

LINFOMA MEDIASTINAL EM FELINO FELV POSITIVO- RELATO DE CASO

Larissa Schimanski¹, Fatima Abou Ghaouche de Moraes¹, Carla Fredrichsen Moya³

¹ Mestranda em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO), Campus Cedeteg, Guarapuava-PR

² Professora Doutora da área de Reprodução Animal do curso de Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO), Campus Cedeteg, Guarapuava – PR

E-mail: laschimanski@hotmail.com

Recebido em: 15/08/2023 – Aprovado em: 15/09/2023 – Publicado em: 30/09/2023

DOI: 10.18677/EnciBio_2023C15

RESUMO

O linfoma é a neoplasia felina mais comum, podendo representar até 90% das neoplasias hematopoiéticas nessa espécie. Sabe-se que as infecções por retrovírus, como a imunodeficiência viral felina (FIV) e a leucemia viral felina (FeLV) acabam predispondo a ocorrência desse. O linfoma mediastinal envolve os linfonodos mediastinais e/ou timo. O diagnóstico definitivo é realizado por meio da citologia e/ou histopatologia. A quimioterapia é o tratamento de escolha para a maioria dos linfomas felinos, possuindo vários protocolos, com duração e resultados variáveis. O objetivo desse trabalho foi relatar um caso de um felino, fêmea, de um ano e seis meses de idade, com diagnóstico de FeLV e linfoma mediastinal, atendida na Clínica Escola Veterinária (CEVET) da Unicentro, em Guarapuava/PR. O tratamento foi realizado com o protocolo CHOP (vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona), contudo a paciente não obteve boa resposta, sendo eutanasiada e necropsiada, com detecção de comprometimento de saco pericárdico e linfonodos hepáticos.

PALAVRAS-CHAVE: Gato; Neoplasia; Protocolo; Quimioterapia.

MEDIASTINAL LYMPHOMA IN FELV POSITIVE FELINE – CASE REPORT

ABSTRACT

Lymphoma is the most common feline neoplasia, representing up to 90% of hematopoietic neoplasia in this species. It is known that retrovirus infections, such as feline immunodeficiency viral (FIV) and feline leukemia viral (FeLV) end up predisposing to occurrence of the lymphoma. Mediastinal lymphoma involves the mediastinal and/or thymus lymph nodes. The definitive diagnosis is made through cytology and/or histopathology. Chemotherapy is the treatment of choice for most feline lymphomas, with several protocols, with variable duration and results. The objective of this article was to report a case of a feline, female, one year and six months old, diagnosed with FeLV and mediastinal lymphoma, attended at the Clínica Escola Veterinária (CEVET) of Unicentro, in Guarapuava/PR. The treatment was

carried out with the CHOP protocol (vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone), however the patient did not obtain a good response, being euthanized, and necropsied, with detection of involvement of the pericardial sac and hepatic lymph nodes.

KEYWORDS: Cat; Neoplasia; Protocol; Chemotherapy.

INTRODUÇÃO

Linfomas são neoplasias que possuem como característica a proliferação de linfócitos malignos, originando-se principalmente de órgãos linfoides, como medula óssea, baço e linfonodos. Porém, os linfomas podem ocorrer em praticamente qualquer órgão, devido a contínua migração dos linfócitos pelos tecidos do organismo (CALAZANS *et al.*, 2016).

É considerado a neoplasia felina mais comum, podendo representar até 90% das neoplasias hematopoiéticas e aproximadamente um terço de todos os tumores nesta espécie (HORTA *et al.*, 2020). Os linfomas podem acometer felinos de qualquer idade, sexo ou raça, embora gatos de raças puras, como Siamês, Manx e Birmanês possam ter maior risco (CHOY; BRYAN, 2015).

A imunossupressão é um fator que acaba predispondo cães e gatos aos tumores. Sabe-se que em gatos, as infecções por retrovírus, como a imunodeficiência viral felina (FIV) e a leucemia viral felina (FeLV) são fatores predisponentes ao linfoma, embora a prática da vacinação tenha diminuído a incidência desses vírus (CALAZANS *et al.*, 2016; LEITE-FILHO *et al.*, 2019).

O linfoma pode ser classificado de acordo com a sua localização, podendo ser emergente de órgãos periféricos (linfáticos ou extralinfáticos) e surgir dos linfonodos, sendo classificados como nodal, como por exemplo o linfoma multicêntrico ou mediastinal. Pode também ser chamado de extranodal, como o tímico, alimentar, cutâneo, ocular, renal ou espinhal (TESKE *et al.*, 2002; HORTA *et al.*, 2020). O linfoma mediastinal envolve os linfonodos mediastinais e/ou timo, tendo um prognóstico desfavorável (CALAZANS *et al.*, 2016).

