

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Tese

**Perfil hematológico associado a neoplasias e à terapêutica instituída em
felinos atendidos no HCV – UFPel entre 2015 e 2019**

Luciana Aquini Fernandes Gil

Pelotas, 2022

Luciana Aquini Fernandes Gil

Perfil hematológico associado a neoplasias e à terapêutica instituída em felinos atendidos no HCV – UFPel entre 2015 e 2019

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientadora: Marlete Brum Cleff

Co-orientadora: Ana Raquel Mano Meinerz

Pelotas, 2022

G463p Gil, Luciana Aquini Fernandes

Perfil hematológico associado a neoplasias e à terapêutica
instituída em felinos atendidos no HCV – UFPel entre 2015 e 2019
/ Luciana Aquini Fernandes Gil; Marlete Brum Cleff, orientadora;
Ana Raquel Mano Meinerz, coorientadora. — Pelotas, 2022.

55 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de
Pelotas, 2022.

1. Felino. 2. Hematologia. 3. Neoplasia. 4. CCE. 5. Linfoma
ocular. I. Cleff, Marlete Brum, orient. II. Meinerz, Ana Raquel
Mano, coorient. III. Título.

CDD : 636.8086915

Luciana Aquini Fernandes Gil

Perfil hematológico associado a neoplasias e à terapêutica instituída em felinos
atendidos no HCV – UFPel entre 2015 e 2019

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 18/03/2022

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Marlete Brum Cleff (Orientadora)
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.^a Dr.^a Raqueli Teresinha França
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof.^a Dr.^a Eliza Simone Viegas Sallis
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof.^a Dr.^a Karina Affeldt Guterres
Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Pedro e Ariete, que sempre me incentivaram a alcançar caminhos cada vez mais distantes, sempre com muito apoio, compreensão e amor e pelos ótimos exemplos que foram e são para mim, de caráter e honestidade. São para mim, grandes exemplos de garra e persistência.

Ao Diego Gil de los Santos, marido e companheiro de jornada, pelo incentivo, carinho e compreensão.

Aos meus filhos, Felipe e Ana Carolina, minha razão de buscar ser uma pessoa melhor, pelos ensinamentos de todos os dias.

Agradeço à minha orientadora Marlete Brum Cleff, pelo grande exemplo como docente, pela amizade e confiança. Agradeço principalmente por me acolher e pela oportunidade de trabalhar nesta equipe e aos colegas do grupo de pesquisa Fitopeet pelo incentivo em seguir sempre em frente.

À co-orientadora Ana Raquel Mano Meinerz pela contribuição na construção deste trabalho.

Agradeço também a todas as demais pessoas que passaram pela minha vida nesse período e me permitiram aprendizado, seja no âmbito profissional ou pessoal.

À Universidade Federal de Pelotas/ Faculdade de Veterinária, que me proporcionou a realização do curso de Pós-Graduação nível Doutorado.

A conclusão desta tese marca o término de uma importante etapa da minha vida. Agradeço!

Muito obrigada!

“O que fazemos agora ecoa na eternidade”
Marco Aurélio

Resumo

GIL, Luciana Aquini Fernandes. **Alterações laboratoriais e sua relação com a terapia instituída em felinos diagnosticados com neoplasias atendidos no HCV – UFPel.** 2022. 55f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

O aumento da espécie população felina como animal de estimação é uma tendência mundial, o que leva a busca por atendimento e acompanhamento veterinário especializado para a espécie. As neoplasias em felinos têm papel relevante entre as principais causas de morbidade e mortalidade, além de neoplasias espontâneas nos animais domésticos servirem de modelo para estudos e tratamentos na oncologia comparada de neoplasias em humanos. A análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos é amplamente utilizada na medicina veterinária para o estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento do câncer. Embora as neoplasias sejam de grande importância, são escassos os estudos que abrangem especificamente os parâmetros hematológicos, patológicos e terapêuticos de neoplasias em felinos. Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo realizar um estudo retrospectivo de 5 anos dos exames solicitados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas Veterinária (Faculdade de Veterinária/Universidade Federal de Pelotas), verificar os dados dos felinos e o tratamento recebido nas principais neoplasias. Levando em consideração os objetivos, a tese é composta por dois trabalhos científicos. O primeiro trabalho trata-se de um estudo retrospectivo dos exames solicitados nos casos diagnosticados de neoplasias em felinos. As principais alterações hematológicas foram relacionadas aos dois tipos mais comuns encontrados no estudo (Carcinoma de células escamosas - CCE e Linfoma) e foram relacionadas às citopenias, sendo trombocitopenia, leucopenia e anemia observadas na maioria pacientes. O segundo artigo, refere-se ao relato de um caso raro de linfoma folicular ocular associado a coinfeção viral por calicivírus, FIV e FeLV em felino. A partir deste trabalho e, levando em consideração a elevada frequência de tumores malignos em felinos, conduziu-se que o diagnóstico precoce tem grande importância, bem como as avaliações hematológicas que podem identificar a severidade do quadro, auxiliar no estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento, devendo o hemograma completo ser utilizado antes de cirurgias e quimioterapia. Os dados obtidos podem auxiliar em futuros estudos sobre a utilização desses parâmetros nas neoplasias em felinos.

Palavras-chave: Felino; Neoplasia; Citopenias; Hematologia; Linfoma ocular; CCE

Abstract

GIL, Luciana Aquini Fernandes. **Laboratory alterations and their relationship with the therapy instituted in cats diagnosed with neoplasms treated at the HCV - UFPeI.** 2022. 55f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

The increase in the feline population as a pet is a worldwide trend, which leads to the search for specialized veterinary care and monitoring for the species. Feline neoplasms play a relevant role among the main causes of morbidity and mortality, in addition to spontaneous neoplasms in domestic animals serving as a model for studies and treatments in comparative oncology of neoplasms in humans. The analysis of hematological and biochemical parameters is widely used in veterinary medicine for the establishment of diagnosis, prognosis and monitoring of cancer treatment. Although neoplasms are important, there are few studies that specifically cover the hematological, pathological and therapeutic parameters of neoplasms in felines. Thus, the present study aimed to conduct a 5-year retrospective study of the tests requested at the Clinical Pathology Laboratory of the Hospital de Clínicas Veterinária (Veterinary College/Federal University of Pelotas), to verify the data of the felines and the treatment received in the main neoplasms. Considering the objectives, the thesis is composed of two scientific works. The first work is a retrospective study of the tests requested in diagnosed cases of neoplasms in felines. The main hematological alterations were related to the two most common types found in the study (Squamous Cell Carcinoma - SCC and Lymphoma) and were related to cytopenias, with thrombocytopenia, leukopenia and anemia observed in most patients. The second article refers to the report of a rare case of ocular follicular lymphoma associated with viral coinfection by calicivirus, FIV and FeLV in a feline. From this work and considering the high frequency of malignant tumors in felines, it is concluded that early diagnosis is important, as well as hematological evaluations that can identify the severity of the condition, assist in the establishment of diagnosis, prognosis and monitoring of treatment, and the complete blood count should be used before surgeries and chemotherapy. The data obtained may help in future studies on the use of these parameters in feline neoplasms.

Keywords: Feline; Neoplasm; Cytopenias; Hematology; Ocular Lymphoma; SCC

Lista de Figuras

Artigo 2

- Figura 1 Aspecto macroscópico do linfoma de terceira pálpebra em felino. Massa protruída e esbranquiçada envolvendo a terceira pálpebra (a); visão posterior da massa (b) 40
- Figura 2 Aspecto microscópico de massa constituída de células arredondadas de múltiplos tamanhos que invadiam e comprimiam o nervo ótico, presença de infiltração de linfócitos com pleomorfismo nuclear moderado e escasso citoplasma. Hematoxilina-Eosina aumentos de 5 (A), 10 (B) e 40x (C) respectivamente..... 41
- Figura 3 Representação gráfica dos procedimentos, exames realizados e principais resultados obtidos a partir das análises de amostras obtidas do felino..... 41

Lista de Tabelas

Artigo 2

Tabela 1	Resultados do hemograma realizado no paciente felino durante o internamento no HCV-UFPeI.....	39
----------	---	----

Sumário

1 Introdução.....	11
2 Artigos.....	14
2.1 Artigo 1.....	14
2.2 Artigo 2.....	35
3 Considerações Finais.....	46
Referências.....	47

1 Introdução

Cães e gatos estão ganhando cada vez mais espaço como membros da família, o que tem contribuído no aumento da expectativa de vida desses animais, sendo que, com o maior cuidado e atenção veterinária aos animais, ocorre aumento da longevidade, sendo normal a ocorrência de doenças ligadas ao envelhecimento, como a exemplo do câncer (RODASKI, 2009; ROSSETTO et al., 2009; PRIEBE et al., 2011; MOREIRA et al, 2018), que é considerado uma das principais causas de morbidade e de mortalidade de cães e gatos idosos (MURPHY, 2013; LIMA et al, 2018).

É consenso a importância da avaliação completa do paciente para a definição do diagnóstico, prognóstico e terapia dos animais portadores de câncer (NILSEN et al., 2010; CEOLIN, 2011; GARRIDO et al., 2015), sendo o diagnóstico precoce a melhor ferramenta para maior sucesso no tratamento do paciente (NEIVA, 2019). Porém, antes de se instituir o protocolo terapêutico, dados de hemograma, e de função renal e hepática devem ser avaliados (VAIL, 2007; COUTO, 2010; GARRIDO et al., 2015), pois permitem uma melhor definição da fase e do estado geral do animal, assim como auxiliam no prognóstico do paciente e evolução do tratamento (CEOLIN, 2011; GARRIDO et al., 2015). Os achados dos exames complementares estão diretamente relacionados com o tipo tumoral, a localização anatômica e a gravidade dos sinais sistêmicos, além da terapia instituída.

Inicialmente, a partir do diagnóstico de câncer, a excisão cirúrgica era a principal forma de terapia para os animais (POPPI, 2019), entretanto muitas vezes não é um método curativo, na dependência de diversos fatores, relacionados ou não ao tipo de neoplasia e a localização no organismo do animal. Assim, atualmente com o desenvolvimento das especialidades em Medicina Veterinária, tem-se alcançado sucesso com inúmeros métodos e associação de técnicas (BILLER et al., 2016). As diferentes formas terapêuticas podem ser utilizadas associadas ou de forma isolada, para aumentar as chances de sucesso de cura do paciente, ou de maior sobrevida deste (BILLER et al., 2016; POPPI, 2019). Neste sentido, o tratamento de câncer utilizando cirurgia, quimioterapia, quimioterapia metronômica, radioterapia,

imunoterapia, hipertermia, criocirurgia, fototerapia, fotoquimioterapia, termoquimioterapia, eletroquimioterapia, terapias integrativas entre outras, na medicina veterinária e nos felinos, já é uma realidade (COUTO, 2014). Em termos gerais, a cirurgia e a criocirurgia podem ser consideradas tratamentos locais para neoplasias primárias ou, para casos em que ocorre o envolvimento local de linfonodos, já a quimioterapia trata-se de um tratamento sistêmico utilizado para câncer disseminado, ou não operável (BLACKWOOD, 2013). Entretanto, apesar dos avanços e do surgimento de novas opções de tratamento, a cirurgia e a quimioterapia antineoplásica ainda são rotineiramente utilizadas nos pacientes com câncer, sendo empregada como terapia única ou como adjuvante e ainda, como neoadjuvante a outros tratamentos (MacEWEN, 2001; MURPHY, 2013c).

De acordo com a literatura, uma média de um a cada seis gatos será acometido por neoplasia, sendo uma das principais causas de morte dos pacientes felinos (MURPHY, 2013). Desta forma, é de vital importância que os médicos veterinários estejam capacitados para dar apoio e atender de forma qualificada os pacientes felinos com câncer (BILLER et al., 2016).

De acordo com Soberano (2017), destacam-se como principais neoplasias em felinos, as cutâneas, hematopoiéticas, e mamárias, podendo representar mais de 80% dos diagnósticos na espécie. Sendo o, sendo comumente diagnosticadas as neoplasias como linfoma e carcinoma de células escamosas, além de neoplasias mamárias na espécie felina em nossa realidade (MacEWEN, 2001; SEIXAS et al., 2008; LIMA et al., 2018).

Assim, diante da importância do câncer para os animais de companhia, em especial nos felinos que têm ganhado notoriedade como animal de estimação, o acompanhamento hematológico do paciente é fundamental para que se possa definir o melhor protocolo no tratamento das diversas neoplasias, assim como para entender as alterações ocorridas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos de felinos a fim de intervir precocemente, justificando o desenvolvimento deste trabalho.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi demonstrar a importância dos achados laboratoriais na rotina veterinária para um acompanhamento integral do paciente oncológico sendo realizado um estudo retrospectivo a partir de fichas de pacientes felinos de diferentes raças e idades atendidos no Ambulatório Ceval e HCV – UFPel diagnosticados com neoplasia no período de 5 anos. Foram relatados ainda dois casos considerados peculiares de câncer em pacientes felinos

acompanhados durante o período de desenvolvimento deste trabalho. Os resultados foram apresentados descritivamente considerando-se individualmente o paciente e cada tipo de neoplasia, e descritas ainda as alterações encontradas durante o tratamento sendo as informações obtidas discutidas em relação à literatura específica.

