



Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES

ATMA RODRIGUES BETAT

**TRATAMENTO INTEGRATIVO PARA LINFOMA ALIMENTAR EM FELINO:
RELATO DE CASO**

**Brasília
2022**

ATMA RODRIGUES BETAT

**TRATAMENTO INTEGRATIVO PARA LINFOMA ALIMENTAR EM FELINO:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Medicina Veterinária como um dos requisitos para a conclusão do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

Orientadora: Prof. Dra. Francislete Rodrigues Melo

**Brasília
2022**

Atma Rodrigues Betat

**TRATAMENTO INTEGRATIVO PARA LINFOMA ALIMENTAR EM FELINO:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Medicina Veterinária como um dos requisitos para a conclusão do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

Orientadora: Prof. Dra. Francislete Rodrigues Melo

Brasília - DF, 06 de dezembro de 2022.

Banca Examinadora

Orientadora Prof. Dra. Francislete Rodrigues Melo

Prof. Dra. Rafaella Albuquerque e Silva

Prof. Dra. Marina Zimmermann Galvão

Tratamento integrativo para linfoma alimentar em felino: relato de caso

Resumo

O linfoma é a neoplasia de maior incidência entre os felinos, sendo o linfoma alimentar ou intestinal o tipo mais relatado nos gatos acometidos. No presente relato foi descrito um caso de linfoma alimentar em uma felina de 13 anos tratada de forma integrada utilizando a combinação de quimioterapia, manejo alimentar e extrato espectro completo de *Cannabis sativa* com teor de 10% tetrahydrocannabinol (THC) e 2% canabigerol (CBG). Antes do início do tratamento, foi observado que a paciente apresentava anorexia, vômitos constantes, lambertura excessiva psicogênica e diagnóstico definitivo de linfoma. A quimioterapia já tinha sido introduzida na paciente com os fármacos clorambucila (*Leukeran*®) e prednisolona (*Predisin*®) em julho de 2022. Pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos adversos debilitantes advindos da quimioterapia, por esta razão foi indicado integrar esse tratamento com o manejo alimentar e extrato fitoterápico. Implementou-se um manejo alimentar utilizando ração bio-apropriada com o intuito de trazer benefícios anti-inflamatórios e antioxidantes, sendo também administrados probióticos para o manejo de possível disbiose existente na paciente e potencializar a absorção de nutrientes. O extrato de *Cannabis sativa* espectro completo (*full spectrum*) com teor de 10% tetrahydrocannabinol (THC) e 2% canabigerol (CBG) foi prescrito para complementar o tratamento com os benefícios antitumorais, analgésicos e como modulador de apetite e enjoos. Os resultados da ação integrada observados por três meses demonstraram efeitos de manutenção do peso da paciente, aumento de interesse pelo alimento e apetite, redução da lambertura psicogênica e da frequência de vômitos e remissão do linfoma, além do aumento da qualidade de vida demonstrado pelas atividades diárias da paciente.

Palavras-chave: Linfoma Alimentar; Felino; Tratamento Integrativo; Alimentação Bio-Apropriada; Nutracêuticos; Cannabis Medicinal; THC; CBG.

1. INTRODUÇÃO

A medicina integrativa baseia-se na união de fundamentos da medicina convencional com outros métodos, sistemas e práticas de cura que apresentam bons resultados para a saúde e o bem-estar dos pacientes. O uso de medicina integrativa em pacientes com câncer resulta em maior qualidade de vida. É importante ressaltar que o uso da medicina complementar não exclui a aplicação de técnicas e de fármacos convencionais, principalmente em doenças graves como as neoplasias. O manejo alimentar e comportamental também não deve ser preterido para se alcançar bons resultados em tratamentos integrativos (DENG, 2019).

As neoplasias são proliferações de células anormais e o linfoma é uma neoplasia hematopoiética maligna dos tecidos linfoides. Em gatos, o linfoma é a neoplasia mais frequente e a forma anatômica mais comum é a alimentar ou intestinal. Os locais mais comuns da expansão do linfoma alimentar são os órgãos sólidos como linfonodos, intestino, fígado e baço (ROCHA, 2013). Os sinais clínicos comuns no linfoma alimentar são anorexia e perda de peso crônicas, vômitos, diarreia, letargia, depressão e fraqueza. Os linfonodos mesentéricos podem estar aumentados e em alguns casos é possível palpar massa abdominal e sentir espessamento das alças intestinais (TOMÉ, 2010). A epidemiologia do linfoma alimentar indica que essa doença é mais encontrada em gatos idosos de 10 a 13 anos, quando estes são negativos para leucemia felina (FeLV). Em gatos positivos para FeLV, a manifestação do linfoma é marcada principalmente na faixa etária de 3 anos (BADO, 2011).