Os sinais clínicos apresentados pelo animal com linfoma mediastinal incluem dispneia, taquipneia e sons cardíacos e pulmonares abafados. Em casos mais raros, pode estar presente a Síndrome de Horner e edema de face. A efusão pleural é um achado comum nessa doença (VAIL, 2007). Alguns animais ainda podem apresentar tosse ou regurgitação de início recente (NELSON; COUTO, 2015).

Com relação ao diagnóstico, os achados de exame físico e sinais clínicos são sugestivos, porém é necessário que, antes de se iniciar a terapia, seja confirmada a doença por meio de exame citológico, histopatológico e até mesmo o uso de técnicas moleculares, como a imunofenotipagem por citometria de fluxo ou imunohistoquímica e a análise clonal pela reação em cadeia da polimerase (PCR), entre outros (NELSON; COUTO, 2015).

A radiografia, ultrassonografia ou tomografia computadorizada são exames complementares importantes para auxiliar no diagnóstico da enfermidade. Essas técnicas ajudam a definir o volume da massa e a heterogeneidade da estrutura, sendo importante para auxiliar em procedimentos como a citologia (BERNARDI *et al.*, 2020). A radiografia torácica, que é um exame mais simples e prático, pode revelar a presença de massa mediastinal e a existência de efusão pleural em alguns casos (COUTO, 2000; VAIL, 2007).

A quimioterapia é o tratamento de escolha para a maioria dos linfomas felinos, porém a resposta ao tratamento não é tão eficaz quando comparado ao linfoma canino. Os agentes antineoplásicos usados incluem a doxorubicina,

vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, L-asparaginase, lomustina e prednisolona (ETTINGER, 2003; VAIL, 2007). Esses agentes geralmente são combinados, originando diferentes protocolos com duração e resultados variáveis (FABRIZIO *et al.*, 2014).

O melhor indicador do prognóstico é a resposta ao tratamento, sendo na sua maioria desfavorável. É importante ressaltar ao tutor que a cura é quase impossível e que o foco do tratamento é atingir o máximo de sobrevida e fornecer qualidade de vida ao paciente (SGARIONI, 2019). O objetivo desse trabalho foi relatar um caso de linfoma mediastinal em um felino FeLV positivo.

RELATO DE CASO

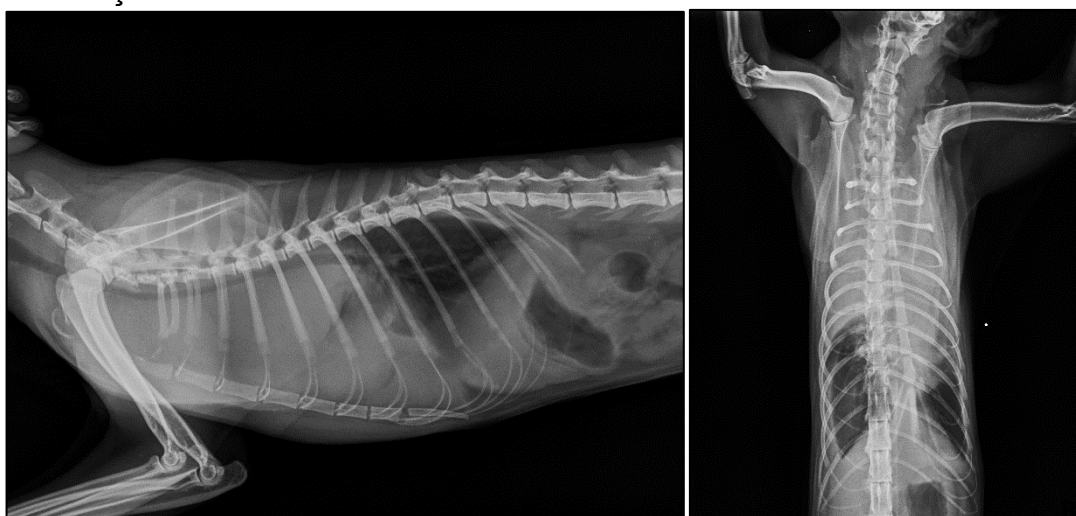
Foi atendido na Clínica Escola Veterinária “Prof. Dr. Marcos Vinicius Tranquilim” (CEVET) da Unicentro, em Guarapuava/Paraná, um felino, fêmea, sem raça definida (SRD), de um ano e seis meses de idade, pesando 2,8 kg. Na anamnese, o responsável relatou que o animal apresentou quadros de regurgitação, sendo diagnosticada em outra clínica com o vírus da leucemia felina (FeLV) através do teste rápido (SNAP FIV/FeLV), e com linfoma mediastinal. Iniciou o protocolo quimioterápico com o COP (vincristina, ciclofosfamida e prednisolona) por dois meses e que queria dar continuidade ao tratamento antineoplásico. Reportou ainda que a paciente se apresentava com hiporexia leve, oligodipsia e normoúria, não possuía vacinação e havia respondido bem ao tratamento inicial realizado na outra clínica.