2 Artigos

2.1 Artigo 1

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E TERAPÊUTICA DE FELINOS COM CCE E LINFOMAS ATENDIDOS NO HCV-UFPEL

Luciana Aquini Fernandes Gil, Helena Piúma Gonçalves, Camila Conte, Gabriela Sanzo, Alessandra Aguiar de Andrade, Ana Raquel Mano Meinerz, Marlete Brum Cleff

Será submetido à Revista Science and Animal Health

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E TERAPÊUTICA DE FELINOS COM CCE E LINFOMAS ATENDIDOS NO HCV - UFPel

Luciana Aquini Fernandes Gil¹

Helena Piúma Gonçalves¹

Camila Conte²

Gabriela Sanzo²

Alessandra Aguiar de Andrade³

Ana Raquel Mano Meinerz⁴

Marlete Brum Cleff⁴

¹Doutoranda, Programa de Pós- Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPel

²Médica Veterinária, Especialista em Patologia Clínica

³Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPel

⁴Professora, Departamento de Clínica Médica de Pequenos Animais, UFPel

RESUMO:

Com o objetivo de agregar informações sobre os aspectos laboratoriais de felinos com neoplasias, foi realizado um estudo retrospectivo avaliando 157 fichas provenientes de casos de pacientes felinos atendidos no Hospital de Clínicas Veterinária (HCV) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) no período de 5 anos. Para o estudo, foram considerados os dados dos hemogramas além de variáveis como idade, raça, sexo, topografia tumoral, assim como a presença concomitante de retrovíruses (Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Vírus da Leucemia Felina (FeLV)) e o tratamento adotado. A maior casuística de exames foi referente aos pacientes com diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas (CCE) (63/157) e Linfoma (42/157). Com relação ao sexo dos animais, observou-se um número maior de fêmeas, correspondendo a 90/157, enquanto os machos representaram 67/157 dos pacientes avaliados, sendo os felinos entre 7 e 10 anos de idade mais frequentemente afetados no estudo. O linfoma foi diagnosticado paralelamente ao FeLV em 11/42 pacientes, a contaminação por FIV foi diagnosticada em 2/42 pacientes e em 3/42 desses felinos apresentaram-se concomitante com FIV e FeLV. Somente um dos pacientes com CCE foi diagnosticado com FeLV. Com relação à terapia, os pacientes com CCE em sua maioria foram encaminhados para cirurgia ou criocirurgia e os felinos com linfoma para protocolos

quimioterápicos. As principais alterações hematológicas dos felinos foram relacionadas às citopenias, sendo trombocitopenia, leucopenia e anemia as observadas em maior número dos pacientes com linfoma. Assim, conclui-se que as alterações laboratoriais estão, frequentemente relacionadas com a resposta celular à infecção ou inflamação decorrente da lesão neoplásica e à cronicidade do quadro clínico, bem como em razão dos protocolos antineoplásicos adotados, tal como está referenciado na literatura.

Palavras-chave: Felino, CCE, Linfoma, FIV, FeLV, Citopenias.

INTRODUÇÃO

Atualmente, observa-se um aumento na frequência de enfermidades relacionadas a maior sobrevida de felinos domésticos, se destacando as doenças oncológicas, as quais são apontadas como uma das principais causas de óbitos em animais domésticos (SCHEID et al., 2020; HIRAHATA et al., 2019; ROSSETTO et al., 2009). O paciente oncológico deve ser abordado de forma integrada, a fim de intervir positivamente não só na maior sobrevida, mas principalmente na qualidade de vida, portanto, informações adicionais que agreguem ao melhor conhecimento do paciente são fundamentais no auxílio para a tomada de decisão por parte do Médico Veterinário (GARRIDO et al., 2015; NILSEN et al., 2010). Tratando-se especificamente das análises hematológicas, essas são de fundamental importância na avaliação do paciente felino com câncer, fornecendo parâmetros que servem de critérios para o início ou prosseguimento da execução de um protocolo antineoplásico, além do acompanhamento desse paciente. Nesse contexto, é sabido que pacientes anêmicos ou com focos inflamatórios ou infecciosos, são menos responsivos à terapia antineoplásica, assim como tem uma piora em seu prognóstico (AKINBAMI et al., 2013). No entanto, sabe-se que a maioria das informações disponíveis ainda estão atreladas a literatura internacional, as quais abordam pacientes pertencentes a realidades diferentes, o que torna necessário estudos adicionais que contemplem dados do cenário brasileiro.

Devido à escassez de dados regionais referentes aos parâmetros hematológicos em oncologia felina e em vista da importância da avaliação hematológica dos felinos com neoplasias, o objetivo do presente estudo foi avaliar exames hematológicos desses pacientes

descrevendo os achados no hemograma, além de discutir a relação desses achados com o processo neoplásico, características dos pacientes e a terapêutica instituída.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do estudo foram avaliados as fichas e laudos de hemogramas de pacientes felinos que foram atendidos na rotina do Ambulatório Veterinário Ceval e Hospital de Clínicas Veterinária - UFPel que apresentavam neoplasias distintas e foram atendidos entre os períodos de 2015 a 2019. Para isso, foram avaliados os exames focando nos parâmetros relacionados ao eritrograma, leucograma e trombograma além de variáveis como sexo e idade dos animais, assim como o tipo tumoral diagnosticado e terapia instituída. Foram excluídas do estudo, as fichas dos pacientes que não tiveram diagnóstico estabelecido para a neoplasia, além daquelas em que faltava algum dado referente ao hemograma, assim como pacientes em que após triagem inicial não retornaram para acompanhamento no HCV-UFPel.

Os felinos foram agrupados, segundo a faixa etária, em três categorias: FAIXA A: filhote a jovem (meses a 2 anos); FAIXA B: adulto (3 a 10 anos) e FAIXA C: idoso (>11anos), seguindo a classificação de acordo com Vogt et al. (2010).

Os resultados dos exames, que foram realizados rotineiramente no LPCVET, foram obtidos a partir das solicitações de exames e das fichas dos pacientes. No desenvolvimento do estudo foi realizada a descrição dos resultados dos hemogramas de rotina dos animais, considerando-se individualmente o paciente e cada tipo de neoplasia, e descritas ainda as alterações encontradas durante o tratamento.

Os resultados e alterações detectadas foram tabulados utilizando o Programa Excel (2020), individualmente e avaliadas e correlacionadas com a apresentação clínica e tipo tumoral de cada paciente para serem devidamente discutidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das análises realizadas observou-se que, no período em que abrangeu o estudo (2015 a 2019), foram solicitadas avaliações laboratoriais em 1.337 pacientes, sendo que deste total, 157 (11,74%) corresponderam a pacientes felinos. No período estudado foram solicitados 2.310 hemogramas, sendo que destes 252 foram oriundos de felinos.

Com relação ao sexo, a maioria era fêmea (57,32%) seguido de 42,68% machos e, quanto à raça, a grande maioria (87,26%) era felinos SRD, seguido de seis (3,82%) persas, um (0,63%) siamês, e 8% dos felinos não foi informada a raça. Neste sentido, os resultados foram semelhantes aos observados por outros autores, em que também relataram maior incidência de neoplasias em fêmeas e animais sem raça definida (PRIEBE et al., 2011; CASTRO et al., 2012; LIMA et al., 2018). Os percentuais de tumores em felinos de acordo com a idade distribuíram-se na FAIXA B: 43,94% e FAIXA C: 22,92%, seguido da FAIXA A com 10,19%, a maioria dos pacientes da faixa B estavam com idade entre 07 e 10 anos. Não foi informada a faixa etária em 36 felinos (22,92%). Segundo a literatura, a incidência de câncer em felinos é maior entre os 9 e 12 anos de idade (SCHMIDT et al., 2010; CASTRO et al., 2012; LIMA et al., 2018), mas em função do tipo tumoral esta faixa etária não é representativa, como mostram alguns estudos onde neoplasmas como mastocitoma são mais comuns em felinos na faixa etária média de 4 anos, e linfoma que apresenta uma distribuição etária bimodal, com um primeiro pico de incidência entre 1 e 3 anos (SCHMIDT et al., 2010).

Quanto à raça, diversos autores citam predisposições raciais para alguns tipos de tumor (LOUWERENS et al., 2005; SCHMIDT et al., 2010; TOGNI et al., 2013). Em relação aos tumores da glândula mamária, Togni e colaboradores (2013) relatam uma maior predisposição para a raça Siamesa, do que outras raças de felinos. Quanto ao linfoma, este pode surgir em qualquer idade, raça ou sexo, contudo parece que raças como Siamês, Sagrado da Birmânia e Manx têm um elevado risco de predisposição genética sendo documentada mesmo em gatos jovens, a forma mediastínica (LOUWERENS et al., 2005; SCHMIDT et al., 2010). No entanto, há que ser considerado a proporção entre as diferentes raças existentes numa dada população de gatos ao afirmar a existência de uma predisposição da raça para as diferentes neoplasias (MARTINS, 2012).

Dos 252 exames hematológicos solicitados de felinos, em sua maior casuística foram de pacientes com Carcinoma de Células Escamosas (CCE) (36,51%), neoplasmas do tipo linfoma (35,31%), seguido de tumores mamários com um menor percentual (8,73%). A diferença

numérica entre número de felinos e número de exames se deve ao fato de que em muitos pacientes, eram solicitados mais de uma avaliação laboratorial, especialmente aqueles submetidos a protocolos quimioterápicos, em que o hemograma era utilizado como uma das ferramentas de avaliação do estado do paciente.

Os tipos tumorais observados no estudo eram esperados conforme a literatura (MacEWEN, 2001; SEIXAS et al., 2008; LIMA et al., 2018), que citam que felinos são acometidos principalmente por neoplasmas hematopoiéticos (linfoma) e cutâneos (CCE e tumores mamários). Ao considerarmos o número de pacientes, o CCE destacou-se como a principal neoplasia nos felinos. Segundo a literatura, a causa do elevado número de tumores de pele em felinos, deve-se principalmente à elevada taxa de diagnósticos, assim como pela alta incidência de raios ultravioleta no Brasil, um dos principais agravantes para o desenvolvimento desta neoplasia (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), juntamente com o hábito dos felinos de se exporem ao sol.

Com relação ao desenvolvimento de linfoma, este tem sido relacionado com a infecção pelo vírus da Leucemia Felina (FeLV) (FIGHERA; GRAÇA, 2011; LIMA et al., 2018), principalmente as formas mediastinal, multicêntrica, medular, renal e ocular (SYKES; HARTMANN, 2014), assim como devido às características e a alta frequência do FeLV na população felina na região do estudo (MEINERZ et al., 2010), que pode ser fator contribuinte para esta casuística.

A casuística oncológica em pacientes felinos é relevante no cenário de estudo, assim como a demanda pelo hemograma como forma de auxiliar na condução desse paciente. Vale ainda ressaltar que o CCE e linfoma foram os tipos tumorais mais frequentemente diagnosticados no período estudado. Na sequência discute-se os dois tipos tumorais de maior frequência em nosso estudo, abordando os aspectos hematológicos, características dos pacientes e terapêutica instituída nos felinos diagnosticados com esses tipos tumorais.

Características dos pacientes, terapêutica e exames hematológicos de felinos com Carcinoma de Células Escamosa (CCE)

Dos 252 exames de pacientes felinos com tumores, foram solicitados 92 exames referentes a felinos com diagnóstico de CCE, sendo este observado em 63 pacientes. As alterações no hemograma estiveram presentes em 80,95% (51/63) dos felinos acompanhados, sendo que a alteração mais frequente observada foi a trombocitopenia, correspondendo a 74,60%

(47/63). Em pacientes oncológicos a trombocitopenia se dá por alterações multifatoriais, incluindo distúrbios na produção de plaquetas, consumo e/ou destruição por causas autoimunes, sequestro e distribuição anormal de plaquetas ou decorrente de doenças infecciosas, como o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e/ou vírus da leucemia felina (FELV) (LEONEL et al., 2008; AKINBAMI et al., 2013). Outro fator importante que deve ser considerado é a coleta da amostra de sangue, já que a mesma pode ser precedida de estresse do animal ou mesmo devido ao método de contenção, acarretando ativação da cascata da coagulação, na qual as plaquetas participam, cursando com agregação plaquetária. Vale ressaltar que na maioria das amostras a trombocitopenia foi um achado isolado, sem outras alterações no leucograma ou no eritrograma, o que fortalece a possibilidade de ser uma pseudotrombocitopenia.

A anemia foi observada em 23,80% (15/63) dos pacientes, sendo que a grande maioria com caráter não regenerativo. Em nenhum dos animais citados foi observado sinais de regeneração medular no esfregaço sanguíneo, ou mesmo na avaliação dos índices hematimétricos, o que indica que essa anemia não tem resposta medular. No caso, sugere-se que os quadros anêmicos podem estar relacionados a cronicidade do processo inflamatório, ou mesmo devido as condições gerais do paciente, ressaltando que a anemia é esperada em pacientes com doenças crônicas devido a liberação de citocinas como a interleucina - 6 (IL-6), que regulam a síntese de hepcidina. O aumento de produção e consequentemente da concentração de hepcidina no sangue nos processos inflamatórios sistêmicos pode limitar a disponibilidade de ferro para a eritropoiese, sendo uma síndrome paraneoplásica bastante comum em pacientes oncológicos (CANÇADO et al., 2002; TVEDTEN, 2010; GANZ; NEMETH, 2012; ANTUNES; CANZIANI, 2016).

No leucograma, por sua vez, foi detectado 11,11% (7/63) animais com leucopenia, sendo três apresentando linfopenia e outros 15,87% (10/63) com leucocitose neutrofílica. No caso dos pacientes com leucocitose neutrofílica, o quadro cursava com lesões ulcerativas e crostosas, o que não descarta uma resposta celular por possível infecção ou inflamação, justificando a leucocitose.

O leucograma, segundo a literatura, tende a ser inespecífico, variando desde um perfil inflamatório agudo, com uma leucocitose neutrofílica acompanhado de desvio à esquerda, o que foi observado em três pacientes estudados ou ainda, um quadro leucopênico por

neutropenia, que pode indicar exaustão da medula devido a demanda medular aumentada em casos crônicos (BERGMAN, 2007, CUNHA et al., 2014).

No paciente idoso os efeitos físicos incluem a alterações na constituição da medula óssea que se torna gordurosa e hipoplásica, o que pode ser um contribuinte para os quadros de anemia não regenerativa e leucopenia em conjunto com a diminuição ou destruição dessas populações de células (HERNANDEZ, 2018).

Um dos pacientes estudados que apresentou teste positivo para o FeLV, se tratava de um felino macho de 9 anos que estava em acompanhamento para a neoplasia, mas apresentava sintomatologia inespecífica, a qual poderia ser atribuída ao tumor ou mesmo a retrovirose. Ferreira et al. (2006) estabeleceu associação entre as retrovírus com o carcinoma de células escamosas em felinos. A imunossupressão decorrente do retrovírus reduz a resposta humoral e celular frente à neoplasia, conseqüentemente possibilitando o crescimento tumoral e agravamento do caso (FERREIRA et al., 2006).

Quanto à faixa etária dos felinos com CCE, a ocorrência foi maior em animais adultos e idosos, provavelmente pelo maior tempo de exposição desses animais à radiação solar, bem como, a presença de uma lesão prévia de difícil cicatrização. Dados similares ao descrito na literatura, para o CCE não há predisposição racial ou sexual, mas quanto à faixa etária, esta tende a ocorrer em idosos, semelhante ao observado no estudo, uma vez que a lesão inicial pode estar presente e ser associada a ferimento que não cicatriza (STEBBINS, 1989; MacEWEN, 2001; MELO et al., 2018).