O tratamento convencional de escolha do linfoma intestinal configura-se na associação dos fármacos clorambucila e prednisona, este protocolo oferece menos efeitos colaterais quando comparado a outros fármacos combinados como COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e CHOP (L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), que são protocolos também indicados para linfomas. A clorambucila é um fármaco quimioterápico genotóxico derivado da mecloretamina utilizado no tratamento de leucemias e linfomas, sua ação antitumoral baseia-se na reação à bases de DNA separadas e a resposta do fármaco através de quebras de fita dupla (SONG et al., 2020). A prednisona ou prednisolona são glicocorticoides com ação citotóxica utilizados na oncologia em associações a quimioterápicos em distúrbios mieloproliferativos como o linfoma. O uso associado de prednisolona e clorambucila é utilizada para inibir o crescimento do linfoma e causar apoptose nas células neoplásicas (MEDEIROS et al., 2016). Outra vantagem do tratamento com clorambucila e prednisolona é a apresentação em comprimidos que podem ser administrados em casa pelo tutor, desde que seja da maneira indicada pelo médico veterinário (BADO, 2011).

É importante considerar que pacientes idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos debilitantes como consequência do uso de quimioterápicos. A anorexia é um sintoma incompatível com a qualidade de vida e é o efeito adverso de quimioterapia mais frequente em gatos (BADO, 2011; SILVEIRA, 2016). Outros efeitos adversos conhecidos da clorambucila incluem mielossupressão, trombocitopenia, letargia, anorexia, diarreia e toxicidade gastrointestinal (BADO, 2011; SONG et al., 2020; LINGARD et al., 2009). O prognóstico do paciente com linfoma depende de diversos fatores como local e estadiamento da doença, idade do animal e resposta individual ao tratamento, assim como o tipo de tratamento escolhido. Animais infectados por imunodeficiência felina (FIV) e FeLV têm um prognóstico pior quando comparado aos animais negativos para essas doenças. Animais positivos para FIV e FeLV tem sobrevida de 4 meses, enquanto os animais negativos variam entre 9 e 18 meses a depender da resposta do tratamento (CUNHA, 2018).

Além do tratamento convencional farmacológico, é necessária a atenção ao manejo alimentar do paciente oncológico com objetivo de prevenir possíveis complicações, como a caquexia, e auxiliar na terapia intensiva. A alimentação para felinos com câncer deve incluir

níveis superiores de proteínas de boa digestibilidade, ômega 3 e água e níveis superiores de gordura em substituição ao carboidrato. Gatos idosos possuem maior perda de água e trânsito intestinal mais lento quando comparado gatos jovens, por esta razão o aumento de consumo de água nesses pacientes é indispensável (ANTUNES; MORENO, 2009; TARSO, 2018).

As neoplasias que atingem o trato gastrointestinal como o linfoma alimentar estão relacionadas a alterações na microbiota que levam a manifestação de disbiose intestinal. A regulação desta microbiota garante a defesa contra bactérias patogênicas, estimulam a produção de muco e está diretamente ligada à imunidade contra inflamações e neoplasias, por esta razão existe a necessidade de incluir no manejo alimentar microorganismos vivos para colonizar a microbiota (probióticos) e substâncias que nutrem esses microorganismos (prébióticos) para garantir a saúde da microbiota nos pacientes de linfoma alimentar (GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

A administração do extrato fitoterápico de *Cannabis sativa* tem se mostrado benéfica em pacientes com câncer, em condições inflamatórias, de dor e de ansiedade. O sistema endocanabinóide desempenha importante função na homeostase corporal, na diferenciação, proliferação e morte celular, assim como na regulação do sistema imune e das reações inflamatórias. A terapia utilizando fitocanabinoides pode oferecer agentes que elevem o bem-estar e qualidade de vida, além de contribuir com ação antineoplásica em pacientes oncológicos (HARTSEL et al., 2019). O extrato de cannabis classificado como espectro completo (*full spectrum*) indica que contém todos os fitocanabinóides presentes na planta *Cannabis sativa*. Este extrato foi prescrito com intenção de aumentar a qualidade de vida da paciente: impedir a perda de peso, melhorar comportamento e atividade, minimizar a dor e os efeitos adversos da quimioterapia. Os benefícios clínicos da utilização de extrato de cannabis incluem aumento de apetite, modulação da dor e do enjoo, além de oferecer efeitos antineoplásicos (JOHANNES, MUSSER, 2019). Extratos de cannabis com alto teor do fitocanabinóide tetrahydrocannabinol (THC) tem ação anticancerígena, anti-inflamatória e analgésica. O estudo de Li e outros autores de 2022 categoriza 25 diferentes extratos de óleo de cannabis de alto teor de THC associado a funções antineoplásicas e anti-inflamatórias. Ao analisar a atividade antineoplásica, verificou-se que o tratamento com THC inibe o crescimento de células tumorais quando em associação com CBGA, o ácido canabirególico, que é precursor para a maioria de canabinóides (LI et al., 2022).

