, p. 182–190, 2012.

BERALDO, M. R. A.; VARZIM, F. L. S. B.; PULZ, L. H. Linfoma multicêntrico canino: uma sinopse sobre os aspectos clinicopatológicos e alterações laboratoriais. **Revista mv&z**, São Paulo, v.18, n.2, 2020.

BERNARDI, S. et al. Flow Cytometric Analysis of Mediastinal Masses in Cats: A Retrospective Study. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 1-8, 2020.

BORGES, M. D. L. et al. Caracterização Citomorfológica e Anatômica dos Linfomas Caninos. **RPCV**, v. 110, p.150-154, 2015.

BRAZ, P. H. et al. Comparação entre a citopatologia por biopsia com agulha fina e a histopatologia no diagnóstico das neoplasias cutâneas e subcutâneas de cães. **Pesq. Vet. Bras**, v. 36(3), p. 197-203, 2016.

BROMAN, M. M.; MILLER, M. A. Pathology in Practice. **JAVMA**, v. 248, n. 4, p. 381-383, 2016.

BURNETT, R. C. et al. Diagnosis of Canine Lymphoid Neoplasia Using Clonal Rearrangements of Antigen Receptor Genes. **Vet Pathol**, v. 40, p. 32–41, 2003.

BURKHARD, M. J.; BIENZLE, D. Making Sense of Lymphoma Diagnostics in Small Animal Patients. **Clin Lab Med**, v. 35, p. 591–607, 2015.

CALAZANS, S.G.; DALECK, C. R.; NARDI, A. B. Linfomas. In:\_\_\_\_ **Oncologia em cães de gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap 49. p. 930-955.

CARDOSO, M. J. L. et al. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, p. 19-24, 2004.

CHAN, C. M.; Frimberger, A. E.; MOORE, A. S. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015). **Vet Dermatol**, v. 29, p. 154–e59, 2018.

CHINO J, FUJINO Y, KOBAYASHIA T, et al. Cytomorphological and immunological classification of feline lymphomas: clinicopathological features of 76 cases. **J Vet Med Sci**, v.75, p. 701–707, 2013.

COSTA, F. P. S. et al. A utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico dos linfomas não-Hodgkin. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v. 27(1), p. 16-20, 2005.

COUTO, C. G. Advances in the treatment of the cat with lymphoma in Practice. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 2, p. 95-100, 2000.

COWELL, R. L. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: Medvet, 2009.

CRISTO, T. G. et al. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. **J. Comp. Path Elsiever**, v. 166, p. 20 – 28, 2019.

CULMSEE, K.; NOLTE, I. Flow cytometry and its application in small animal oncology. **Methods in Cell Science**, v. 24, p. 49–54, 2002.

DEMKO, J. L.; COHN, L. A. Chronic nasal discharge in cats: 75 cases (1993–2004). **JAVMA**, v. 230, n. 7, p. 1032- 1037, 2007.

FERNANDES, N. C. C. A. et al. Liquid-based cytology and cell block immunocytochemistry in veterinary medicine: comparison with standard cytology for the evaluation of canine lymphoid samples. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. 1-10, 2015.

FIGHERA R.A. et al. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. **MEDVEP – Rev Cientif Med Vet Pequenos Anim Estim**, v. 4(12), p.139-146, 2006.

FOURNEL-FLEURY, C. et al. Canine T-cell Lymphomas: A Morphological, Immunological, and Clinical Study of 46 New Cases. **Vet Pathol**, v. 39, p. 92–109, 2002.

FREICHE, V. et al. Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. **J Vet Intern Med**, p.1–12, 2021.

GAMBINI, M. et al. Cytology of Feline Nodal Lymphoma: Low Interobserver Agreement and Variable Accuracy in Immunophenotype Prediction. **J. Comp. Path**, v. 184, p.1e6, 2021.

GIEGER, T. Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. **Vet Clin Small Anim Elsevier**, v. 41, p. 419-432, 2011.

GRANDI, F.; BARRA, C. N. **Citopatologia dos linfomas em cães e gatos**.1ed. São Paulo: VetSchool, 2019.

GRANDI, F; ROCHA, N. S. Introdução ao citodiagnóstico em Medicina Veterinária. In\_\_\_\_. **Citopatologia Veterinária Diagnóstica**. 1.ed. São Paulo: Med Vet, 2014. Cap 1, p. 1-7.

HAGIWARA, M. K.; RECHE JUNIOR, A. Retrovírus dos Felinos: Leucemia Viral Felina. In: MEGID, J; RIBEIRO, M.G; PAES, A. C (Org). **Doenças infecciosas em animais de produção e companhia**.1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 76, p. 825-835.

HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. **Vet Clin Small Anim, Elsevier**, v. 50, p. 1013–1036, 2020.

HERMO, G. H. et al. Effect of atorvastatin in a Case of Feline Multicentric Lymphoma – Case Report. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 59, p. 69–76, 2011.