O CCE é uma neoplasia comum nos felinos domésticos (MALINOWSKI, 2006; PANG et al., 2012), que tem como principal hipótese de carcinogênese a radiação ultravioleta da luz solar, através da exposição à luz poderia ocorrer lesão do ácido desoxirribonucleico (DNA) e mutagenicidade (MURPHY et al., 2000; KRAEGEL; MADEWELL, 2004), embora outros fatores como genética, infecções virais, lesões e inflamação crônicas também influenciam a ocorrência desta neoplasia na pele e outros tecidos (CORREA, 2018). Segundo a literatura, felinos com pelagem branca ou que possuem as extremidades da orelha despigmentadas ou com pouca pelagem no local, estão mais predispostos a desenvolverem a neoformação. Infelizmente, não constava na maioria dos felinos avaliados no estudo características de coloração da pelagem. Com relação a localização das lesões nos pacientes acompanhados, destacaram-se lesões na região nasolabial, seguido por lesões na orelha e pálpebras, o que

está de acordo com a literatura que descreve estes como os principais locais em que se observam as lesões tumorais por CCE (GROSS et al., 2007).

Em se tratando especificamente da ocorrência da neoplasia localizada no plano nasal, Guérios et al. (2003) relataram sinais clínicos como corrimento nasal e ocular, epistaxe e respiração ruidosa, podendo ser observado no agravamento do quadro a ocorrência de apatia e perda de peso. Dos pacientes com lesão nasolabial envolvidos no estudo, grande parte deles foram submetidos a cirurgia excisional ou criocirurgia, com relatos de lesões crostosas e ulceradas. Dois pacientes estavam sendo submetidos a tratamento quimioterápico, onde já era esperado sintomas como apatia e perda de peso que podiam ser relacionadas ao tumor, assim como ao efeito da quimioterapia. Das várias modalidades de tratamento para o CCE (cirurgia, criocirurgia, radiação ionizante, quimioterapia, hipertermia e fotoquimioterapia) as mais comumente adotadas são cirurgia e criocirurgia, mas a escolha do tratamento depende do estadiamento do tumor e da aceitação do tutor com relação aos efeitos colaterais e mudanças estéticas resultantes (FERREIRA et al., 2006; LUCAS et al., 2006). O tratamento cirúrgico oferece um prognóstico efetivo, com menor chance de recidiva, quando há remoção suficiente de tecido para deixar margens livres de células neoplásicas e ainda assim manter principalmente a função, mas também a estética (FERREIRA et al., 2006). A criocirurgia está indicada em tumores mais superficiais não invasivos ou quando a cirurgia não pode ser realizada por limitações anatômicas ou não concordância do tutor, não sendo recomendada como primeira escolha por não ser método seletivo para tecido neoplásico, podendo causar dano ao tecido normal adjacente (FERREIRA et al., 2006). Outras terapias podem ser adotadas, mas alguns aspectos devem ser considerados. No caso da radioterapia, os protocolos apresentam efetividade inconsistente e necessidade de várias anestésias gerais (FERREIRA et al., 2006; PANG et al., 2012). Na quimioterapia, os fármacos antineoplásicos mais efetivos em humanos e cães não são seguros para uso em gatos. A terapia fotodinâmica permite repetições sem desenvolvimento de resistência farmacológica, pode ser associada a outras terapias e produz mínimo desfiguramento comparado à cirurgia, porém o custo e disponibilidade do equipamento são fatores limitantes, além da necessidade de anestesia geral durante o procedimento e os cuidados pós aplicação para evitar auto-traumatismo por conta do desconforto causado pelo edema facial, eritema e necrose secundária à fotossensibilização, causada pelo acúmulo do agente fotossensibilizador no tecido lesado, o que obriga o tutor a manter o animal na

ausência de luz solar por no mínimo duas semanas (FERREIRA et al., 2006). Ainda há que se considerar a indisponibilidade de técnicas como a radioterapia, fotoquimioterapia, eletroquimioterapia e hipertermia na rotina da grande maioria das clínicas no Brasil (LUCAS et al., 2006).

Características dos pacientes, terapêutica e exames hematológicos de felinos com linfomas

Dos 252 exames de pacientes felinos com tumores, foram solicitados 83 exames referentes aos linfomas observados em 42 felinos. Destes pacientes (n=42), 18 linfomas foram classificados, sendo cinco como mediastínicos (11,90%), seis como alimentar ou intestinal (14,28%), quatro como multicêntrico (9,52%), dois timomas (4,76%) e um como extra nodal (2,38%), sendo que os linfomas não classificados somaram 24 (57,14%). Segundo a literatura, a forma mediastínica de linfoma ocorre mais em gatos jovens e infectados com o FeLV, enquanto a forma intestinal está associada a gatos mais velhos e não infectados com o FeLV (VAIL, 2007; TAYLOR et al., 2009), com a forma alimentar considerada a mais comum nos felinos (MURPHY, 2013).

O linfoma em felinos representa cerca de 30% de todas as neoplasias e 50% a 90% dos tumores hematopoiéticos (VAIL, 2013). No presente estudo, os felinos com linfomas eram em sua maioria adultos (n=23) ou jovens (n=12, Faixa B), seguido de 5 idosos (Faixa C) e em 2 pacientes não foi informada a idade, sendo que 24 felinos eram machos e 18 fêmeas. De acordo com Oliveira (2014), são acometidos por linfomas gatos desde os 2 a 3 anos de idade (geralmente FeLV positivo) e até aos 7 anos (geralmente FeLV negativo). As raças orientais como o persa e o siamês, parecem apresentar um maior risco (OLIVEIRA, 2014).

No gato, a influência das infecções por retrovírus na oncogênese do linfoma está bem definida (DALEK, 2009). Os gatos infectados com o vírus da leucemia felina (FeLV) apresentam um risco 62 vezes superior para o desenvolvimento da neoplasia, enquanto o vírus da imunodeficiência felina (FIV) aumenta o risco em 6 vezes, e a coinfeção por ambos os vírus, aumenta em 77 vezes a chance de desenvolver linfoma, quando comparados com gatos não infectados (BRYAN, 2010, FIGHERA; GRAÇA, 2011).

Em relação aos exames hematológicos dos pacientes com linfomas destacou-se a trombocitopenia, sendo este um achado marcante nos felinos acompanhados (92,86%). Conforme já mencionado, alterações plaquetárias em felinos podem ocorrer devido a diversos fatores (LEONEL et al., 2008; AKINBAMI et al., 2013). Entretanto, estudos

demonstram que trombocitopenia pode ocorrer pelo uso de fármacos quimioterápicos e como síndrome paraneoplásica, sendo descrita em 20% dos felinos com linfoma, devido a mecanismos como aumento da destruição plaquetária, aumento do sequestro ou ainda pelo consumo das plaquetas associado a uma menor produção destas (BERGMAN, 2007; COUTO, 2010). Os quadros trombocitopênicos observados no estudo, podem ter sido acarretados pelas retrovíroses concomitantes, já que este achado foi detectado em todos os pacientes FeLV positivo. Vale ressaltar que o FeLV está associado a redução na produção plaquetária por mecanismos como a supressão medular ou infiltração medular por células neoplásicas, ou ainda por trombocitopenia imunomediada (RICKARD et al., 1969; HARTMANN, 2012). Ainda, o linfoma é conhecido como tumor secretor de imunoglobulina e, tem sido relatado produção de IgA e IgG em felinos com a neoplasia (KNOTTENBELT et al., 2006), o que pode levar à síndrome de hiperviscosidade sanguínea, ocasionando diversas alterações incluindo trombocitopatias (FIGHERA et al., 2001).

Tratando-se especificamente da anemia nos pacientes com linfoma, o quadro foi visto em 23,80% dos felinos avaliados. No entanto, existem vários outros mecanismos que ocasionam anemia em um paciente oncológico, sendo essa considerada uma das síndromes paraneoplásicas mais comuns em oncologia veterinária. Estudos evidenciam que a anemia pode se manifestar em decorrência de alterações no armazenamento e metabolismo do ferro pelo aumento da produção de hepcidina que atua na regulação da disponibilidade de ferro para a eritropoiese, devido a diminuição do tempo de vida útil dos eritrócitos e ainda à redução da resposta da medula óssea, assim como a possível anemia hemolítica imunomediada devido ao câncer (BERGMAN, 2007; COUTO, 2010; GANZ; NEMETH, 2012).

Pacientes felinos (n=13) com linfoma encaminhados para terapêutica com quimioterápicos, tiveram hemogramas seriados antes da administração dos fármacos. Dentre os protocolos terapêuticos utilizados nos felinos acompanhados no HCV-UFPel, destacaram-se o COP (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) e o CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona). Pela ação mielossupressora dos antineoplásicos, os exames hematológicos devem sempre ser realizados previamente a cada sessão, ressaltando que existem índices críticos de leucopenia e trombocitopenia que inviabilizam o prosseguimento do protocolo antineoplásico.

Nos felinos, em que foram realizados exames sequenciais previamente ao protocolo antineoplásico, observou-se anemia com características regenerativas nos exames iniciais.

Sendo as mesmas classificadas morfológicamente como macrocítica e hipocrômica, com presença de metarrubricitos, policromasia e anisocitose além de corpúsculos de Howel Jolly presentes no esfregaço sanguíneo de alguns pacientes. Porém, para a definição da resposta medular seria necessária a contagem de reticulócitos, no entanto esta não foi solicitada em nenhum dos pacientes descritos. A trombocitopenia manteve-se como a principal alteração, sendo evidente a ocorrência maior nos últimos exames pré-quimioterapia, demonstrando o efeito direto dos fármacos antineoplásicos nesta linhagem celular. A leucopenia por sua vez foi detectada em 53,84% pacientes. Em todos os casos descritos os pacientes vinham de exames sucessivos com quedas gradativas dos leucócitos e todos estavam sendo submetidos a protocolos quimioterápicos.

Segundo a literatura, os principais protocolos terapêuticos instituídos para felinos com linfoma, são o COP e o CHOP (AMORIM 2006; DALEK, 2009), sendo estes bem tolerados pelos pacientes e capazes de induzir a remissão tumoral (DALEK, 2009). Em contrapartida, estes fármacos irão influenciar diretamente nos exames hematológicos dos pacientes. Dentre os fármacos quimioterápicos utilizados, prednisona e vincristina apresentam-se levemente imunossupressores, entretanto alguns autores relatam que altas doses de prednisona no início do tratamento potencializam o efeito imunossupressor. Tem sido relatado que a vincristina pode favorecer agregação plaquetária e com relação a ciclofosfamida, pode ocorrer anorexia quando administrada por via oral aos felinos (LANORE; DELPRAT, 2004), seguido de leucopenia e, em tratamentos prolongados ocasionar mielossupressão e até aplasia medular. No protocolo CHOP, se adiciona a doxorrubicina, que é responsável por leucopenia severa, anemia e trombocitopenia, sendo a nefrotoxicidade relatada em felinos quando a dose cumulativa chega a 80mg/m² (RODASKI; PIEKARZ., 2009). Com relação às retrovíroses, quatro gatos com linfoma (Multicêntrico e Mesentérico) foram positivos para FIV (9,52%) e 13 gatos (30,95%) positivos para FeLV (linfoma Multicêntrico, n=4; mesentérico, n=1; linfoma mediastinal, n=2; linfoma extra nodal n=1; linfoma difuso n=1; e 4 felinos com linfomas não classificados). As principais alterações hematológicas esperadas em felinos FeLV positivo estão relacionadas às citopenias, com destaque para a anemia não regenerativa, seguida de trombocitopenia e anomalias plaquetárias bem como de alterações leucocitárias, com redução de número ou mesmo função de neutrófilos e linfócitos (HARTMANN, 2012). Quanto aos felinos FIV positivo, a fase aguda da infecção é

caracterizada por leve neutropenia, enquanto com a evolução para um estágio mais avançado, ocorre variável citopenia, principalmente linfopenia (HARTMANN, 2012).

Dentre os pacientes (n= 13) que fizeram tratamento com protocolos quimioterápicos para o linfoma, o tempo de sobrevida foi variável ficando entre 2 e 14 meses conforme a seguinte distribuição: 2 meses (n=2), 5 meses (n=3), 6 meses (n=3); 1 ano (n=3) até 1,2 anos (n= 2).

Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados neste estudo foram apatia e a anorexia, que foram referidas em pelo menos metade dos pacientes em alguma fase do tratamento com COP ou CHOP. A perda de apetite e apatia deve sempre ser combatida, pois podem interferir negativamente no tratamento, tendo o potencial de agravar a condição clínica dos felinos e, quando não forem revertidas podem levar a uma significativa perda de peso, sendo que em nosso estudo alguns felinos tiveram que ser submetidos à colocação de sonda nasoesofágica ou esofágica, em algum momento da terapia, o que provavelmente contribuiu positivamente com a sobrevida dos pacientes.

Outros fatores devem ser considerados para a escolha do melhor protocolo terapêutico, como condições físicas e fisiológicas dos pacientes, além das disponibilidades financeira e de acompanhamento do tutor. Em nosso estudo, muito pacientes diagnosticados foram trazidos por tutores de baixa poder aquisitivo e, que não dispunha de condições financeiras de manter o felino, especialmente quando se opta por protocolos mais onerosos e que requerem uma monitoração mais intensa do animal.

CONCLUSÃO

Com relação as alterações laboratoriais detectadas nos pacientes felinos com câncer, as alterações hematológicas mais frequentes nos pacientes com CCE foram os quadros leucopênicos. No linfoma a anemia de caráter regenerativo foi a alteração mais evidente, além da leucocitose por neutrofilia. O CCE foi o tipo tumoral mais diagnosticado nos gatos acompanhados, com localização predominante na face, sendo a maioria dos pacientes idosos e encaminhados para avaliação cirúrgica. Felinos com linfoma tiveram principalmente a forma mediastínica, e a infecção com retrovírus ocorreu de forma concomitante a neoplasia em alguns felinos e, em sua maioria os felinos receberam tratamento quimioterápico.