O canabigerol (CBG) é um fitocanabinóide não psicotrópico produzido através da descarboxilação de CBGA que exerce funções quimiopreventivas, demonstrado-se eficaz na supressão do crescimento e na morte de células cancerígenas (BORELLI et al., 2014; VIERECKL et al., 2022). O CBG também tem ação anti-inflamatória em doenças inflamatórias intestinais e atua como neuroprotetor contra inflamação, estresse oxidativo e perda de células neuronais (WALSH; MCKINNEY; HOLMES, 2021). Outra função do CBG considerada importante é a de estimulador de apetite e aumento de interesse pelo alimento (RUSSO, 2011). O canabidiol (CBD) possui funções ansiolíticas e antidepressivas, assim como anti-inflamatórias, analgésicas, anticonvulsivantes e antineoplásicas (KEPIŃSKA-PACELIK; BIEL, 2021). A ação ansiolítica do canabidiol foi apreciada para minimizar a lambadura psicogênica que prejudica a pelagem e qualidade de vida da paciente.

O presente trabalho teve como objetivo o acompanhamento avaliativo de um tratamento integrado de linfoma em felino idoso. A metodologia utilizada foi através de supervisão do tratamento com por três meses e avaliação dos resultados de exames de sangue e ultrassonografia. As terapias utilizadas foram a quimioterapia, manejo alimentar e uso do extrato fitoterápico de cannabis espectro completo 10% de tetrahydrocannabinol (THC) e 2% canabigerol (CBG). A quimioterapia teve objetivo de remissão do tumor, o manejo alimentar foi empregado para garantir a qualidade nutricional e o extrato de cannabis foi utilizado para

potencializar a capacidade antineoplásica na paciente, melhorar o padrão comportamental e reduzir efeitos colaterais da quimioterapia.

2. RELATO DE CASO

2.1. Quadro clínico e tratamento com quimioterápicos

Em atendimento de medicina integrativa em agosto de 2022, foi recebida uma felina castrada de 13 anos, sem raça definida, FIV e FeLV negativa, com diagnóstico prévio de linfoma intestinal obtido por biópsia e histopatológico, além de quadro crônico de dermatite controlada por corticoides. No exame histopatológico realizado em junho de 2022 foi identificado linfoma de células intermediárias no intestino delgado, intestino grosso e linfonodos; assim como degeneração acentuada e associada à hemorragia multifocal moderada no fígado e intestino delgado. Não foi localizado metástase do linfoma. No dia da consulta, em agosto de 2022, a paciente já havia iniciado o tratamento da neoplasia em julho de 2022 utilizando clorambucila (*Leukeran*®) 2 mg duas vezes por semana, somado a prednisolona (*Predisin*®) 2,5 mg por dia, a qual já estava sendo utilizada a 10 anos para controle de prurido e inflamação advindos de dermatite. Durante o atendimento de agosto, a tutora relatou que a paciente sempre teve escore corporal abaixo do peso ideal, atopia na pele e o hábito de vomitar bolas de pelos com frequência de 2 vezes na semana e estava à procura de complementar o tratamento quimioterápico.

Foram apresentados dois ultrassons recentes, realizados em julho e agosto de 2022. No exame realizado em julho as principais alterações foram no intestino, linfonodos e fígado. Foi obtida impressão diagnóstica de hepatopatia e alças intestinais espessadas, principalmente no duodeno. Linfonodos jejunais e mesentéricos estavam reativos e irregulares. Baço, estômago, vesícula biliar, assim como, o peristaltismo no estômago e intestino se encontravam saudáveis e sem alterações. O exame de agosto, comparativamente, mostrou alterações identificadas na espessura da parede do intestino, principalmente duodeno e jejuno, e a impressão de hepatopatia foi mantida. Foi visualizado os linfonodos cólicos aumentados e heterogêneos. Não foi identificado sedimento na bexiga, presença de cálculos no trato urinário nem alterações na vesícula biliar, pâncreas e baço.

A tutora também resgatou exames de sangue prévios: hemogramas e bioquímicos realizados em junho e agosto. Ambos os resultados estavam dentro dos valores de referência, exceto a linfopenia no hemograma, como é possível visualizar nos Anexos A e B.

No dia da consulta para implementação de tratamento utilizando a medicina integrativa, a alimentação da paciente consistia em ração seca hipoalergênica com 32% de carboidrato (arroz e beterraba), 23,5% de proteína (soja hidrolisada) e 18% de extrato etéreo (gordura de frango e de porco). No exame físico os batimentos cardíacos e mucosa estavam normais e o peso registrado foi 2,8 quilogramas (Kg). Quando perguntado em relação ao sistema digestório foi relatado que as fezes estavam moderadamente ressecadas em formatos cilíndrico e arredondado, com coloração normal; existiam sons intestinais de borborigmos com frequência elevada e vômitos constantes e de frequência elevada observados pela tutora. O número exato dos vômitos não foi controlado pela tutora durante o período de precedeu o atendimento. Em relação à pele, a coceira era grave, porém controlada por corticoide. Existia presença de arranque de pelos e lambadura psicogênica que causava falhas na pelagem da paciente, que foi considerada em 4, numa escala de 0 a 5. Os locais que a pelagem estava mais desgastada eram nas laterais do dorso, base do rabo e barriga. Foi relatado que a perda de peso e anorexia com falta de interesse pela comida. Numa escala de 0 a 5, em que 0 é extrema falta de energia e 5 é bem ativa, a paciente foi considerada em 3 para status de energia.