A paciente em questão era agressiva, dificultando o exame físico minucioso. Foi possível observar escore corporal 2 (escala de 1 a 5), que a mesma se encontrava normohidratada, com mucosas normocoradas, normosfigmia e campo pulmonar limpo, sem alteração no padrão respiratório. Parecia ter sensibilidade dolorosa à palpação abdominal e andava com a coluna cifótica.

O animal foi então submetido à sedação para a realização de todos os exames complementares, incluindo radiografia torácica, ultrassonografia abdominal, exames hematológicos e bioquímicos, urinálise, relação proteína/creatinina urinária (RPCU) e citologia do linfonodo mediastinal. A sedação foi feita pela associação dos fármacos clorpromazina (0,1 mg/kg), metadona (0,5 mg/kg), midazolam (0,5 mg/kg) e cetamina (5 mg/kg), pela via intramuscular.

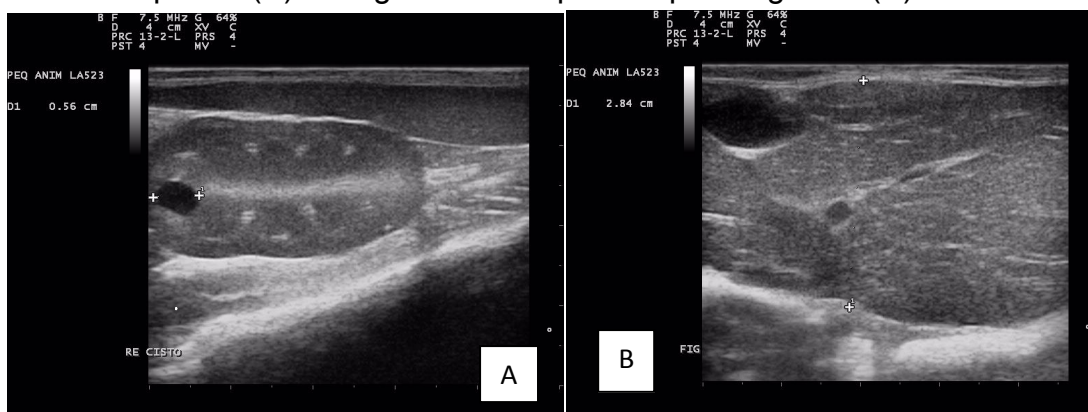
O hemograma revelou um quadro de anemia com hematócrito (Ht) de 19,4%, linfopenia (727 linfócitos/mm³) e trombocitopenia (121.000 plaquetas/mm³). A análise bioquímica apresentou valores de creatinina em 1 mg/dL e gama glutamil transferase (GGT) em 7 U/L. A urinálise apresentou proteinúria e leucocitúria leves, indicando um provável quadro de cistite. A radiografia torácica evidenciou a presença de massa mediastinal de aproximadamente 5,5 cm de largura por 10 cm de comprimento, causando deslocamento pulmonar dorso-caudalmente, com obliteração da silhueta cardíaca, trajeto traqueal deslocado dorsalmente em porção torácica e aumento de radiopacidade em região de linfonodo esternal (Figura 1). A ultrassonografia relevou a presença de cistos renais, linfonodo esplênico reativo e fígado hiperecogênico, não podendo descartar a presença de linfoma acometendo também o órgão (Figura 2).

FIGURA 1. Imagens radiográficas mostrando a presença de massa mediastinal, em posição laterolateral (A) e ventrodorsal (B), com obliteração da silhueta cardíaca.



Fonte: Autores (2021).

FIGURA 2. Imagens ultrassonográficas mostrando a presença de um cisto em rim esquerdo (A) e o fígado com aspecto hiperecogênico (B).



Fonte: Autores (2021).