HEMATOLOGICAL CHANGES AND THERAPEUTIC TREATMENT IN FELINE WITH SCC AND LYMPHOMAS AT HCV – UFPEL

ABSTRACT: A retrospective study was conducted with the objective of gathering information on the laboratory aspects of felines with neoplasms, evaluating 157 files from cases of feline patients treated at the HCV-UFPEl over a 5-year period. For the study, data from blood counts were considered, in addition to variables such as age, race, sex, tumor topography, as well as the concomitant presence of retroviruses (feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV)) and the treatment adopted. The largest number of exams referred to patients diagnosed with Squamous Cell Carcinoma (SCC) (63/157) and lymphoma (42/157). Regarding the sex of the animals, a greater number of females was observed, corresponding to 90/157, while males represented 67/157 of the patients evaluated, with cats between 7 and 10 years of age being more frequently affected in the study. Lymphoma was diagnosed in parallel with FeLV in 11/42 patients, FIV contamination was diagnosed in 2/42 patients and 3/42 of these cats presented with concomitant contamination with FIV and FeLV. Only one of the patients with SCC was diagnosed with FeLV. Regarding therapy, most patients with SCC were referred for surgery or cryosurgery and felines with lymphoma for chemotherapy protocols. The main hematological alterations in felines were related to cytopenias, with thrombocytopenia, leukopenia and anemia observed in a greater number of patients with lymphoma. Thus, it is concluded that the laboratory alterations are often related to the cellular response to infection or inflammation resulting from the neoplastic lesion and to the chronicity of the clinical picture, as well as due to the antineoplastic protocols adopted, as referenced in the literature.

Keywords: Feline, SCC, Lymphoma, FIV, FeLV, Cytopenias

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO TERAPÉUTICO EN FELINOS CON SCC Y LINFOMAS EN HCV - UFPEL

RESUMEN: Se realizó un estudio retrospectivo con el objetivo de recopilar información sobre aspectos de laboratorio de felinos con neoplasias, evaluando 157 expedientes de casos de pacientes felinos atendidos en el HCV-UFPEl durante un período de 5 años. Para el estudio se consideraron datos de hemograma, además de variables como edad, raza, sexo, tipografía

tumoral, así como la presencia concomitante de retrovirus (virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) y virus de la leucemia felina (FeLV) y el tratamiento adoptado. El mayor número de exámenes se refirió a pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas (SCC) (63/157) y linfoma (42/157). En cuanto al sexo de los animales, se observó un mayor número de hembras, correspondiendo a 90/157, mientras que los machos representaron el 67/157 de los pacientes evaluados, siendo los gatos entre 7 y 10 años de edad los afectados con mayor frecuencia en el estudio. Se diagnosticó linfoma en paralelo con FeLV en 11/42 pacientes, se diagnosticó contaminación por FIV en 2/42 pacientes y 3/42 de estos gatos presentaron contaminación concomitante con FIV y FeLV. Solo uno de los pacientes con SCC fue diagnosticado con FeLV. En cuanto a la terapia, la mayoría de los pacientes con SCC fueron derivados para cirugía o criocirugía y los felinos con linfoma para protocolos de quimioterapia. Las principales alteraciones hematológicas en felinos estuvieron relacionadas con citopenias, observándose trombocitopenia, leucopenia y anemia en mayor número de pacientes con linfoma. Así, se concluye que las alteraciones de laboratorio fueron muchas veces relacionadas con la respuesta celular a la infección o inflamación resultante de la lesión neoplásica y a la cronicidad del cuadro clínico, así como a los protocolos antineoplásicos adoptados, conforme referenciado en el literatura.

Palabras clave: Felino, CCE, Linfoma, FIV, FeLV, Citopenias

REFERÊNCIAS

AKINBAMI, A.; POPOOLA, A., ADEDIRAN, A., DOSUNMU, A., et al. Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria. *Caspian Journal Internal Medicine*, v.1, p.574-79. 2013.

ANTUNES, S.V.; CANZINI, M.E.F. Hepcidina: um importante regulador do metabolismo do ferro na doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 38 (3), 351-355. 2016.

AMORIM, F.V; ANDRADE, V.M; SOUZA, H.J.M; *et al.* Linfoma mediastinal em gatos – relato de caso. *Clínica Veterinária*. Guará. Ano XI, n.63, julho/agosto, p.68 – 74. 2006.

BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 77-94. 2007.

BRYAN, J.N. Tumours of the hematopoietic system. In: HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M. L. Cancer Management in Small Animal Practice. (p.343-351). Missouri: Saunders Elsevier. 2010.

CANÇADO, R.D., CHIATTONE, C.S. Anemia de Doença Crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 24 (2): 127-136. 2002

CASTRO, T.D.; CHAVERA, A.C.; PERALES, R.C.; FERNÁNDEZ, V.P. Frecuencia de neoplasias em felinos em la ciudad de Lima durante el período 1996-2007. Ver. Inv. Vet. Perú 23(4):529-532. 2012.

CORREA, J.M.X.; OLIVEIRA, N.G.S.G; SILVA, A.F.R.M.; *et al.* O Diagnóstico preciso muda o prognóstico do paciente felino com carcinoma de células escamosas? Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação; 15 (46): 54 – 60. 2018

COUTO, C.G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. cap.82, p.1201-1205, 2010.

CUNHA, S.C.S.; CARVALHO, L.A.V.; CORGOZINHO, K.B.; *et al.* A utilização da radioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino avançado. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 66, n. 1, p. 7-14. 2014.

DALEK, C.R.; CALAZANS, S.G.; NARDI, A.B. Linfomas. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. cap.31, p. 482-499. São Paulo. ROCA, 2009.

FERREIRA, I.; RAHAL, S.C.; FERREIRA, J.; CORRÊA, T.P. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. Ciência Rural, v.36, n.3, p. 1027-1033, Santa Maria, mai-jun 2006.

FIGHERA, R.A. Anemia em Medicina Veterinária. O Autor, Santa Maria. 217p. 2001.

FIGHERA R.A.; GRAÇA D.L. Sistema hematopoiético, p.337-422. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), Patologia Veterinária. Roca, São Paulo. 2011.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hcpidin and Iron Homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1823. 1434-1443. 2015.

GARRIDO, E.; CASTANHEIRA, T.L.L.; VASCONCELOS, R.D.; *et al.* Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. *PUBVET. Maringá*, v. 9, n. 7, p. 291-297. 2015.

GOLDSCHIMIDT, M. H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, cap. 2, p. 45-117. 2002.

GROSS, T. L. *et al.* Epidermal Tumors. In: Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnoses. 2.ed. Oxford: Blackwele Publishin, 2007. cap. 22, p. 562-597. 2007.

GUERIOS, S.D.; PÊS, M.S.; GUIMARÃES, F.V.; *et al.* Carcinoma de células escamosas do plano nasal em felinos: Por que optar pelo tratamento cirúrgico? *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos animais e animais de estimação*, v.1, n.3, p. 203-209. 2003.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses*, 4, 2684-2710. 2012.

HERNANDEZ, V.G.P. Geriatria canina: Aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos. Goiânia: UFRGS, 2018. 46p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, 2018.

HIRAHATA, M. Neoplasias no conduto auditivo de felinos: estudo retrospectivo. Porto Alegre: UFRGS, 2018/1. 27p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018.

KNOTTENBELT, C.M.; BLACKWOOD, L. Sangue. In: CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. Clínica e terapêutica em felinos. São Paulo: ROCA, 2006. 3ª ed. Cap.9 p.194 – 224. 2006.

KRAEGEL, S.A.; MADEWELL, B.R. Tumores da Pele. In: ETTINGER, S. J.; FELDMANN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan. Cap. 99, p.555-557. 2004.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Exemplos de indicações de quimioterapia. In: Quimioterapia anticancerígena. 1 ed. São Paulo: ROCA, 2004. Cap. 6, p.126-131. 2004.

LEONEL, R. A. B., MATSUNO, R. M. J., SANTOS, W. D., *et al.* Trombocitopenia em animais domésticos. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, 11. 2008.

LIMA P.A.; BARBIERI J.M.; ECCO, R.; *et al.* Estudo retrospectivo da casuística de felinos domésticos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de 2005 a 2014. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.70, n.6, p.1775-1783, 2018.

LOUWERENS, M.; LONDON, C.A.; PEDERSEN, N.C.; *et al.* Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. Journal of Veterinary Internal Medicine, 19: 329- 335. 2005.

LUCAS, R.; LARSSON, C.E. Crioterapia na clínica veterinária: avaliação da praticabilidade e efetividade em carcinoma espinocelular em felinos. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science. São Paulo, v.43, suplemento, p. 33-42. 2006.

MacEWEN, E.G. Miscellaneous Tumors. In: WITHROW S. J.; MACEWEN E.G. Small animal clinical oncology, Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 639646.

MALINOWSKI, C. Canine and feline nasal neoplasia. Clinical techniques in small animal practice, n. 21, p.89-94, 2006.

MARTINS, L.M.C. Neoplasias em felinos – Um estudo descritivo de 3 anos. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária. UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS LISBOA, 2012.

MEINERZ, A.R.M.; ANTUNES, T.A.; SOUZA, L.L.; *et al.* Frequência do vírus da leucemia felina (VLF_e) em felinos domésticos (*Felis catus*) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. Ciência Animal Brasileira. Goiânia, v.11, n.1, p. 91-93, jan/mar 2010.

MELO, A.M.C.; CARDOSO, T.M.S., CARVALHO, K.S.; *et al.* Carcinoma de células escamosas em felino doméstico – relato de caso. Revista Científica de Medicina Veterinária Ano X, Número 30, janeiro 2018.

MOREIRA, L.; KINAPPE, L.; DUHART, D.; *et al.* A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. PUBVET Medicina Veterinária e Zootecnia. V.12, n.4, a79, p.1-7, 2018.

MURPHY, G. F. *et al.* A Pele. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, cap. 27, p.1048- 1086. 2000.

MURPHY, S. Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat. Current understanding and treatment approaches. Journal of Medicine and Surgery, v.15, p.401-407. 2013.

NIELSEN, L.; KJELGAARD-HANSEN, M.; JENSEN, A.L.; *et al.* Breed-specific variation of hematologic and biochemical analytes in healthy adult Bernese Mountain dogs. Veterinary Clinical Pathology. 39/1: 20-28. 2010.

OLIVEIRA, A. I. A. Linfoma Canino e Felino – Revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária. UNIVERSIDADE DE LISBOA, 2014.

PANG, L. Y., BERGKVIST, G. T., CERVANTES-ARIAS, A. Identification of tumour initiating cells in feline head and neck squamous cell carcinoma and evidence for gefitinib induced epithelial to mesenchymal transition. THE VETERINARY JOURNAL, 193(1), 46–52, 2012.

PRIEBE, A.P.S.; RIET-CORREA, G.; PAREDES, L.J.A.; *et al.* Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.63, n.6, p.1583-1586. 2011.

RICKARD, C.G.; POSTO, J.E.; NORONHA, F.; *et al.* A transmission virus induced lymphocytic leukemia of the cat. Journal of the National Cancer Institute 42, 987-1014. 1969.

RODASKI, S; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em Cães e Gatos. cap. 1, p. 1-23. São Paulo: Roca, 2009.

ROSSETTO, V. J. V., MORENO, K., GROTTI, C. B., *et al.* Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola Frequency of tumors in dogs based on cytological diagnosis: a retrospective study in a veterinary teaching hospital. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v.30, p.189-200. 2009.

SCHEID, H.V., ZAMBONI, R., ALBERTI, T.S., *et al.* Doenças de felinos domésticos diagnosticadas no sul do Rio Grande do Sul: estudo de 40 anos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.72, n.6, p.2111-2118. 2020.

SCHMIDT, J.M.; NORTH, S.M.; FREEMAN, K.P. RAIRO-IBAÑEZ, F. 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.

SEIXAS, F.; PIRES, M.A.; LOPES, C.A. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: pathological and immunohistochemical features. *The Veterinary Journal* v.176, p.210-215. 2008.

STEBBINS, K.E.; MORSE, C.C.; GOLDSCHMIDT, M.H. Feline Oral Neoplasia: A Ten-Year Survey. *Veterinary Pathology*, v.26: 121- 128. 1989.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K. Feline Leukemia Virus Infection. In: SYKES, J. E. *Canine and feline infectious diseases*, p. 222-235. St. Louis, Missouri: Elsevier. 2014.

TAYLOR, S.S., GOODFELLOW, M.R., BROWNE, W.J. Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 584-592. 2009.

TVEDTEN, H. Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. In: Weiss, D.J.; Wardrop, K.J. chapter 24, p. 152-161. *Schalm's Veterinary Hematology*. Sixth edition. Blackwell Publishing, 2010

TOGNI M., MASUDA E.K., KOMMERS G. D. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 33(3):353- 358 2013.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. In *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.). (pp. 31-50). Missouri: Saunders Elsevier, 2007.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders. Cap. 32, p.638-648. 2013.

VOGT, A. H.; RODAN, I.; BROWN, M. AAFP-AAHA: Feline Life Stage Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 43-54. 2010.