2.2. Implementação de manejo alimentar

Foram prescritos suplemento alimentar prebiótico (1 grama ao dia por 14 dias) com os princípios ativos *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Saccharomyces cerevisiae* e outro suplemento, para ser administrado junto à alimentação, composto por ômega-3 e outros ácidos graxos essenciais derivados de peixes marinhos. O protocolo de prednisolona e clorambucila que já estava implementado foi mantido. Foi realizada a troca do alimento para outra ração seca de composição de 17,7% de carboidrato (polpa de beterraba, casca de ervilha, semente de psyllium, cenoura, espinafre, laranja, maçã e mirtilo desidratados), 42% de proteína (carne de cordeiro, ovo desidratado e hidrolisado de fígado de frango e de porco) e 20% de extrato etéreo (óleo de peixe e de frango).

Para potencializar o manejo alimentar, foram prescritos os nutracêuticos combinados para serem administrados 1 vez ao dia, junto da alimentação por 60 dias: pool de lactobacilos 1 miligramas (mg), vitamina K2 6 microgramas (mcg), vitamina D3 150 unidades internacionais (UI), complexo E 20 UI, *Agaricos blazei* 14 mg, curcumina 14 mg, berberina 14 mg, luteolina 4,2 mg e beta-glucana 1,3 e 1,6 28 mg.

2.3. Prescrição do Fitoterápico extrato de cannabis espectro completo 10% THC e 2% CGB

Por fim, prescreveu-se extrato de cannabis espectro completo 10% THC e 2% CGB, diluído em azeite. A dose inicial foi inferior a 1 gota durante o período de adaptação até chegar em 1 gota duas vezes ao dia, 1 hora antes da alimentação e com 2 horas de intervalo entre os outros medicamentos. Uma gota do óleo prescrito apresenta 5 mg de THC e 1 mg de CBG.

3. RESULTADOS

O acompanhamento do quadro geral da felina após o início do tratamento integrado ocorreu de agosto a novembro de 2022, através de relatos de observações da tutora e exames complementares de ultrassom, hemograma e bioquímico para rastreamento das alterações de saúde da paciente. É importante salientar que desde agosto foi mantido o protocolo quimioterápico, a ração foi trocada com acréscimo do probiótico e extrato de cannabis, mas o suplemento de probióticos que deveria ter sido manipulado com combinado de nutracêuticos e o suplemento com ômega 3 e outros ácidos graxos essenciais não foram oferecidos pela tutora.

No ultrassom, realizado em novembro, após três meses das mudanças realizadas, foi identificado que o trato gastrointestinal se encontrava levemente espessado, em proporções menores que nos meses anteriores. O peristaltismo se manteve normal e não foram relatados linfonodos aumentados ou com alterações. Baço, estômago, bexiga e adrenal estavam com aspectos normais. Sem registros de metástases do linfoma. As imagens revelaram que ainda existia alteração no fígado, embora suas dimensões e contornos tenham se encontrado regulares. Foi descrita impressão diagnóstica de inflamação em vesícula biliar. A tabela 1 registra algumas aferições consideradas importantes, em centímetros, de órgãos visualizados nos últimos três ultrassons realizados na paciente nos meses de junho, agosto e novembro de 2022 e os respectivos valores de referência.

Tabela 1 - Medidas em centímetros dos segmentos do intestino, dos rins e das adrenais direitas e esquerdas da paciente, obtidas por exame ultrassonográfico.

ÓRGÃO	JUNHO	AGOSTO	NOVEMBRO	VALORES DE REFERÊNCIA
Duodeno	0,31	0,29	0,11	0,2 – 0,24 ¹
Jejuno	0,19	0,27	0,18	0,21- 0,25 ¹
Cólon descendente	0,10	0,15	-	0,14 – 0,17 ¹
Parede da vesícula biliar	0,08	-	0,13	0,10 ²
Adrenal esquerda	0,69 x 0,27	0,67 x 0,28	0,66 x 0,27	0,98 x 0,36 ³
Adrenal direita	-	0,77 x 0,27	0,72 x 0,21	1,04 x 0,37 ³

Legendas: ¹: (FERREIRA, 2017). ²: (SANTOS, 2009). ³: (SILVA, 2013).

Fonte: Adaptada do exame ultrassonográfico ImagePet e valores de referência de Santos, 2009; Ferreira, 2017; Silva, 2013.

No hemograma, os valores hematológicos tiveram redução leve. No leucograma, a linfopenia ficou mais evidente e foi registrado maior número de neutrófilos segmentados. Alterações entre os exames de agosto e novembro podem ser comparadas na tabela 2.