Foi realizada a citologia aspirativa por agulha fina do linfonodo mediastinal, guiada pelo ultrassom, e o exame citológico mostrou a presença de alta celularidade, com predomínio de linfócitos médios e grandes, com núcleo irregularmente arredondados, nucléolos evidentes, múltiplos, grandes e centralizados, citoplasma amplo, de coloração moderadamente basofílico e com vacúolos, de baixo índice mitótico, sendo sugestivo para linfoma de alto grau.

Considerando o sistema de estadiamento clínico para o linfoma felino com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Quadro 1), a paciente em questão foi classificada inicialmente como estágio 4, pois as lesões hepáticas observadas ultrassonograficamente, eram bem características de que havia envolvimento do órgão, porém não foi realizada a confirmação histopatológica para que o paciente não fosse submetido a maiores riscos, como hemorragia. A punção de medula óssea também não foi realizada devido à dificuldade de manipulação do animal, a fim de evitar estresse e novas sedações/anestésias.

QUADRO 1. Estadiamento clínico para o linfoma felino.

Estágio 1 <ul style="list-style-type: none">• Nódulo solitário (extranodal) ou área anatômica única (nodal);• Inclui tumores intratorácicos primários.
Estágio 2 <ul style="list-style-type: none">• Um único tumor (extranodal) com envolvimento de linfonodos regionais;• Duas ou mais áreas nodais no mesmo lado do diafragma;• Dois tumores únicos (extranodais) com ou sem linfonodo regional, envolvendo o mesmo lado do diafragma;• Um tumor ressecável do TGI primário, normalmente na região ileocecal, com ou sem envolvimento de nódulos mesentéricos.
Estágio 3 <ul style="list-style-type: none">• Dois tumores únicos (extranodais) em lados opostos do diafragma;• Duas ou mais áreas nodais acima e abaixo do diafragma;• Todas as doenças intra-abdominais primárias extensas e irressecáveis• Todos os tumores paraespinais ou epidurais, independentemente do outro local ou locais do tumor.
Estágio 4 <ul style="list-style-type: none">• Estágios 1 a 3, com envolvimento do fígado e/ou baço.
Estágio 5 <ul style="list-style-type: none">• Estágios 1 a 4, com envolvimento inicial do SNC e/ou medula óssea.

TGI – trato gastrointestinal; SNC – sistema nervoso central.

O animal havia suspenso a quimioterapia há aproximadamente um mês, devido a mudança de cidade da responsável. Foi iniciado então, novo protocolo quimioterápico, o CHOP, que faz uso da combinação de quatro fármacos, sendo a vincristina, ciclofosfamida, prednisolona e doxorrubicina.

A paciente em questão realizou o total de nove de 25 sessões planejadas, sendo realizado o protocolo com doses e vias de administração de acordo com o quadro 1.

QUADRO 1. Protocolo CHOP para linfoma mediastinal em gatos (adaptado de Vail, 2007).

Semana de tratamento	Fármacos, dose e via de administração
1	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus Prednisolona 2 mg/kg, SID, VO
2	Ciclofosfamida 200 mg/m ² , VO ¹ Prednisolona 2 mg/kg, SID, VO
3	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus Prednisolona 1 mg/kg, SID, VO
4	Doxorrubicina 25 mg/m ² , IV, infusão em 20 minutos Prednisolona 1 mg/kg, SID, VO
6	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus Prednisolona 1 mg/kg, EDA, VO*
7	Ciclofosfamida 200 mg/m ² , VO
8	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus
9	Doxorrubicina 25 mg/m ² , IV, infusão em 20 minutos
11	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus
13	Ciclofosfamida 200 mg/m ² , VO

15	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus
17	Doxorrubicina 25 mg/m ² , IV, infusão em 20 minutos
19	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus
21	Ciclofosfamida 200 mg/m ² , VO
23	Vincristina 0,7 mg/m ² , IV, bolus
25	Doxorrubicina 25 mg/m ² , IV, infusão em 20 minutos

IV – Intravenoso; SID – uma vez ao dia; VO – via oral; EDA – em dias alternados.

¹Dose dividida para administração em três dias consecutivos.