2.2 Artigo 2

Linfoma Folicular de Terceira Pálpebra em um Felino: Relato de Caso de Neoplasma Raro associado à Co-Infecção Viral por Calicivírus, FIV e FeLV

Luciana Aquini Fernandes Gil; Helena Piúma Gonçalves; Katiellen Ribeiro das Neves; Stefanie Bressan Waller; Nielle Versteg; Tábata Pereira Dias; Gabriela Sanzo; Ana Raquel Mano Meinerz; Fabiane Borelli Grecco; Marlete Brum Cleff

Publicado na revista Research, Society and Development

Linfoma Folicular de Terceira Pálpebra em um Felino: Relato de Caso de Neoplasma Raro associado à Co-Infecção Viral por Calicivírus, FIV e FeLV

Follicular Lymphoma in the Third Eyelid in a Feline: A Case Report of a Rare

Neoplasm associated with Co-Infection Viral by Calicivirus, FIV and FeLV

Linfoma Folicular del Tercer Párpado en un Felino: Reporte de un Caso de Neoplasia

Rara asociada a Coinfección Viral por Calicivirus, FIV y FeLV

Recebido: 00/01/2021 | Revisado: 00/03/2021 | Aceito: 00/04/2021 | Publicado: 10/04/2021

Luciana Aquini Fernandes Gil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-1632>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: lafgil@hotmail.com

Helena Piúma Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2289-598X>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: helena.piuma@gmail.com

Katiellen Ribeiro das Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0180-222X>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: katiellenribeirodasneves@hotmail.com

Stefanie Bressan Waller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6719-1794>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: waller.stefanie@yahoo.com.br

Nielle Versteg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6912-0359>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: nielle.versteg@gmail.com

Tábata Pereira Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3537-5374>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: tabata_pd@yahoo.com.br

Gabriela Sanzo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-8335>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: gabi_sanzo@hotmail.com

Ana Raquel Mano Meinerz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7278-6872>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: rmeinerz@bol.com.br

Fabiane Borelli Grecco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-315X>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: fabianegrecco18@gmail.com

Marlete Brum Cleff

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9082-5185>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: marletecleff@gmail.com

Resumo

O linfoma representa cerca de 80% dos tumores hematopoiéticos nos felinos, sendo diagnosticado através de análises citopatológicas, histopatológicas e imunohistoquímicas. A classificação segue a localização anatômica (gastrointestinal, mediastínico, nodal e extranodal) e o grau (baixo, intermediário e alto). Assim, objetivou-se relatar um caso raro de linfoma em felino doméstico, macho, 8 anos, não vacinado, não castrado, semi-domiciliado e oriundo de comunidade socialmente vulnerável. Ao exame clínico, o felino apresentou condição corporal magro, apatia, desidratação, mucosas hipocoradas, linfonodos submandibulares e retrofaríngeos reativos, secreção ocular bilateral, exoftalmia, lesão e edema na face, prolapso de terceira pálpebra, nódulos cutâneos difusos e evidência de dor. A partir de exames laboratoriais, foi confirmado que o felino era positivo para FIV, FeLV e calicivirus, foram identificados fungos e bactérias na amostra ocular, no hemograma observou-se anemia, trombocitopenia, leucopenia e linfopenia. O paciente veio a óbito após a abordagem inicial, sem que tenha sido estabelecido protocolo terapêutico para o tratamento da neoplasia. O diagnóstico após exame histopatológico do tumor foi linfoma folicular de terceira pálpebra, com a presença de células linfocíticas neoplásicas com pleomorfismo moderado e escasso citoplasma distribuídas em frouxo tecido conjuntivo. O linfoma folicular em terceira pálpebra de felinos é raro, entretanto, é provável que animais semi-domiciliados, sem imunização vacinal sejam mais propensos a desenvolver este tipo de neoplasia por ação oncogênica viral associada a co-infecção por FIV e FeLV.

Palavras-chave: Linfoma Folicular; Tumor; Felino; Retrovíruses; Oftalmologia.

Abstract

Lymphoma represents about 80% of hematopoietic tumors in felines, being diagnosed through cytopathological, histopathological and immunohistochemical analyses. Classification follows anatomical location (gastrointestinal, mediastinal, nodal and extranodal) and grade (low, intermediate and high). We aimed to report a rare case of lymphoma in a domestic feline, male, 8 years old, not vaccinated, not neutered, semi-domiciled and from a socially vulnerable community. Upon clinical examination, the feline showed thin body condition, apathy, dehydration, pale mucosa, reactive submandibular and retropharyngeal lymph nodes, bilateral ocular secretion, exophthalmia, facial lesion and edema, third eyelid prolapse, diffuse skin nodules and evidence of pain. Laboratory tests confirmed that the feline was positive for feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukemia virus (FeLV) and calicivirus, fungi and bacteria were identified in the eye sample, the blood count showed anemia, thrombocytopenia, leukopenia and lymphopenia. The patient died after the initial approach, without establishing a therapeutic protocol to treat the neoplasm. The histopathological diagnosis after tumor examination was follicular lymphoma in the third eyelid, with the presence of neoplastic lymphocytic cells with moderate pleomorphism and sparse cytoplasm distributed in loose connective tissue. Follicular lymphoma in the third eyelid of felines is rare, however, it is likely that semi-domiciled animals without vaccine immunization are more likely to develop this type of neoplasm due to viral oncogenic action associated with co-infection with FIV and FeLV.

Keywords: Follicular Lymphoma; Tumor; Feline; Retroviruses; Ophthalmology.

Resumen

El linfoma representa alrededor del 80% de los tumores hematopoyéticos en felinos, siendo diagnosticado mediante análisis citopatológico, histopatológico e inmunohistoquímico. La clasificación sigue la ubicación anatómica (gastrointestinal, mediastínica, ganglionar y extraganglionar) y el grado (bajo, intermedio y alto). Así, el objetivo fue reportar un caso raro de linfoma en un felino doméstico, macho, raza indefinida, de 8 años, no vacunado, no castrado, semi-domiciliado y de una comunidad socialmente vulnerable. En el examen clínico, el felino mostró condición corporal delgada, apatía, deshidratación, mucosa pálida, ganglios linfáticos submandibulares y retrofaríngeos reactivos, secreción ocular bilateral, exoftalmia, lesión y edema facial, prolapso del tercer párpado, nódulos cutáneos difusos y evidencia de dolor. A partir de pruebas de laboratorio, se confirmó que el felino fue positivo para virus de inmunodeficiencia felina (VIF), virus de leucemia felina (FeLV) y calicivirus, se identificaron hongos y bacterias en la muestra de ojo, se observó anemia en el hemograma, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia. El paciente falleció tras el abordaje inicial, sin que se hubiera establecido un protocolo terapéutico para el tratamiento de la neoplasia. El diagnóstico tras el examen histopatológico del tumor fue de linfoma folicular del tercer párpado, con presencia de células linfocíticas neoplásicas con pleomorfismo moderado y escaso citoplasma distribuido en tejido conectivo laxo. El linfoma folicular en el tercer párpado de los felinos es raro, sin embargo, es probable que los animales semi-domiciliados sin vacunación sean más propensos a desarrollar este tipo de neoplasia por acción viral oncogénica asociada a coinfección con FIV y FeLV.

Palabras clave: Linfoma Folicular; Tumor; Felino; Retrovirus; Oftalmología.

1. Introdução

Os linfomas representam um grupo de tumores fenotipicamente e geneticamente heterogêneo, que se originam a partir de linfócitos (Valli et al., 2017). Esse grupo tumoral representa cerca de 80% dos tumores hematopoiéticos em felinos, acometendo principalmente os linfonodos, além de outros órgãos e tecidos como baço, amígdalas, timo, trato gastrointestinal, sistema nervoso, trato respiratório, pele e plano nasal (Valli et al., 2017).

De acordo com a localização anatômica e manifestações clínicas predominantes, pode ser classificado em linfoma entérico ou alimentar, mediastínico e cutâneo (Valli et al., 2017). O termo linfoma extranodal é utilizado para designar tumores confinados a locais diferentes dos linfonodos, trato gastrointestinal e mediastino, e a designação multicêntrico descrita quando são acometidos diversos sítios anatômicos. Porém, esse termo deve ser associado a características celulares, fenotípicas, grau e disseminação (Valli et al., 2017). Tratando-se especificamente da espécie felina, os linfomas entérico, mediastínico, multicêntrico e extranodal são os mais prevalentes (Valli et al., 2017).

O prognóstico dos linfomas varia de acordo com o tipo e tamanho das células neoplásicas, grau de linfocitose ou linfopenia (Valli et al., 2017), sendo que em felinos está relacionado a presença de outras comorbidades adjacentes (Vail, 2013), como a co-infecção nos gatos com os Vírus da Leucemia Felina (FeLV) e Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) (Hartmann, 2006).

Os felinos podem apresentar linfoma espontaneamente e por ação oncogênica viral, sendo que o FIV pode exercer um papel oncogênico direto (Hartmann, 2012), enquanto o FeLV tem sido o principal agente viral envolvido, embora a prevalência por essa associação tenha diminuído ao longo dos anos, em decorrência da implementação de programas de vacinação e manutenção de felinos domiciliados (Little et al., 2020). No entanto, a taxa de gatos infectados com retrovírus permanece alta no Brasil (Teixeira et al., 2019; Mello et al., 2019; Gonçalves et al., 2021), especialmente em regiões caracterizadas por altas taxas populacionais de felinos com vida livre e não vacinados (Little et al., 2020; Sykes 2014; Sykes & Hartmann, 2014; Gonçalves et al., 2021). Em humanos, o linfoma não-Hodgkin é um dos mais comuns e está frequentemente associado ao vírus da imunodeficiência adquirida, isto é, HIV (Mota et al., 2021), afetando o *status* imunológico do hospedeiro, semelhantemente ao que ocorre em felinos infectados pelo FIV.

O diagnóstico de linfomas foliculares em gatos é um desafio, sendo que a expressão de Bcl-2, frequentemente observada em linfomas foliculares humanos, não se mostrou útil para este tipo de linfoma em felinos (Henrich et al., 2019). Frente ao exposto, o estudo objetivou relatar um caso atípico de linfoma folicular de terceira pálpebra em felino, bem como discutir a associação com outras comorbidades, os aspectos clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e anatomopatológicos do caso.

2. Metodologia

O presente trabalho relata um caso clínico em um felino pelo método descritivo e qualitativo, cuja abordagem direta consistiu no recolhimento de dados do estudo para acesso a registros de exames complementares, conforme descrito por Pereira et al. (2018). A coleta de dados e suas análises foi feita mediante registros de exames realizados durante o atendimento clínico veterinário, o qual ocorreu no Ambulatório Veterinário Ceval, anexo ao Hospital de Clínicas Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL, Pelotas/RS, Brasil). O presente relato foi autorizado pelo tutor do referido animal para fins educacionais.

3. Relato de caso clínico

Foi atendido no Ambulatório Veterinário Ceval, da Universidade Federal de Pelotas (UFPe1) um felino, sem raça definida (SRD), macho, 8 anos, pesando 3,2 kg, com histórico de desaparecimento, ficando cerca de um mês fora do domicílio. O paciente não era esterilizado e nunca havia recebido vacinação.

Ao exame clínico do felino, foram evidenciadas condição corporal magro, apatia, desidratação moderada, mucosas hipocoradas, linfonodos submandibulares e retrofaríngeos reativos bilateralmente. Ainda, apresentava secreção mucosa ocular bilateral e exoftalmia. Também foi detectada extensa ferida na lateral da face, prolapso de terceira pálpebra no olho direito, além de edema em face, abrangendo principalmente a face direita, estendendo-se até a cabeça e região cervical, com evidência de dor a palpação nas regiões acometidas. Ainda, apresentava nódulos cutâneos difusos, de variados tamanhos, de consistência firme e aderidos ao tecido subcutâneo, na extensão da coluna vertebral. No ambulatório, o felino recebeu terapia de suporte inicial, sendo aplicado fármacos para controle de dor e encaminhamento para o Hospital de Clínicas Veterinária (HCV - UFPe1), onde permaneceu internado. Foram coletadas amostras do tumor localizado na face direita, pela técnica de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF). Os resultados revelaram presença de linfócitos, neutrófilos e eritrócitos na citologia, sendo este resultado inconclusivo. Durante a consulta ainda foram coletadas amostras sanguíneas para realização de hemograma, e os resultados estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados do hemograma realizado no paciente felino durante o internamento no HCV-UFPe1.

Parâmetro analisado no paciente	Resultados do paciente	Valores de referência*
Hemácias	$3,47 \times 10^6 / \text{mm}^3$	$5 - 10 \times 10^6 / \text{mm}^3$
Hemoglobina	7,7 g/dl	8 - 15 g/dl
Hematócrito	24,8%	24 - 45%
VCM	71,5fl	39 - 55fl
CHCM	31,0%	31 - 35 %
Plaquetas	$90 \times 10^3 / \text{mm}^3$	$300 - 800 \times 10^3 / \text{mm}^3$
Leucócitos	$2.900 / \text{mm}^3$	$5.500 - 19.500 / \text{mm}^3$
Segmentados	$1.740 / \text{mm}^3$	$2.500 - 12.500 / \text{mm}^3$
Bastonetes	$87 / \text{mm}^3$	$0 - 300 / \text{mm}^3$
Linfócitos	$986 / \text{mm}^3$	$1.500 - 7.000 / \text{mm}^3$

*Kaneco (1997); Jain (1993).

Os índices hematimétricos de hemácias e hemoglobina encontravam-se reduzidos, caracterizando um quadro anêmico. Nas observações do exame, constavam a presença de anisocitose (+++) e de metarrubricitos (12%), sugerindo a presença de células imaturas da linhagem eritrocitária. Os valores de VCM e CHCM do paciente, determinaram uma anemia macrocítica normocrômica. As plaquetas mostraram-se baixas, indicando uma trombocitopenia considerável. O leucograma resultou em intensa leucopenia, decorrente de um quadro neutropênico. Os valores de bastonetes estavam dentro da normalidade para a espécie, o que descartou naquele momento a presença de um desvio a esquerda. O paciente apresentava-se linfopênico, com as demais células da

série branca dentro dos padrões fisiológicos para a espécie felina.

Amostras oftálmicas foram coletadas através de swabs para exame bacteriológico, fúngico e viral. A cultura fúngica demonstrou crescimento de fungos sapróbios *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Mucor racemosus*, *Mycelia sterilia*, enquanto o exame de microscopia direta evidenciou presença acentuada de células inflamatórias. Já, na amostra enviada para bacteriologia, identificou-se *Staphylococcus* sp. coagulase negativa na cultura. Quanto ao diagnóstico viral, foi detectada amostra positiva para Calicivirus e negativa para Herpesvirus. Foram realizados os testes rápidos para diagnóstico de FIV e FeLV (Alere®, São Paulo, Brasil), resultando positivo para ambas as retrovíroses. Durante a internação, foram prescritos tramadol (50 mg/ml, na dose de 0,25ml, IV ou SC, BID), dipirona (500 mg/ml, na dose de 0,2 ml, IV ou SC, BID), amoxicilina (20mg/kg), ranitidina (25 mg/ml, na dose de 0,35 ml, IV ou SC, TID), colírio de tobramicina (1 gota, QID) e aminofilina (4mg/kg, IV, SID).

Como medidas de suporte ao paciente, inicialmente foi administrada fluidoterapia com ringer e posteriormente manejo dietético com ração pastosa (3 vezes ao dia). Entretanto, o paciente iniciou com quadro neurológico, apresentando pedaleio, rotação de cabeça e convulsão focal, vindo a óbito após 3 dias de hospitalização.

Autorizado pelo tutor, o cadáver foi submetido à necropsia e exame anatomopatológico. Segundo a descrição macroscópica do laudo anatomopatológico, o cadáver apresentava-se caquético, com aumento de volume facial, na musculatura do masseter e região cervical em ambas as faces; apresentava nódulos cutâneos difusos, e havia uma massa que ocasionava o prolapso de terceira pálpebra (Figura 1) e estava comprimindo o nervo ótico. Abundantes hidrotórax e piotórax e herniação do cerebelo também foram observadas.