Tabela 2 - Valores observados nos hemogramas de agosto e novembro da paciente relatada e os respectivos valores de referência.

HEMOGRAMA	AGOSTO	NOVEMBRO	VALORES DE REFERÊNCIA
Hemácias	8.300.000/ μ L	7.450.000/ μ L	5.500.000 a 10.000.000 / μ L
Hemoglobina	12,4 g/dL	10 g/dL	8 a 15 g/dL
Hematócrito	35%	31%	24 a 45%
Leucócitos	5.600/ μ L	7.000/ μ L	5.500 a 19.500/ μ L
Neutrófilos Segmentados	4.424/ μ L 79%	6.510/ μ L 93%	3.500 a 12.500/ μ L 35 a 75%
Linfócitos	784/ μ L 14%	280/ μ L 4%	1.500 a 7.000/ μ L 20 a 55%

Fonte: Adaptada de hemogramas Citopet.

O exame bioquímico realizado em novembro mostrou alterações leves que estão organizadas na tabela 3 com os resultados das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT). Outros valores hematológicos podem ser conferidos no Anexo C.

Tabela 3 - Valores de enzimas hepáticas obtidos por exames bioquímicos de junho, agosto e novembro da paciente relatada e os respectivos valores de referência.

BIOQUÍMICO	JUNHO	AGOSTO	NOVEMBRO	VALORES DE REFERÊNCIA
ALT	20 U/L	46 U/L	52 U/L	10 a 88 U/L
FA	41 U/L	22 U/L	21 U/L	10 a 80 U/L
GGT	-	2 U/L	2 U/L	1 a 10 U/L

Fonte: Adaptada de exames bioquímicos Sivetlab e Citopet.

O peso da paciente foi de 2,7 Kg em novembro. Foi observado menos falhas na pelagem da paciente. Os vômitos foram monitorados e aconteceram 11 vezes no período de acompanhamento entre agosto e novembro de 2022, sempre pela manhã. Quatro dos vômitos apresentavam pelos e seis dos vômitos eram de apenas água, dois destes ocorreram após a administração da prednisolona.

Não foram identificados efeitos adversos do extrato fitoterápico de cannabis que poderiam incluir hipersalivação, diarreia, letargia, hipotermia, ataxia e protusão da membrana nictante, o que garantiu a segurança do tratamento e a tolerância da paciente em manter o fármaco. Os parâmetros qualitativos adquiridos a partir de relatos da tutora em novembro são comparados entre o início e após 3 meses de tratamento na tabela 4.

Tabela 4 - Comparação de parâmetros qualitativos observados na paciente felina no primeiro atendimento e após 3 meses de tratamento integrativo com manejo alimentar e extrato de *Cannabis sativa* 10% THC e 2% CBG.

PARÂMETROS ACOMPANHADOS	PRIMEIRO ATENDIMENTO	APÓS 3 MESES DE TRATAMENTO
Formato das fezes	Cilíndrico e arredondado	Cilíndrico
Sons intestinais (borboríngos)	Frequência elevada	Pouco presentes
Falta de interesse pela comida	Presente	Ausente
Lambadura Psicogênica	4 *	2 *
Coceira na pele	4 *	2 *
Atividade da paciente	3 *	4 *

Legenda: * - Em escala de 0 a 5.

Fonte: Realizada a partir de entrevista com a tutora da paciente.

4. DISCUSSÃO

No presente trabalho foi relatado um caso de linfoma alimentar em paciente felina idosa, FIV e FeLV negativa com tratamento utilizando medicina integrativa. Pacientes idosos, normalmente, são acometidos por mais de uma doença, por isso o tratamento integrativo deve buscar meios de tratar as alterações identificadas e melhorar a qualidade de vida destes animais. Serão discutidos, em conjunto com os resultados descritos, o histórico de doenças da paciente, os métodos diagnósticos utilizados e a escolha de tratamento com a combinação de quimioterapia, manejo alimentar e extrato fitoterápico de cannabis.

4.1. Histórico de doenças

4.1.1 Uso crônico de corticoterapia

Além do quadro de linfoma alimentar, a paciente sofria de lambadura psicogênica, que tornou sua pelagem irregular e de dermatite controlada por prednisolona nos últimos 10 anos. O uso de corticoterapia é bem tolerado por gatos, mas a cronicidade do tratamento pode desencadear diversos efeitos adversos importantes a serem citados como linfopenia, hepatopatia e supressão do funcionamento do córtex adrenal (MAGALHÃES, 2016; MONTEIRO et al., 2011). Os exames recentes demonstraram linfopenia, inflamação no fígado e vesícula biliar. O fígado manifestou hepatopatia inflamatória persistente com presença de hemorragia

identificada por ultrassom e histopatológico e a vesícula biliar se demonstrou com parede espessada aumento de 0,05 cm de junho a novembro (Tabela 1) confirmando inflamação encontrada no ultrassom, ambas alterações podem ser consequência do uso de corticoterapia crônica. Em relação a adrenal, a observação de proporção e formato normais por ultrassom excluíram as chances de hiperadrenocorticismos iatrogênico causado por corticoterapia.