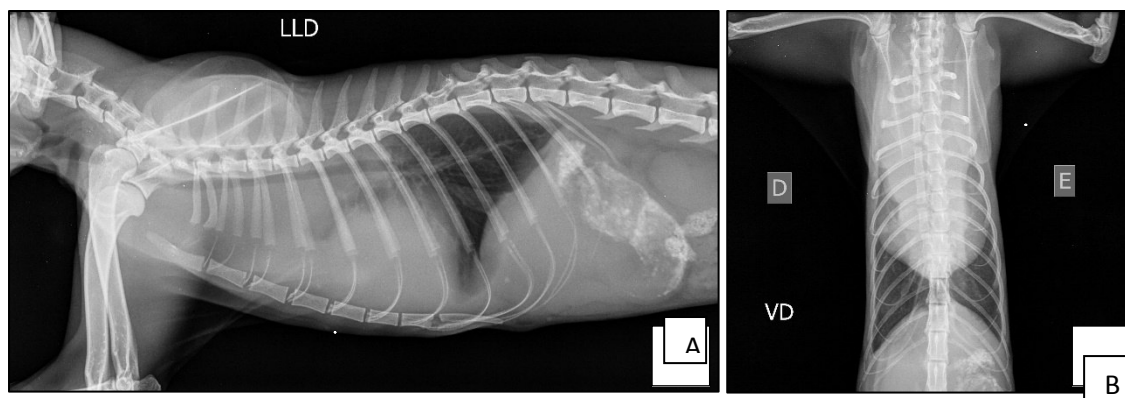
*Administração dessa forma até o fim do protocolo.

Nas primeiras quatro semanas, a paciente teve uma boa resposta ao tratamento, do ponto de vista clínico, tendo melhora nos parâmetros hematológicos avaliados semanalmente, e em cada retorno, a tutora relatava que a gata se encontrava em bom estado geral, ativa, com normofagia, normodipsia e sem alterações respiratórias. A partir da sexta semana, foi observado agravamento do quadro, com perda de peso e apetite caprichoso, além de apresentar aumento de linfonodos submandibulares e poplíteos, sendo então receitado mirtazapina (3 mg, VO, a cada 48 horas), durante 15 dias.

Na oitava semana do protocolo, a paciente apresentou um quadro de anorexia e apatia, e a tutora relatou que o animal comia a areia sílica que estava sendo usada na caixa de areia. Foram repetidos todos os exames, sendo visto no hemograma novamente um quadro de anemia (Ht = 23%; hemácias (He) = 4.94x10⁶/mm³) e trombocitopenia (62.000 plaquetas/mm³), além de possuir alterações de função hepática, indicado através do aumento da alanina aminotransferase (188 U/L), redução da fosfatase alcalina (24 U/L) e aumento de ureia (201 mg/dL). Foi então solicitada a contagem de reticulócitos, dando o valor absoluto de reticulócitos agregados de 69.160 células/μL, indicando um processo regenerativo (>60.000).

Repetiu-se também a radiografia torácica, que indicou possível efusão pericárdica e aumento de tamanho da massa, que passou a medir aproximadamente 5,9 cm de largura por 10,9 cm de comprimento (Figura 3). Na nova ultrassonografia, os linfonodos abdominais (jejunais, ilíacos, esplênico e hepáticos) encontravam-se reativos.

FIGURA 3. Imagens radiográficas evidenciando a massa mediastinal aumentada, em posição laterolateral (A) e ventrodorsal (B), com aumento da silhueta cardíaca com possível efusão pericárdica e aumento de radiopacidade em região de linfonodo esternal, além de presença de conteúdo radiopaco em estômago e intestinos (sílica).