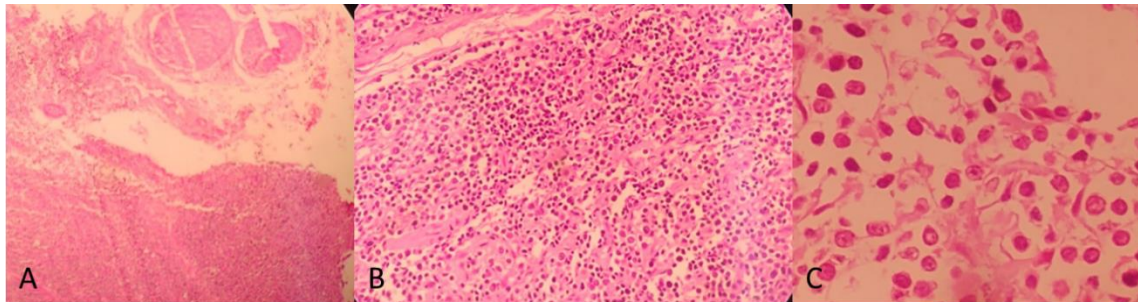
Figura 1 – Aspecto macroscópico do linfoma de terceira pálpebra em felino. Massa protuída e esbranquiçada envolvendo a terceira pálpebra (a); visão posterior da massa (b).



Fonte: Autores

Ao exame microscópico da massa que envolvia a terceira pálpebra (Figura 2), observou-se infiltração de linfócitos neoplásicos com pleomorfismo nuclear moderado e escasso citoplasma, arranjadas em padrão folicular e apoiadas sobre frouxo tecido conjuntivo.

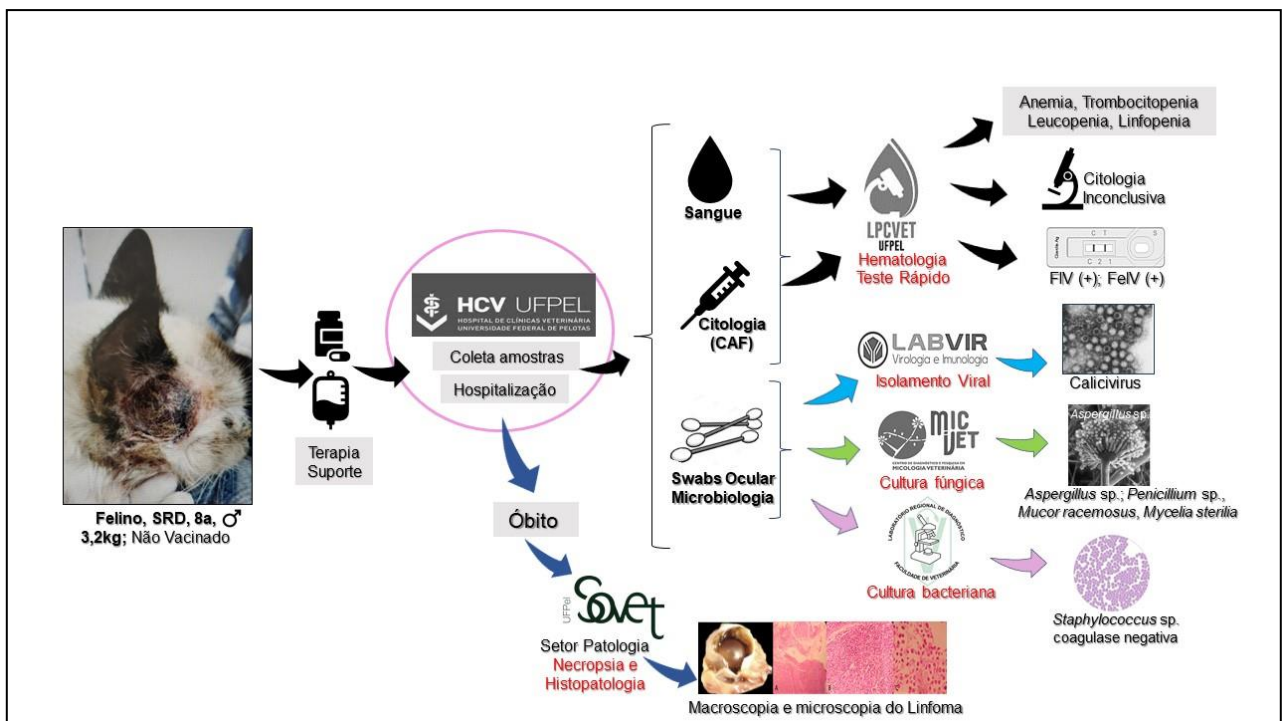
Figura 2 – Aspecto microscópico de massa constituída de células arredondadas de múltiplos tamanhos que invadiam e comprimiam o nervo ótico, presença de infiltração de linfócitos com pleomorfismo nuclear moderado e escasso citoplasma. Hematoxilina-Eosina aumentos de 5 (A), 10 (B) e 40× (C) respectivamente.



Fonte: Autores

Os nódulos cutâneos exibiam edema afastando as fibras de colágeno dermais, infiltrado inflamatório mononuclear ao redor dos vasos sanguíneos, configurando dermatite histiolinfocitária perivascular acentuada. Ainda, havia broncopneumonia fibrino necrótica e pleurite fibrinosa. O diagnóstico da massa palpebral foi de linfoma folicular de terceira pálpebra. O resumo dos procedimentos e exames realizados no paciente felino e principais resultados estão apresentados na Figura 3.

Figura 3 – Representação gráfica dos procedimentos, exames realizados e principais resultados obtidos a partir das análises de amostras obtidas do felino.



Fonte: Autores

4. Discussão

O paciente estudado era um felino não vacinado, não castrado e semi-domiciliado, oriundo de comunidade socialmente vulnerável, onde convivia livremente e mantinha contato com outros gatos. Conforme dados obtidos através da anamnese, o mesmo ficou um período desaparecido, retornando com visível perda de condição corporal. Durante a avaliação do paciente, este foi positivo para as retrovíroses FIV e FeLV. A condição de vida do mesmo provavelmente favoreceu a infecção às retrovíroses, uma vez que os felinos errantes, de vida livre ou com acesso a rua são mais propensos a se contaminar através de outros animais infectados por meio da saliva, pelos hábitos de higiene ou pelo uso em comum de vasilhas e outros fômites (Zanutto et al., 2011; Teixeira et al., 2019), ou ainda através mordeduras e arranhaduras (Little et al., 2020).

Com relação aos sintomas apresentados pelo felino na consulta, sabe-se que, em animais com FeLV, os sinais são atribuídos às síndromes clínicas diversas, sendo que o paciente apresentava mucosas pálidas, dispnéia, letargia, anorexia e emagrecimento progressivo, conforme descrito na literatura (Little et al., 2020). Após a exposição via oronasal, o FeLV multiplica-se nos linfonodos, medula óssea, baço e glândulas salivares, podendo cursar com imunossupressão, além de várias afecções associadas, como desordens imunomediadas, hematopoiéticas, reprodutivas, neuropatias, e ainda, infecções secundárias.

O paciente resultou positivo para o FIV também, o que poderia contribuir para os sinais clínicos, já que o vírus pode levar a manifestações inespecíficas como letargia, anorexia, perda de peso, piroxia, linfadenopatia e linfopenia (Little et al., 2020; Teixeira et al., 2019). Em adição, o FIV promove degeneração progressiva do sistema imunológico, semelhante a que ocorre na Aids em humanos (Teixeira et al., 2019). Após a viremia primária, os gatos com FIV podem permanecer assintomáticos por anos, aparentemente saudáveis; todavia, a imunossupressão é comum, predispondo-os a infecções secundárias recorrentes e risco aumentado de neoplasias (Hartmann, 2011; Little et al., 2020; Teixeira et al., 2019). Ainda, o desenvolvimento de linfomas pode ocorrer, seja uma consequência direta da imunossupressão promovida pelo FIV ou devido à redução de linfócitos T CD4 (Hartmann, 2012). Os estudos ainda ressaltam a presença de sinais neurológicos em felinos com retrovíroses, que podem ser observados em pequenas proporções, como anormalidades psicomotoras, agressão, anisocoria e convulsão (Sykes, 2014; Little et al., 2020), destacando que muitos desses sinais foram detectados no paciente descrito.

O paciente felino não havia recebido nenhuma imunização e, além de FIV e FeLV apresentava-se infectando com calicivírus felino (FVC). O FVC é responsável por infecções no trato respiratório superior, febre, anorexia, conjuntivite, secreção ocular e oronasal, além de estar envolvido no complexo gengivite estomatite linfoplasmocítica, uma grave síndrome inflamatória que acomete a cavidade oral (Radford et al., 2009; Hou et al., 2016). O vírus é altamente contagioso, com alta mortalidade, e acomete principalmente animais adultos, sendo transmitido pelo contato direto (Radford et al., 2009; Hou et al., 2016). Algumas cepas de FVC são altamente patogênicas, ocasionando doença sistêmica, caracterizada por síndrome de resposta inflamatória sistêmica, coagulação intravascular disseminada, vasculite, necrose e falência de múltiplos órgãos, com altas taxas de mortalidade (Radford et al., 2009; Foley et al., 2006), o que justifica a gravidade do caso acompanhado. Em relação a *Staphylococcus* sp. e fungos identificados na amostra oftálmica, estes agentes podem estar presentes na microbiota conjuntival de gatos domésticos de forma comensal e não patogênica, apresentando caráter oportunista (Souza et al., 2010; Samuelson et al., 1984; Büttner et al., 2019).

O hemograma do paciente revelou anemia macrocítica normocrômica com presença de células imaturas. Segundo Vail (2007), todos os linfomas em felinos podem desencadear infiltração na medula óssea, desenvolvendo alterações no eritograma, especialmente anemias e, nas contagens leucocitárias. Destaca-se que o paciente apresentava outras afecções, e que a anemia é um dos achados mais frequentes em felinos com FeLV (Hartmann, 2011; Stützer et al., 2010), sendo também esperadas alterações leucocitárias, como neutropenia e linfopenia, que também foram observadas. A anemia pelo FeLV pode também ocorrer devido a infiltração neoplásica na medula óssea, ou ainda, por uma anemia hemolítica imunomediada devido à expressão de antígenos na superfície das hemácias (Hartmann, 2012a). Ainda, a infecção pelo FeLV tipo C geralmente está associada à existência de anemia grave com ausência de reticulócitos, enquanto as demais células permanecem dentro dos valores de referência (Linenberger & Shelton, 1995). Ressalta-se que o esfregaço sanguíneo do felino apresentava indícios de resposta medular, com a presença de policromasia e anisocitose, no entanto, não foi realizada a contagem de reticulócitos, não sendo possível afirmar esta condição.

Ainda, sobre a relação da FeLV com os achados no hemograma do paciente, foi detectada linfopenia, que poderia ocorrer devido a replicação viral nos linfócitos, causando destruição das células CD4+ e CD8+ (Lutz et al., 2009). A neutropenia, por sua vez, pode ser resultante da infecção direta dos precursores dos neutrófilos da medula óssea (Hartmann, 2012a). O paciente apresentava considerável trombocitopenia, com valores de $90 \times 10^3/\text{mm}^3$ (referência $300 - 800 \times 10^3/\text{mm}^3$), alteração que pode estar diretamente relacionada a infecção pelo FeLV (Hartmann, 2011; Little et al., 2020). No entanto, vale lembrar que as alterações observadas no hemograma do paciente, podem também sofrer influência da infecção paralela do vírus da FIV, que desencadeia com frequência quadro anêmico, trombocitopênico, além de leucopênico, especialmente nas fases sintomáticas da retrovirose (Sykes, 2014).

Diante da gravidade do quadro clínico e às comorbidades do paciente (FIV, FeLV e calicivirose), o felino veio a óbito após três dias da abordagem inicial, não sendo estabelecido nenhum protocolo terapêutico específico para a neoplasia. Após a necropsia e ao exame microscópico histopatológico da terceira pálpebra, observou-se células linfocíticas neoplásicas com pleomorfismo moderado e escasso citoplasma, distribuídas sobre frouxo tecido conjuntivo, diagnosticando o tumor como linfoma folicular de terceira pálpebra, cuja massa comprimia o nervo ótico.

Na espécie felina, os tumores palpebrais e de terceira pálpebra ou da glândula, são considerados incomuns, e os relatos de linfomas de conjuntiva ocular em felinos são escassos. Holt et al. (2006) descreveram a neoplasia linfoide em conjuntiva palpebral de felino. Posteriormente no Reino Unido, foi avaliada a resposta terapêutica e prognóstico para linfoma extranodal em 110 gatos, e destes, apenas 5 animais apresentavam a forma ocular da neoplasia (Taylor et al., 2009). Recentemente Alves (2018), descreveu caso de linfoma conjuntival extranodal em felino, demonstrando raras células multinucleadas, revelando linfoma linfocítico de baixo grau/pequenas células, sendo que costumam apresentar caráter maligno e grande potencial de invasibilidade (Sila, 2011; Dees et al., 2015). A ocorrência de neoplasias palpebrais conjuntivais, pode ser atribuída à presença de tecido linfoide associado a mucosa (MALT) no local (Daleck et al., 2008) e estes, já foram relatadas em cães (Hong et al., 2011) porém, em felinos, não há relatos (Dees et al., 2015), sendo o presente relato inédito.

O linfoma origina-se principalmente nos linfonodos, e de forma menos comum, em outros sítios anatômicos (Mello et al., 2019; Valli et al., 2017). A presença de outras comorbidades, especialmente as

retrovirais (FIV, FeLV), podem ter contribuído para ocorrência de linfoma atípico. Gatos infectados por FeLV apresentam probabilidade de aproximadamente 62 vezes maior de desenvolver linfoma, enquanto a infecção simultânea por FIV e FeLV aumenta em cerca de 80 vezes o risco de desenvolvimento da neoplasia (Mello et al., 2019; Hartmann, 2012). Diferente deste relato, os linfomas relacionados ao FeLV em geral são multicêntricos ou mediastinais e acometem gatos jovens; já, em associação com o FIV, geralmente são linfomas de células B, de alto grau de malignidade (Valli et al., 2017). Entretanto, o vírus FeLV tem sido considerado o mais significativo vírus indutor de tumores em felinos (Hartmann, 2006; Matesco et al., 2013; Pereira et al., 2017).