Nos exames hematológicos foi detectado sutil aumento da ALT, redução da FA e manutenção da GGT através dos meses, porém dentro dos valores de referência. Esses achados revelam que a lesão hepática não é grave. A elevação das enzimas ALT e GGT detecta lesões nos hepatócitos, nesse caso ALT se eleva em de 2 a 3 vezes o valor de referência (BARRS; BEATTY, 2012). Embora as enzimas hepáticas analisadas estejam dentro dos valores considerados normais, é importante estabelecer estratégias para a prevenção de lesões hepáticas mais graves. No caso relatado foram inseridos agentes anti-inflamatórios e antioxidantes em forma de nutracêuticos com esse objetivo.

4.1.2 A presença do linfoma

A paciente, no presente relato, apresentou a manifestação do linfoma nas alças intestinais e linfonodos, e seus sintomas principais foram de anorexia, perda de peso, vômitos e depressão. Foi observado aumento da espessura da parede intestinal, principalmente duodeno e jejuno, assim como linfonodos reativos nos exames de julho e agosto como consequência do linfoma alimentar. No exame de sangue a redução das hemácias, da hemoglobina e do hematócrito são considerados achados resultados da possível mielossupressão causada pelo linfoma. Outra alteração encontrada na paciente que pode ser advinda da neoplasia é a leucocitose com neutrofilia observado na tabela 2, como resposta do corpo contra o linfoma (SANTOS, 2009; BADO, 2011; FERREIRA, 2017).

4.1.3. A relação inflamação e disbiose

É importante identificar as causas e possíveis relações entre as diferentes alterações na paciente. A etiologia do linfoma é multifatorial. Alguns fatores que influenciam o desenvolvimento do linfoma são: a exposição ao fumo de tabaco; estado de inflamações crônicas como doença inflamatória intestinal; imunossupressão; infecções e tipo de alimentação (TOMÉ, 2010). A doença inflamatória intestinal e o linfoma compartilham muitos sintomas, por isso o diagnóstico definitivo para diferenciá-las depende da avaliação histopatológica com biópsia de tecidos do trato gastrointestinal. Existem investigações que sugerem que a doença inflamatória intestinal pode ser precursora de neoplasias linfoides do trato gastrointestinal (TOMÉ, 2010; AL-GHAZLAT; DE REZENDE; FERREIRA, 2013).

A microbiota intestinal é identificada por colônias de microorganismos vivos com diversas funções benéficas e importantes para o animal hospedeiro como funções metabólicas, nutritivas, imunológicas e de proteção da mucosa intestinal. Um organismo com alterações que desequilibram a microbiota pode manifestar um quadro de disbiose, que aumenta a susceptibilidade do indivíduo ao desenvolvimento de doenças inflamatórias de intestino e de pele, alergias e síndromes metabólicas. A disbiose é identificada tanto quanto causa como consequência de inflamações no trato gastrointestinal, e a disbiose é muito encontrada em pacientes com neoplasias ou doenças inflamatórias crônicas do intestino. Na presença dessas alterações, existe um aumento de produção de mediadores como citocinas pró-inflamatórias que provocam migração de leucócitos, desencadeando respostas inflamatórias no organismo (MALAQUIAS, 2019; GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

Existe uma ligação em relação ao eixo pele-intestino. Ambos entram em contato direto com antígenos ambientais e são importantes membros dos sistemas imunológico e endócrino. É observado que em doenças intestinais pode existir acompanhamento de lesões cutâneas, apontando sua íntima interação (FANG et al., 2021). A presença de dermatite com prurido elevado na paciente deste relato foi informada pela tutora como presente desde aproximadamente 1 ano de idade da paciente. Diversas causas podem ter dado origem a esta dermatopatia como disbiose, alergias a pólen, poeira, bolores ou a compostos alimentares como milho, trigo, cevada e carne bovina, de peixe e de frango (MASSITEL; CAMARGO, 2021; SANTOS et al., 2022). A revisão sistemática de Legendre e outros autores de 2015 verificou risco ligeiramente aumentado de linfoma em paciente com dermatite em pacientes humanos. A gravidade da dermatite foi um fator significativo diante da chance de desenvolvimento da neoplasia (LEGENDRE et al., 2015). Não foram encontrados artigos que pesquise esta relação em felinos, mas é possível compreender que processos inflamatórios crônicos, como a dermatite, proporcionam um microambiente tumoral que aceleram a tumorigênese, logo, um desequilíbrio de microbiota intestinal pode levar à quadros inflamatórios de pele e de intestino e a cronicidade dessa manifestação pode resultar em neoplasias (FIGUEIREDO, 2019).