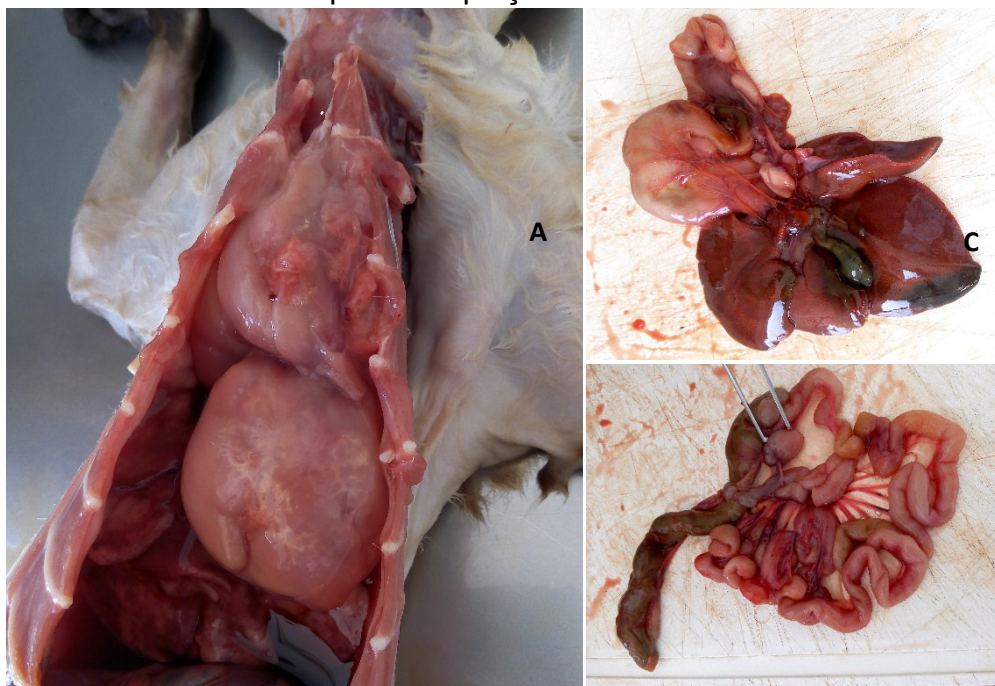


Fonte: Autores (2021).

Foi realizada a internação da paciente para estabilização e acompanhamento. Como os exames complementares indicavam piora da condição clínica, optou-se na 9ª sessão em alterar o protocolo quimioterápico para lomustina na dose de 50 mg/m², a cada 21 dias. Após sete dias, notou-se piora do quadro de anorexia e apatia, o hemograma indicou agravamento da anemia (Ht 13%; He 3.65x10⁶/mm³) e devido ao quadro clínico do animal, a ausência de resposta e ao prognóstico desfavorável, a tutora optou pela eutanásia.

Foi realizado o exame necroscópico, que indicou a presença de efusão torácica e neoplasia mediastinal já invadindo o saco pericárdico e com envolvimento de linfonodos hepáticos, além de linfonodos mesentéricos reativos (Figura 4).

FIGURA 4. (A) Neoplasia mediastinal ocupando quase toda a caixa torácica, com exsudação fibrinosa; (B) linfonodo hepático reativo indicado na seta vermelha, com fígado em noz moscada; (C) linfonodo mesentérico reativo na ponta da pinça.



Fonte: Autores (2021)

O felino em questão teve uma sobrevivência de aproximadamente dois meses, desde o início do novo tratamento, e de sete meses desde o diagnóstico da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O linfoma mediastinal tende a ocorrer principalmente em gatos jovens, e a causa pode estar relacionada aos fatores imunológicos, como vírus e infecções. Sendo assim, a FeLV pode ser um fator de risco ao desenvolvimento do linfoma felino (TESKE *et al.*, 2002; BERNARDI *et al.*, 2020). A maioria dos linfomas são de grau intermediário ou alto, sendo que geralmente o de alto grau acomete gatos mais jovens (menos de seis anos). Já os linfomas bem diferenciados/baixo grau ocorrem em animais mais velhos e em trato gastrointestinal (ETTINGER, 2003). O presente relato corrobora com a literatura, pois o felino era positivo para FeLV, com apenas um ano e seis meses de vida, e o exame citológico da massa torácica indicou um diagnóstico sugestivo de linfoma de alto grau.

Segundo os estudos de Fabrizio *et al.* (2014), de pacientes com linfoma mediastinal, os sinais clínicos apresentados incluem dispnéia, inapetência, regurgitação, tosse e piroxia, e 51% dos animais avaliados também apresentaram derrame pleural. O caso descrito neste relato está de acordo com o citado, uma vez que, o principal sinal clínico apresentado pela paciente foi a regurgitação. A gata não apresentou em nenhum momento sinais de dispnéia, mas exibiu inapetência e anorexia no decorrer do tratamento.

O estadiamento permite a avaliação da extensão da enfermidade, sendo baseado basicamente em exame físico, exames laboratoriais, exames de imagem e citologia de tecidos e medula óssea (ETTINGER, 2003). A paciente em questão fazia exames hematológicos, bioquímicos e urinálises periodicamente, além de ser possível fechar o diagnóstico através da radiografia e citologia aspirativa por agulha fina da massa torácica, ratificando os estudos de Couto (2000), que descreveu que os linfomas podem ser diagnosticados pela citologia em aproximadamente 70 a 75% dos casos.