5. Conclusão

O desenvolvimento de linfoma folicular felino de localização em terceira pálpebra é uma condição rara e, pode ocorrer especialmente em animais de vida semi-domiciliada sem protocolos vacinais que estão propensos a infecções virais concomitantes. O presente relato alerta para a importância do diagnóstico precoce de linfoma e estabelecimento de medidas sanitárias em animais de comunidades em vulnerabilidade social. Como estratégias futuras para o caso exposto, sugere-se a realização de projetos sociais, envolvendo os profissionais e acadêmicos em Medicina Veterinária com a população, onde há maior incidência de animais peri-domiciliados ou de vida livre, a fim de minimizar a exposição a patógenos de potencial risco à saúde animal.

Referências

- Alves, B. G. (2018). *Linfoma conjuntival linfocítico de imunofenótipo T em um felino – relato de caso*. UFPB – Trabalho de conclusão de curso.
- Büttner, J. N., Schneider, M., Csokai, J., Müller, E. & Eule, J. C. (2019) Microbiota of the conjunctival sac of 120 healthy cats. *Veterinary Ophthalmology*, 22(3), 328–336.
- Daleck, R. C., Calazans G. S. & Nardi, A. B. (2008) Linfomas. In: C. R. Daleck, A. D. Nardi. & S. Rodaski (Ed.), *Oncologia em cães e gatos* (pp. 481–502). São Paulo, Roca.
- Dees, D. D., Schobert, C. S., Dubielzig, R. R. & Stein, T. J. (2015). Third eyelid gland neoplasms of dogs and cats: a retrospective histopathologic study of 145 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 19(2), 138–143.
- Foley, J., Hurley, K., Pesavento, P. A., Poland, A. & Pedersen, N. C. (2006) Virulent systemic feline calicivirus infection: local cytokine modulation and contribution of viral mutants. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(1), 55–61.
- Gonçalves, H. J., Ferraz, C. M., Hiura, E., Herzog, L. G., Pucheta, A. N., Ferreira, L. C., Vilela, V. L. R. & Braga, F. R. (2021) Prevalence of Feline Leukemia Virus (FeLV) and main hematological changes in domestic cats in Vila Velha, Espírito Santo. *Research, Society and Development*, 10(6), 1-8.
- Hartmann, K. (2006) Feline leukemia virus infection. In: C. E. Greene (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat* (3a ed., pp. 105–131). St. Louis: Elsevier.
- Hartmann, K. (2011) Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3-4), 190–201.
- Hartmann, K. (2012) Clinical aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses*, 4(11), 2684–2710. doi: 10.3390/v4112684.
- Henrich, M., Bauknecht, A., Hecht & W. Manfred Reinacher. (2019) Lack of Bcl-2 expression in feline follicular lymphomas. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31(6), 809–817.
- Holt, E., Goldschmidt, M.H. & Skorupski, K. (2006) Extranodal conjunctival Hodgkin's-like lymphoma in a cat. *Veterinary Ophthalmology*, 9(3): 141–144.
- Hong, I.-H., Bae, S.-H., Lee, S.-G., Park, J.-K., Ji, A.-R., Ki, M.-R. & Jeong, K.-S. (2011). Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the third eyelid conjunctiva in a dog. *Veterinary Ophthalmology*, 14(1), 61–65.
- Hou, J., Sánchez-Vizcaíno, F., McGahie, D., Lesbros, C., Almeras, T., Howarth, D. & Radford, A. D. (2016) European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. *The Veterinary Record*, 178(5), 114.
- Jain, N.C. (1993) *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger.

- Kaneko, J.J., Harvey, J.W. & Bruss, M.L. (1997) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5th ed.). New York: Academic Press.
- Levy, J., Crawford, C., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Little, S., Sundahl, E. & Thayer, V. (2008) American Association of Feline Practitioners Feline Retrovirus Management Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 300-316.
- Linenberger, M. L. & Shelton, G. H. (1995) Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*, 10(4), 220-233.
- Little, S., Levy, J., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M., Olah, G. & Denis, K. S. (2020) AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(1), 5–30.
- Lutz, H., Addie, D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi, M.G., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U. & Horzinek, M.C. (2009) Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 565–574.
- Matesco, V. C., da Costa, F. V. A., Rolim, V. M. & Sonne, L. (2013) Acute and fatal presentation of feline leukemia virus infection and FeLV-associated diseases in a cat: case report. *Acta Veterinaria Brasílica*, 7(1), 223–225.
- Mello, L. S., Leite-Filho, R. V., Panziera, W., Bandinelli, M. B., Sonne, L., Driemeier, D. & Pavarini, S. P. (2019) Feline lymphoma in the nervous system: pathological, immunohistochemical, and etiological aspects in 16 cats. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39, 393–401.
- Mota, L. P., Kirchensch, C. L., Neto, A. L. C., Silva, J. C. S., Poty, J. A. C., Pompeu, J. G. F., Aleluia, R. G. G., da Silva, M. S., Fé, R. C. M., da Silva, L. E. B., Neto, E. A. C., Mesquita, N. P., abelo, M. N., Vasconcelos, A. C. A. B., Esperandio, J. V. M., Sousa, M. R. L., Pereira, S. A. (2021) Associação da síndrome da imunodeficiência humana com o linfoma de não Hodgkin. *Research, Society and Development*, 10(5), 1-10.
- Pereira, P. R., Tagliari, N. J., Leite-Filho, R. V., Schaefer, G. D. C., Costa, F. V. A. D. & Pavarini, S. P. (2017) Facial nerve ganglioneuroblastoma in a feline leukemia virus-positive cat. *Ciência Rural*, 47(5), 1-5.
- Pereira A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Sitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS: UAB/NTE/UFSM.
- Radford, A. D., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T. & Lutz, H. (2009) Feline calicivirus infection: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(7), 556–564.
- Samuelson, D. A., Andresen, T. L. & Gwin, R. M. (1984) Conjunctival fungal flora in horses, cattle, dogs, and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184(10), 1240–1242.
- Sila, G. H. & Davidson, H. J. (2011) Eyelid diseases and surgery. In: G. Norsworthy, M. A. Crystal, S. F. G., Magric & L. P. Tilley (Ed.), *The Feline Patient* (4th ed., pp. 171–174). New Jersey: Wiley Blackwell.
- Souza, J.O.T., Ângelo, F.F. & Homem, L.A.S. (2010) Microbiota bacteriana conjuntival de felinos domésticos (*Felis S. catus*, Linnaeus, 1758) sadios da cidade de Juiz de Fora–MG. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 8(15), 1-14.
- Sykes, J. E. & Hartmann, K. (2014) Feline leukemia virus infection. In J. E. Sykes (Ed), *Canine and feline infectious diseases* (p. 224). Philadelphia: Saunders.
- Sykes, J. E. (2014) Feline immunodeficiency virus infection. In J. E. Sykes (Ed), *Canine and feline infectious diseases* (p. 209). Philadelphia: Saunders.
- Taylor, S. S., Goodfellow, M. R., Browne, W. J., Walding, B., Murphy, S., Tzannes, S. & Dobson, J. M. (2009). Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50(11), 584–592.
- Teixeira, B. M., Taniwaki, S. A., Menezes, P. M. M., Rodrigues, A. K. P. P., Mouta, A. N., Arcebispo, T. L. M. & Silva, M. X. (2019) Feline immunodeficiency virus in Northern Ceará, Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 5(2), 1–7.
- Vail, D. M. (2007). Feline lymphoma and leukemia. In D. M. Vail & S. J. Withrow (Eds), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed., pp. 31-50). Missouri: Saunders Elsevier.
- Vail, D.M. (2013) Feline lymphoma and leukemia. In: S. J. Withrow, D. M. Vail & R. L. Page, *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology* (5th ed., pp. 638–648). Philadelphia: Saunders.
- Valli, V. E., Bienzle, D., Meuten, D. J. & Linder, K. E. (2017) Tumors of the hemolymphatic system. *Tumors in domestic animals*, 5, 203–321.
- Zanutto, M. S., Froes, T. R., Teixeira, A. L. & Hagiwara, M. K. (2011) Características clínicas da fase aguda da infecção experimental de felinos pelo vírus da imunodeficiência felina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31(3): 255–26

3 Considerações Finais

Concluiu-se que as neoplasias têm papel relevante entre as doenças de felinos, destacando-se o carcinoma de células escamosas e o linfoma. O CCE foi o tipo tumoral mais diagnosticado nos gatos acompanhados, com localização predominante na face, sendo a maioria dos pacientes idosos e encaminhados para avaliação cirúrgica. Felinos com linfoma tiveram principalmente a forma mediastínica, e a infecção com retrovírus ocorreu de forma concomitante a neoplasia e, em sua maioria os felinos receberam tratamento quimioterápico. Com relação as alterações laboratoriais detectadas nos pacientes felinos com câncer, estas tenderam a ser inespecíficas, sendo que as alterações hematológicas mais frequentes nos pacientes com CCE foram os quadros leucopênicos. No linfoma a anemia de caráter regenerativo foi a alteração mais evidente, além da leucocitose por neutrofilia. Assim, destaca-se a importância dos exames no acompanhamento quanto a evolução da enfermidade, além de direcionar intervenções terapêuticas que preservem a qualidade de vida dos pacientes felinos. Ainda, os dois relatos de caso de neoplasias raras em felinos apresentados trazem à tona a questão da necessidade constante de atualização do médico veterinário a fim de diagnosticar o mais precocemente um paciente oncológico, direcionando para o tratamento mais adequado, proporcionando tempo e qualidade de vida quando possível.

Referências

- AKINBAMI, A.; POPOOLA, A.; ADEDIRAN, A.; DOSUNMU, A.; OSHINAIKE, O.; ADEBOLA, P.; AJIBOLA, S. Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria. **Caspian Journal Internal Medicine**, v.1, p.574-79. 2013.
- ALVES, Bárbara. G. **Linfoma conjuntival linfocítico de imunofenótipo T em um felino – relato de caso**. 2018. 45f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2018.
- AMORIM, F.V; ANDRADE, V.M; SOUZA, H.J.M; FERREIRA, A.M.R. Linfoma mediastinal em gatos – relato de caso. **Clínica Veterinária**. Guará. Ano XI, n.63, julho/agosto, p.68 – 74. 2006.
- ANTUNES, S.V.; CANZINI, M.E.F. Hcpidina: um importante regulador do metabolismo do ferro na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. 38 (3), 351-355. 2016.
- BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 77-94. 2007.
- BILLER, B.; BERG, J.; GARRETT, L.; RUSLANDER, D.; WEARING, R.; ABBOTT, B.; PATEL, M.; SMITH, D.; BRYAN, C. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. Veterinary Practice Guidelines. **Journal of Animal Hospital Association**. n.52; p.181-204. 2016.
- BLACKWOOD, Laura. Cats with cancer: where to start. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 15:366-377. 2013.
- BRYAN, J.N. Tumours of the hematopoietic system. In: HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer Management in Small Animal Practice**. p.343-351. Missouri: Saunders Elsevier. 2010.
- BÜTTNER, J. N.; SCHNEIDER, M.; CSOKAI, J.; MÜLLER, E.; EULE, J. C. Microbiota of the conjunctival sac of 120 healthy cats. **Veterinary ophthalmology**, v. 22, n. 3, p. 328-336. 2019.
- CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia de Doença Crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 24 (2): 127-136. 2002.
- CEOLIN, B. E. M. C. **Importância do exame laboratorial no diagnóstico de linfoma em cães e gatos**. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado – Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu. 2011.

CUNHA S.C.S.; CARVALHO, L.A.V.; CORGOZINHO, K.B.; HOLGUIN, P.G.; FERREIRA, A.M.R. A utilização da radioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino avançado. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. V.66, n.1, p.7-14. 2014.

CASTRO, T.D.; CHAVERA, A.C.; PERALES, R.C.; FERNÁNDEZ, V.P. Frecuencia de neoplasias em felinos em la ciudad de Lima durante el período 1996-2007. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**. Perú 23(4):529-532. 2012.

CORREA, J.M.X.; OLIVEIRA, N.G.S.G; SILVA, A.F.R.M. O Diagnóstico preciso muda o prognóstico do paciente felino com carcinoma de células escamosas? **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, 15 (46): 54 – 60. 2018.

COUTO, C.G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. cap.82, p.1201-1205, 2010.

COUTO, C.G. Oncology. In: Nelson R.W., Couto C.G. **Small Animal Internal Medicine**. 5ª Ed. St, Louis: Elsevier, part eleven, 73, p. 1134-1135. 2014.

DALEK, C.R.; CALAZANS, S.G.; NARDI, A.B. Linfomas. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. cap.31, p. 482-499. São Paulo. ROCA, 2009.

DEES, D. D.; SCHOBERT, C. S.; DUBIELZIG, R. R.; STEIN, T. J. Third eyelid gland neoplasms of dogs and cats: a retrospective histopathologic study of 145 cases. **Veterinary Ophthalmology**, 19(2), 138–143. 2015.

FERREIRA, I.; RAHAL, S.C.; FERREIRA, J.; CORRÊA, T.P. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. **Ciência Rural**, v.36, n.3, p. 1027-1033, Santa Maria, mai-jun 2006.

FIGHERA, R.A. Anemia em Medicina Veterinária. **O Autor**, Santa Maria. 217p. 2001.

FIGHERA R.A.; GRAÇA D.L. Sistema hematopoiético, p.337-422. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), **Patologia Veterinária**. Roca, São Paulo. 2011.

FOLEY, J.; HURLEY, K., PESAVENTO, P. A., POLAND, A., PEDERSEN, N. C. Virulent systemic feline calicivirus infection: local cytokine modulation and contribution of viral mutants. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 1, p. 55-61. 2006.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hpcidin and Iron Homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1823. 1434-1443. 2015.

GARRIDO, E.; CASTANHEIRA, T.L.L.; VASCONCELOS, R.D.; MACHADO, R.Z.; ALESSI, A.C. Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. **PUBVET**. Maringá, v. 9, n. 7, p. 291-297. 2015.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, cap. 2, p. 45-117. 2002.