HORTA, R. S. et al. LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an área endemic for feline leukemia vírus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1-12, 2020.

JANKOWSKA, U. et al. Epidemiology, clinical and cytological Features of lymphoma in boxer dogs. **Acta veterinaria hungarica**, v. 67 (2), p. 224–240, 2019.

LAKOORAJ, H. M. et al. Multicentric lymphoma in a Rottweiler dog with bilateral ocular involvement: A case report. **Veterinary Research Forum**, v. 9 (3), p. 285 – 288, 2018.

LEITE-FILHO, R. V. et al. Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Vet Comp Oncol**, v. 18, p. 224–230, 2019.

MARCONATO, L. et al. Conformity and controversies in the diagnosis, staging and follow-up evaluation of canine nodal lymphoma: a systematic review of the last 15 years of published literature. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. 1-13, 2016.

MANDARA, M. T.; MOTTA, L.; CALO, P. Distribution of feline lymphoma in the central and peripheral nervous systems. **The Veterinary Journal**, v. 216, p. 109–116, 2016.

MARIONI-HENRY, K. et al. Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). **JAVMA**, v. 232, n. 2, p. 237-243, 2008.

MEICHNER, K.; BOMHARD, W. Patient characteristics, histopathological findings and outcome in 97 cats with extranodal subcutaneous lymphoma (2007–2011). **Veterinary and Comparative Oncology**, 2014.

MORRIS, J.; DOBSON, J. M. Haematopoietic System. In:\_\_\_\_**Small animal oncology**. 1.ed. França: Blackwell Science, 2001. cap. 15, p. 228-239.

MOORE, P. F. et al. Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.106, p. 167–178, 2005.

MOORE, A. Extranodal lymphoma in the cat: Prognostic factors and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 379–390, 2013.

MUSCIANO, A. R. et al. Clinical and histopathological classification of feline intraocular lymphoma. **Veterinary Ophthalmology**, p. 1–13, 2019.

NAGATA, N. et al. The usefulness of immunohistochemistry to differentiate between nasal carcinoma and lymphoma in cats: 140 cases (1986–2000). **Veterinary and Comparative Oncology**, p. 1- 6, 2012.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

OLIVEIRA, A. I. A. **Linfoma canino e felino: Revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos**. 2014. 72f. Dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

PELETEIRO, M. C. et al. **Atlas de Citologia Veterinária**. 1. ed. Lisboa: Lidel, 2011.

RASKIN, D.; MEYER, J. **Citologia clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RIBEIRO, R. C. S.; ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. Linfoma canino: revisão de literatura. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v. 9, n.1-4, p.10-19, 2015.

RICHTER, K.P. Feline gastrointestinal lymphoma. **Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v.33, n.5, p. 1083-1098, 2003.

ROOK, K. A. Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. **Vet Clin Small Anim, Elsevier**, p. 1-15, 2018.

SÁNCHEZ, D. et al., Canine lymphoma: Pathological and clinical characteristics of patients treated at a referral hospital. **Veterinaria México OA**, v. 6, n. 2, p. 1-11, 2019.

SAPIERZYŃSKI, R. et al. Cytodiagnosics of canine lymphomas– possibilities and limitations. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 19, n. 2, p. 433–439, 2016.

SCHMIDT, J. M. et al. Feline paediatric oncology: retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 306–311, 2010.

SGARIONI, A. Z. **Linfoma Mediastinal em um felino: Relato De Caso**. 2019. 30f. Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

TAYLOR, A. et al. Clinical characteristics and outcome of dogs with presumed primary renal lymphoma. **Journal of Small Animal Practice**, p. 1- 8, 2019.

TAYLOR, A. J. et al., Ultrasonographic Characteristics of Canine Renal Lymphoma. **Vet Radiol Ultrasound**, v. 00, n. 0, p. 1–6, 2014.

TIDD, K. S. et al. Outcomes in 40 cats with discrete intermediate- or large-cell gastrointestinal lymphoma masses treated with surgical mass resection (2005-2015). **Veterinary Surgery**, p. 1–11, 2019.

WILLIAMS, A. G.; HOHENHAUS, A. E.; LAMB, K.E. Incidence and treatment of feline renal lymphoma: 27 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p 1-9, 2020.

WILSON, H.M. Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. **Topics in companion animal medicine**, v.23, n.4, p. 177-184, 2008.

WOLFESBERGER, B. et al. Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats?. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1-10, 2016.

VAIL, D. M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J. M. Hematopoietic Tumors. In: **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, p. 688–772. 2019.

VAIL, D. M.; YOUNG, K.M. Hematopoietic Tumors. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, cap. 31, p. 699-733, 2007.

VEZZALI, E. et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 8, p. 38–49, 2009.

ZANDVLIET, M. Canine lymphoma: a review. **Veterinary Quarterly**, p. 1-29, 2016.