4.2. Exames Complementares

Dentre os testes diagnósticos não invasivos de linfoma alimentar citam-se hemograma, exames bioquímicos, ultrassonografia e radiografia. Os testes de FIV e FeLV devem ser realizados em todos os gatos com suspeita dessas doenças. No caso presente, a paciente testou negativo nos testes de FIV e FeLV, o que delimitou um prognóstico mais positivo para ela (GIEGER, 2011).

Nos exames hematológicos, a paciente obteve resultados de contagem de hemácias, hemoglobina e hematócrito dentro dos valores de referência, mas foi possível notar que de agosto para novembro estes valores diminuíram sutilmente. Como citado anteriormente, gatos com linfoma podem apresentar anemias por doença crônica ou perda de sangue do trato gastrointestinal. O exame bioquímico de paciente com linfoma pode apresentar hipalbuminemia e hipocobalaminemia (deficiência de vitamina B12) quando existe significativa perda no lúmen intestinal. Elevações em bilirrubina e enzimas hepáticas indicam comprometimento dos rins e do fígado, embora tenha sido considerado importante estabelecer um acompanhamento da saúde renal e hepática, principalmente pelo achado histológico de hemorragia no fígado da paciente, os valores sanguíneos encontrados estavam dentro da normalidade (BARRS; BEATTY, 2012).

O exame de ultrassom é elucidativo e as alterações causadas pelo linfoma incluem aumento da espessura e ecogenicidade reduzida da parede no trato gastrointestinal, hipomotilidade e linfadenomegalia abdominal. No presente caso, a motilidade e peristaltismo intestinal foram considerados normais e as medidas obtidas por ultrassom insinuam redução na espessura da parede do intestino ao longo do tratamento, para confirmar esse achado é necessária uma avaliação analítica dos dados da tabela 1. No último ultrassom realizado em novembro não foram encontradas alterações em linfonodos, diferente dos exames realizados em julho em que os linfonodos mesentéricos e jejunais estavam reativos e com mesentério adjacente hiperecótico, e em agosto em que os linfonodos cólicos se encontravam aumentados, heterogêneos e irregulares. Os achados de linfonodos e espessura da parede intestinal normais não excluem a presença de linfoma intestinal, mas sugerem uma boa resposta do corpo ao tratamento (BARRS; BEATTY, 2012).

4.3. Quimioterapia

Os resultados encontrados que indicam redução na espessura da parede do trato gastrointestinal e a redução da reatividade dos linfonodos sugeriram uma boa resposta ao protocolo quimioterápico. É importante considerar que a diminuição progressiva de linfócitos observados na tabela 2, a anorexia e a inflamação intestinal registrada nos exames da paciente são efeitos adversos potencializados pela quimioterapia (SILVEIRA, 2016).

A resposta ao tratamento em conjunto com a observação da presença de vômitos e do padrão de inflamação no fígado e vesícula biliar motivou a redução dos fármacos. Em novembro, o protocolo foi alterado para clorambucila 2 mg uma vez por semana, ao invés de 2 vezes na semana, e prednisolona em 2,5 mg e 1,25 mg em dias alternados. Será necessária a realização de ultrassom em 1 mês para garantir que a redução dos fármacos é suficiente para combater o tumor. Por mais que a quimioterapia se demonstre eficaz para a remissão do linfoma, é possível reduzir efeitos colaterais e potencializar efeitos benéficos para paciente ao integrar com outros tipos de tratamentos, tratados a seguir.

4.4. Manejo Alimentar

Em relação a importância do manejo alimentar correto, não existe exigência nutricional de carboidratos na dieta dos gatos domésticos. Este composto não é bem digerido, causa fermentação acentuada no intestino, que pode ser identificada pela presença de borbulho gastrointestinal, e outros fatores anti-nutricionais em felinos. A paciente tratada neste relato passou por diversos tipos de rações durante a vida com a presença de carboidratos como milho, levedura de cervejaria e soja em proporção elevada que podem ter gerado predisposição do sistema gastrointestinal a inflamações. A mudança de ração configurou uma redução de 14,3% de carboidrato na alimentação, aumento de 2% na gordura e de 18,5% na proporção de proteínas. Como carnívoros estritos, a fonte de energia dos gatos é produzida principalmente a partir de triglicerídeos e proteína (BARRETO FILHO et al., 2021).

É necessária atenção especial na nutrição de gatos com câncer, pois essa doença causa alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas em favorecimento da neoplasia, resultando na caquexia paraneoplásica, depleção de gordura corporal e perda de massa muscular que se manifesta por progressiva perda de peso, sofrimento e debilidade do animal (ANTUNES; MORENO, 2009).