GONÇALVES, H. J., FERRAZ, C. M., HIURA, E., HERZOG, L. G., PUCHETA, A. N., FERREIRA, L. C., VILELA, V. L. R.; BRAGA, F. R. Prevalence of Feline Leukemia Virus (FeLV) and main hematological changes in domestic cats in Vila Velha, Espírito Santo. **Research, Society and Development**, 10(6), 1-8. 2021

GROSS, T. L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. Epidermal Tumors. In: **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnoses**. 2.ed. Oxford: Blackwele Publishin, 2007. cap. 22, p. 562-597. 2007.

GUERIOS, S.D.; PÊS, M.S.; GUIMARÃES, F.V.; VOSNIKA, F.; ROBES, R.R.; RODIGHERI, S.M.; MACEDO, T.R. Carcinoma de células escamosas do plano nasal em felinos: Por que optar pelo tratamento cirúrgico? **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos animais e animais de estimação**, v.1, n.3, p. 203-209. 2003.

HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3.ed. St. Louis: Elsevier. Cap.13, p.105-131. 2006.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 143, n. 3-4, p. 190-201. 2011.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v.4, n.11, p.2684-2710. 2012.

HIRAHATA, M. **Neoplasias no conduto auditivo de felinos: estudo retrospectivo**. 2018/1. 27p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

HENRICH, M.; BAUKNECHT, A.; HECHT, W.; MANFRED R. Lack of Bcl-2 expression in feline follicular lymphomas. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Vol. 31(6) 809–817. 2019.

HERNANDEZ, V.G.P. **Geriatrics canina: Aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos**. Goiânia: UFRGS, 2018. 46p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, 2018.

HOLT, E.; GOLDSCHMIDT, M.H.; SKORUPSKI, K. Extranodal conjunctival Hodgkin's-like lymphoma in a cat. **Veterinary ophthalmology**, v. 9, n. 3, p. 141-144. 2006.

HONG, I.-H., BAE, S.-H., LEE, S.-G., PARK, J.-K., JI, A.-R., KI, M.-R., JEONG, K.-S. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the third eyelid conjunctiva in a dog. **Veterinary Ophthalmology**, 14(1), 61–65. 2011.

HOU, J., SÁNCHEZ-VIZCAÍNO, F., MCGAHIE, D., LESBROS, C., ALMERAS, T., HOWARTH, D., RADFORD, A. D. European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. **The Veterinary Record**, v. 178, n. 5, p. 114. 2016.

JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger.1993.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. (eds.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th ed. New York: Academic Press. 1997.

KNOTTENBELT, C.M.; BLACKWOOD, L. Sangue. In: CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: ROCA, 2006. 3ª ed. Cap.9 p.194 – 224. 2006.

KRAEGEL, S.A.; MADEWELL, B.R. Tumores da Pele. In: ETTINGER, S. J.; FELDMANN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan. Cap. 99, p.555-557. 2004.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Exemplos de indicações de quimioterapia. In: **Quimioterapia anticancerígena**. 1 ed. São Paulo: ROCA, 2004. Cap. 6, p.126-131. 2004.

LEONEL, R. A. B.; MATSUNO, R. M. J.; SANTOS, W. D.; VERONEZI, A. H. M.; COSTA, D. R. D.; SACCO, S. R. Trombocitopenia em animais domésticos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, 11. 2008.

LEVY, J.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMAN, R.; LITTLE, S.; SUNDAHL, E.; THAYER, V. American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**., v.3, p.300-316. 2008.

LIMA P.A.; BARBIERI J.M.; ECCO, R.; GUEDES R.M.C.; SERAKIDES R.; OCARINO, N.M.; PIEREZAN, F.; SANTOS R.L. Estudo retrospectivo da casuística de felinos domésticos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de 2005 a 2014. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**., v.70, n.6, p.1775-1783, 2018.

LINENBERGER, M. L.; SHELTON, G. H. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. **Seminars in veterinary medicine and surgery**, v. 10, n. 4, p. 220-233. 1995.

LITTLE, S.; LEVY, J.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; HOSIE, M.; OLAH, G.; DENIS, K. S. AAFP feline retrovirus testing and management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 1, p. 5-30. 2020.

LOUWERENS, M.; LONDON, C.A.; PEDERSEN, N.C.; LYONS, L.A. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 19: 329- 335. 2005.

LUCAS, R.; LARSSON, C.E. Crioterapia na clínica veterinária: avaliação da praticabilidade e efetividade em carcinoma espinocelular em felinos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. São Paulo, v.43, suplemento, p. 33-42. 2006.

LUTZ, H.; ADDIE, D.; BELAK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; HOSIE, M.J.; LLORET, A.; MARSILIO, F.; PENNISI, M.G.; RADFORD, A.D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M.C. Feline leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p.565-574. 2009.

MacEWEN, E.G. Miscellaneous Tumors. In: WITHROW S. J.; MACEWEN E.G. **Small animal clinical oncology**, Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 639-646. 2001.

MALINOWSKI, C. Canine and feline nasal neoplasia. **Clinical techniques in small animal practice**, n. 21, p.89-94, 2006.

MARTINS, L.M.C. **Neoplasias em felinos – Um estudo descritivo de 3 anos**. (Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária). 61p. Faculdade de Medicina Veterinária. UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS, LISBOA, 2012.

MATESCO, V. C.; DA COSTA, F. V. A.; ROLIM, V. M.; SONNE, L. Acute and fatal presentation of feline leukemia virus infection and FeLV-associated diseases in a cat: case report. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 7, n. Suppl. 1, p. 223-225. 2013.

MEINERZ, A.R.M.; ANTUNES, T.A.; SOUZA, L.L.; NASCENTE, P.S.; FARIA, R.O.; CLEFF, M.B.; GOMES, F.R.; NOBRE, M.O.; REISCHAK, D.; SCHUCH, L.F.D.; MEIRELES, M.C.A. Frequência do vírus da leucemia felina (VLF_e) em felinos domésticos (*Felis catus*) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**. Goiânia, v.11, n.1, p. 91-93, jan/mar 2010.

MELO, A.M.C.; CARDOSO, T.M.S., CARVALHO, K.S.; OLIVEIRA, C.A.A.; PASTL, R.M. Carcinoma de células escamosas em felino doméstico – relato de caso. **Revista Científica de Medicina Veterinária** Ano X, Número 30, janeiro 2018.

MELLO, L. S.; LEITE-FILHO, R. V.; PANZIERA, W.; BANDINELLI, M. B.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S. P. Feline lymphoma in the nervous system: pathological, immunohistochemical, and etiological aspects in 16 cats. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, p. 393-401. 2019.

MOREIRA, L.; KINAPPE, L.; DUHART, D.; MOTTA, A., S. A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. **PUBVET Medicina Veterinária e Zootecnia**. V.12, n.4, a79, p.1-7, 2018.

MOTA, L. P., KIRCHENSCH, C. L., NETO, A. L. C., SILVA, J. C. S., POTY, J. A. C., POMPEU, J. G. F., ALELUIA, R. G. G., DA SILVA, M. S., FÉ, R. C. M., DA SILVA, L. E. B., NETO, E. A. C., MESQUITA, N. P., ABELO, M. N., VASCONCELOS, A. C. A. B., ESPERANDIO, J. V. M., SOUSA, M. R. L., PEREIRA, S. A. Associação da síndrome da imunodeficiência humana com o linfoma de não Hodgkin. **Research, Society and Development**, 10(5), 1-10. 2021.

MURPHY, G. F. et al. A Pele. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, cap. 27, p.1048- 1086. 2000.

MURPHY, S. Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat. Current understanding and treatment approaches. **Journal of Medicine and Surgery**, v.15, p.401-407. 2013a.

MURPHY, S. Feline lymphoma part 1. In **Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA** - Barcelona, Spain. 2013b.

MURPHY S. Doing our best for cats with câncer. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 15(5):363. 2013c.

NEIVA, F. A. C.; EBURNIO, E.; SANCTIS, P. ROSE. Alternative for Cancelled and Inconclusive Cytopathologic Examinations, as Well as Professional Training at the UNESP-Botucatu Veterinary Hospital. **Open Journal of Veterinary Medicine**. 9, 121-135, 2019.

NILSEN, L.; KJELGAARD-HANSEN, M.; JENSEN, A.L.; KRISTENSEN, A.T. Breed-specific variation of hematologic and biochemical analyses in healthy adult Bernese Mountain dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, 39, 20- 28. 2010.

OLIVEIRA, A. I. A. Linfoma Canino e Felino – Revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos. (Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). 72p. Faculdade de Medicina Veterinária. UNIVERSIDADE DE LISBOA, 2014.

PANG, L. Y., BERGKVIST, G. T., CERVANTES-ARIAS, A. Identification of tumour initiating cells in feline head and neck squamous cell carcinoma and evidence for gefitinib induced epithelial to mesenchymal transition. **The Veterinary Journal**, 193(1), 46–52, 2012.

PEREIRA, P. R.; TAGLIARI, N. J.; LEITE-FILHO, R. V.; SCHAEFER, G. D. C.; COSTA, F. V. A. D.; PAVARINI, S. P. Facial nerve ganglioneuroblastoma in a feline leukemia virus-positive cat. **Ciência Rural**, v. 47, n. 5. 2017.

PEREIRA A. S.; SHITSUKA, D. M.; PARREIRA, F. J.; SITSUKA, R. **Metodologia da pesquisa científica**. Santa Maria/RS: UAB/NTE/UFSM. 2018.

POPPI, F. P. Casuística de neoplasmas em felinos atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da Universidade Estadual Paulista (UNESP) Campus Jaboticabal no período de 1997 a 2018. 35f. Dissertação de mestrado. UNESP. Jaboticabal. 2019.

PRIEBE, A.P.S.; RIET-CORREA, G.; PAREDES, L.J.A.; COSTA, M.S.F.; SILVA, C.D.C.; ALMEIDA, M.B. Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.63, n.6, p.1583-1586. 2011.

RADFORD, A. D.; ADDIE, D.; BELÁK, S., BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; LUTZ, H. Feline calicivirus infection: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 11, n. 7, p. 556-564. 2009.

RICKARD, C.G.; POSTO, J.E.; NORONHA, F.; BARR, L.M. A transmission virus induced lymphocytic leukemia of the cat. **Journal of the National Cancer Institute** 42, 987-1014. 1969.

RODASKI, S; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. cap. 1, p. 1-23. São Paulo: Roca, 2009.

ROSSETTO, V. J. V.; MORENO, K.; GROTTI, C. B.; REIS, A. C. F.; BRACARENSE, A. P. F. R. L.. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola Frequency of tumors in dogs based on cytological diagnosis: a retrospective study in a veterinary teaching hospital. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, 30, 189-200. 2009.

SAMUELSON, D. A.; ANDRESEN, T. L.; GWIN, R. M. Conjunctival fungal flora in horses, cattle, dogs, and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 10, p. 1240-1242. 1984.

SCHEID, H.V.; ZAMBONI, R.; ALBERTI, T.S.; BRUNNER, C.B.; VENANCIO, F.R.; ARANTES, E.M.J.; RAFF, M.B.; SCHILD, A.L.; SALLIS, E.S.V. Doenças de felinos domésticos diagnosticadas no sul do Rio Grande do Sul: estudo de 40 anos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.72, n.6, p.2111-2118. 2020.

SCHMIDT, J.M.; NORTH, S.M.; FREEMAN, K.P. RAIRO-IBAÑEZ, F. 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.

SEIXAS, F.; PIRES, M.A.; LOPES, C.A. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: pathological and immunohistochemical features. **The Veterinary Journal** 176, p.210-215. 2008.

SILA, G. H. & DAVIDSON, H. J. (Eyelid diseases and surgery. In: NORSWORTHY, Gary.; CRYSTAL, Mitchell A.; MAGRIC, Sharon F. G.; TILLEY, Larry P. **The Feline Patient**. 4 ed. Willey Blackwell, cap. 72, p 171- 174. 2011.

SOBERANO, M. Introdução – Oncologia Felina. In: Costa, F.V.A., Souza, H.J.M., Cunha, S.C.S., Corgozinho, K.B. **Oncologia Felina**. 1ª Ed. Rio de Janeiro: L.F. Livros, cap. 1, p. 19-20. 2017.

SOUZA, J.O.T., ÂNGELO, F.F., HOMEM, L.A.S. Microbiota bacteriana conjuntival de felinos domésticos (*Felis S. catus*, Linnaeus, 1758) sadios da cidade de juiz de fora–MG. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano VIII, n. 15. 2010.

STEBBINS, K.E.; MORSE, C.C.; GOLDSCHMIDT, M.H. Feline Oral Neoplasia: A Ten-Year Survey. **Veterinary Pathology**, 26: 121- 128. 1989.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K. Feline Leukemia Virus Infection. In: SYKES, J. E. **Canine and feline infectious diseases**, p. 222-235. St. Louis, Missouri: Elsevier. 2014.

SYKES, J. E. Feline immunodeficiency virus infection. In: SYKES, J. E. **Canine and feline infectious diseases** St. Louis, Missouri: Elsevier. p. 209. 2014.

TAYLOR, S.S.; GOODFELLOW, M.R.; BROWNE, W.J. Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. **Journal of Small Animal Practice**, 50, 584-592. 2009.

TEIXEIRA, B. M.; TANIWAKI, S. A.; MENEZES, P. M. M.; RODRIGUES, A. K. P. P.; MOUTA, A. N.; ARCEBISPO, T. L. M.; SILVA, M. X. Feline immunodeficiency virus in Northern Ceará, Brazil. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 5, n. 2, 2019.

TVEDTEN, H. Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. In: Weiss, D.J.; Wardrop, K.J. chapter 24, p. 152-161. **Schalm's Veterinary Hematology**. Sixth edition. Blackwell Publishing, 2010

TOGNI M., MASUDA E.K., KOMMERS G. D. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 33(3):353- 358. 2013.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. In **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. (4th ed.). (pp. 31-50). Missouri: Saunders Elsevier, 2007.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5.ed. Philadelphia: Saunders. Cap. 32, p.638-648. 2013.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J.; LINDER, K. E. Tumors of the hemolymphatic system. **Tumors in domestic animals**, v. 5, p. 203-321. 2017.
VOGT, A. H.; RODAN, I.; BROWN, M. AAFP-AAHA: Feline Life Stage Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 12, 43-54. 2010.

ZANUTTO, M. S.; FROES, T. R.; TEIXEIRA, A. L.; HAGIWARA, M. K.
Características clínicas da fase aguda da infecção experimental de felinos pelo vírus da imunodeficiência felina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 3, p. 255-260. 2011.