Na paciente do caso apresentado foi identificada massa torácica ao exame radiográfico e a ultrassonografia indicou a presença de envolvimento hepático, confirmado no exame necroscópico. A literatura na área descreve que nos casos de linfoma mediastinal, o exame radiográfico normalmente indica a presença de uma massa mediastinal cranial, com ou sem derrame pleural. Já o ultrassom é uma valiosa ferramenta para avaliar mudanças na ecogenicidade de órgãos parenquimatosos (fígado, baço, rins), que geralmente refletem mudanças na textura do órgão secundária à infiltração neoplásica (COUTO, 2000).

Segundo Vail (2007) a anemia é uma condição comum em gatos com linfoma, sendo que pelo menos 50% tendem a ter anemia não regenerativa de moderada a grave, e a elevação das enzimas hepáticas podem indicar uma possível infiltração do órgão com o linfoma. No caso relatado, o animal apresentava quadros de anemia, porém juntamente com a contagem de reticulócitos, a mesma era considerada regenerativa, além de manifestar alterações nas enzimas hepáticas na fase final do tratamento.

Vale salientar que a quimioterapia, a longo prazo, pode estar associada a efeitos colaterais, incluindo toxicidade hematológica crônica, diminuição do apetite, perda de peso e outros sinais gastrointestinais (COLLETTE *et al.*, 2015). A paciente apresentou ao longo do tratamento, quadros de anorexia e perda de peso, corroborando com o descrito.

Uma infinidade de protocolos está disponível para o tratamento do linfoma, não havendo um tratamento padrão. A ciclofosfamida em altas doses, a vincristina e a prednisona ou prednisolona, que é o chamado COP, é amplamente utilizada, pois acredita-se que forneça uma melhor resposta e intervalo livre da doença mais longo, além de baixa toxicidade (HORTA *et al.*, 2020), resultando em remissão completa em 50 a 75% dos casos (CHOY; BRYAN, 2015). O animal iniciou o tratamento com esse protocolo, apresentando boa resposta e melhora dos sinais clínicos.

Segundo Cartagena *et al.* (2018), um dos protocolos mais comumente usados é o CHOP (vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona ou prednisolona). Ainda segundo Taylor *et al.* (2009), os felinos tratados com protocolos que incluem doxorrubicina possuem aumento na duração da remissão e no tempo de sobrevivência. A taxa de resposta é de aproximadamente 60%, porém, em quase todos os casos, o desenvolvimento de resistência aos medicamentos leva à progressão e recorrência da doença (SMALLWOOD *et al.*, 2020). No caso relatado, o animal teve remissão parcial da doença com o uso do CHOP, tendo melhora dos sinais clínicos

inicialmente, mas sem diminuição da massa. É preciso ressaltar que como houve interrupção do tratamento inicial, podem ter surgido linhagens resistentes a quimioterapia, interferindo na resposta ao tratamento subsequente.

Protocolos de resgate não estão bem definidos em gatos. A lomustina tem sido utilizada na terapia de resgate pelo fato de não causar resistência cruzada com outros agentes alquilantes. A dose recomendada é de 50 a 60 mg/m² por via oral, a cada três a seis semanas. Alguns estudos relatam que uma dose padrão de 10 mg, independente do peso do animal, é bem tolerada e eficaz (DUTELLE *et al.*, 2012; RAU; BURGESS, 2016). Devido ao quadro clínico e a paciente ser eutanasiada, não foi possível avaliar a resposta ao uso do quimioterápico supracitado. Porém, com base na literatura, a escolha da terapia de resgate e a dose utilizada foram adequadas.

Durante a necropsopia, foi observado que a neoplasia mediastinal já estava invadindo o saco pericárdico, o que está em conformidade com o caso relatado por Decuadro *et al.* (2019), que descreveram a possibilidade de envolvimento cardíaco pelo linfoma.

Embora as taxas de remissão sejam semelhantes entre gatos FeLV positivos e negativos, o tempo de sobrevida acaba sendo reduzido em gatos persistentemente virêmicos. Sendo assim, o tempo médio de sobrevivência para o linfoma relacionado a FeLV varia de 37 a 126,3 dias, enquanto gatos sem a doença, é de 105 a 388 dias (HORTA *et al.*, 2020). O presente relato corrobora com a literatura, uma vez que, o felino teve uma sobrevida curta após o início do tratamento.

CONCLUSÃO

O linfoma mediastinal é uma neoplasia comum em felinos diagnosticados com FeLV, e normalmente acomete animais jovens. O caso relatado mostra a importância de um diagnóstico precoce, um tratamento adequado para o paciente, além de seguir corretamente o protocolo quimioterápico para evitar possíveis resistências e garantir uma melhor resposta terapêutica, visando maior sobrevida e qualidade de vida do paciente acometido.

REFERÊNCIAS

BERNARDI, S.; MARTINI, V.; PERFETTO, S.; COZZI, M.; COMAZZI, S. Flow Cytometric Analysis of Mediastinal Masses in Cats: A Retrospective Study. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, art. 444. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438742/pdf/fvets-07-00444.pdf>>. doi: 10.3389/fvets.2020.00444.

CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; DE NARDI, A.B. Linfomas. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, Cap. 49, p.633-648.2016.

CARTAGENA, A. J. C.; ENGEL, M. J.; ROMAIRONE, D. A.; MOISE, A.; MOYA, G. S.; *et al.* Use of a depot steroid formulation with CHOP-based protocol in the treatment of mediastinal lymphoma in cats. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 19, n. 2, p. 137-143. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056137/pdf/ijvr-19-137.pdf>>. PMID: 30046327.

CHOY, K.; BRYAN, J. N. Linfoma. *In*: LITTLE, E. S. **O gato: medicina interna**. 1.ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, Cap. 28, p. 1117-1120.2015.

COLLETTE, S. A.; ALLSTADT, S. D.; CHON, E. M.; VERNAU, W.; SMITH, A. N.; *et al.* Treatment of feline intermediate-to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012). **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 14, p. 136-146. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012421/pdf/nihms813109.pdf>>. doi: 10.1111/vco.12158.

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. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1053/jfms.2000.0079>>. doi: 10.1053/jfms.2000.0079.

DECUADRO, A.; MENÉNDEZ, C.; RUIZ, N.; BARTESAGHI, N.; YAMASAKI, K.; BENECH, A. Case report: mediastinal lymphoma in cat. **MOJ Anat & Physiol**, v. 6, n. 2, p. 61-62. 2019. Disponível em: < <https://medcraveonline.com/MOJAP/MOJAP-06-00247.pdf>>. doi:10.15406/mojap.2019.06.00247.

DUTELLE, A. L.; BULMAN-FLEMING, J. C.; LEWIS, C. A.; ROSENBERG, M. P. Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 14, n. 10, p. 694-700. 2012. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1098612X12448017>>. doi: 10.1177/1098612X12448017.

ETTINGER, S. N. Principles of treatment for feline lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p. 98-102. 2003. Doi: 10.1053/svms.2003.36623.

FABRIZIO, F.; CALAM, A.E.; DOBSON, J.M. *et al.* Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and 29 prognostic indicators. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Germany, v.16, n.8, p.637-644. 2014. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1098612X13516621>>. doi: 10.1177/1098612X13516621.

HORTA, R. S.; SOUZA, L. M.; SENA, B. V.; ALMEIDA, I. O.; JARETTA, T. A.; *et al.* LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an area endemic for feline leukemia virus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 2020. Disponível em:< <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1098612X20926893>>. doi: 10.1177/1098612X20926893.

LEITE-FILHO, R. V.; PANZIERA, W.; BANDINELLI, M. B.; HENKER, L. C.; MONTEIRO, K. C.; *et al.* Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 18, p. 224-230. 2019. Doi: 10.1111/vco.12535.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 3440p. 2015.

RAU, S. E.; BURGESS, K. E. A retrospective evaluation of lomustine (CeeNU) in 32 treatment naïve cats with intermediate to large cell gastrointestinal lymphoma (2006-2013). **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 15, p. 1-10. 2016. Doi: 10.1111/vco.12243.

SGARIONI, A. Z. **Linfoma mediastinal em um felino: relato de caso**. (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

SMALLWOOD, K.; HARPER, A.; BLACKWOOD, L. Lomustine, methotrexate and cytarabine chemotherapy as a rescue treatment for feline lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. p. 1-8. 2020. Disponível em:<<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1098612X20972066>>. doi: 10.1177/1098612X20972066.

TAYLOR, S. S.; GOODFELLOW, M. R.; BROWNE, W. J.; WALDING, B.; MURPHY, S.; *et al.* Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 11, p. 584-592. 2009. Doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00813.x.

TESKE, E.; STRATEN, G.; NOORT, R.; GERAR, R. R. Chemotherapy with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisolone (COP) in Cats with Malignant Lymphoma: New Results with an Old Protocol. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 2, p. 179-186. 2002. Disponível em:<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02352.x>>. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0179:cwcvap>2.3.co;2.

VAIL, D. M. Feline lymphoma and leukemia. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. Missouri: Saunders, Cap. 31, p. 733-748. 2007.