A ração inserida na alimentação da paciente é reduzida em carboidratos, elevada em proteínas e em gordura de boa digestibilidade. Esta nutrição é adequada para gatos com doenças oncológicas, visto que a principal fonte de nutrição do tumor é, preferencialmente, através de carboidratos quebrados em glicólise anaeróbia (CASE; DARISTOTLE; HAYEK, 2011). Os resultados observados de fezes menos ressecadas, mais presentes no formato cilíndrico ao invés de arredondado, a redução de sons intestinais (borboríngos) indicativo de indigestão, inflamação e má absorção intestinal e a redução na coceira de pele registrados na Tabela 4, em conjunto com a manutenção do peso da paciente sugerem boa resposta ao manejo alimentar inserido com a mudança de ração e adição de probiótico. A introdução de uma terapia nutricional bio-apropriada para cada paciente e o investimento na redução de carboidratos torna-se urgente assim que o diagnóstico de câncer estiver estabelecido. Uma base alimentar de proteínas e lipídeos proporciona uma boa nutrição para gatos e reduz o acesso de nutrição para neoplasias. (NERCOLINI, 2019; CASE; DARISTOTLE; HAYEK, 2011).

Os nutracêuticos são suplementos alimentares com a finalidade de prevenir e tratar doenças. Eles são utilizados em animais de companhia com o objetivo de elevar a saúde gastrointestinal, aumentar as respostas imunes, melhorar as condições da pele e pelos, além de

prevenir e tratar doenças (BORGES, 2013). O foco no presente caso foi indicar nutracêuticos de origem natural como bactérias, vitaminas, cogumelos e compostos de plantas medicinais. Cada substância oferecida tem diversas aplicações clínicas benéficas para a paciente.

A prescrição do probiótico com os princípios ativos *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Saccharomyces cerevisiae* e o Pool de lactobacillus presente no probiótico manipulado atuam diretamente na nutrição da microbiota intestinal (GOPALAKRISHNAN et al., 2018; MUÑOZ; GRANT, 2022). Foi prescrito suplemento alimentar de ômega 3 e ácidos graxos essenciais para gatos com objetivo de regular a abundância e diversidade da microbiota intestinal e aumentar a imunidade intestinal. O ômega 3 possui propriedades anti-inflamatórias muito relevantes para a paciente, que apresenta inflamação na pele, intestino, fígado e vesícula biliar. Este ácido graxo também é capaz de limitar o crescimento tumoral, é preventivo de caquexia e metástase e possui propriedades de aumentar a permeabilidade celular no microambiente tumoral, o que aumenta a vulnerabilidade das células cancerígenas aos agentes imunológicos e quimioterápicos (FU et al., 2021; CASE; DARISTOTLE; HAYEK, 2011).

As substâncias com propriedades antineoplásicas adicionadas no probiótico foram a vitamina K2, o cogumelo *Agaricus blazei*, a curcumina (derivado da cúrcuma), o alcalóide berberina extraída de diversas plantas medicinais como *Berberis aristata* e *Hydrastis canadensis* e o flavonoide luteolina, presente em plantas como sálvia, cenoura e erva doce. Todas as substâncias citadas apresentam características antiproliferativas, inibidores de angiogênese ou aceleradoras de apoptose tumoral. Além do benefício direto contra o câncer, esses agentes são anti-inflamatórios. O cogumelo *Agaricus blazei* é antialérgico além de antioxidante, anti-metastático e anti-inflamatório. (XV et al., 2018; HETLAND et al., 2020; HASSANALILOU; GHAVAMZADEH; KHALILI, 2019; ORTIZ et al., 2014; FRANZA et al., 2021).

As vitaminas D, E e K são importantes antioxidantes, consideradas importantes no quadro de hepatopatia e câncer presente na paciente (MUÑOZ; GRANT, 2022; NAGASHIMADA; OTA, 2019). A curcumina, a berberina, a luteolina e têm ações descritas específicas para a saúde intestinal. A curcumina tem ações de inibição da divisão e proliferação tumoral, bem como, é capaz de induzir apoptose nas células neoplásicas no câncer gástrico. A berberina é indicada em doenças inflamatórias intestinais por atuar como protetora da barreira epitelial intestinal. Ela é capaz de reduzir o nível de citocinas pró-inflamatórias e a infiltração de macrófagos. A luteolina possui ação positiva na microbiota, elevando os microorganismos benéficos como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e reduzindo os maléficos como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* e *Clostridium perfringens* (HASSANALILOU; GHAVAMZADEH; KHALILI, 2019; SONG, HAO, FAN, 2020; FRANZA et al., 2021).

A beta glucana 1,3 1,6 é um agente antineoplásico que tem potencial de modular as respostas imunológicas no microambiente tumoral, modificando células imunossuprimidas para serem imunorreativas. Este polissacarídeo encontra-se em parede celulares de alguns vegetais, inclusive, no cogumelo *Agaricus blazei* já citado, e se demonstrou eficaz como complemento no tratamento de linfoma em camundongos. A beta glucana 1,3 1,6 agiu de forma sinérgica com a quimioterapia convencional e garantiu a inibição do crescimento do linfoma de crescimento subcutâneo em estudo com camundongos (HARNECK; ECKERT; PECHER, 2011).

Os nutracêuticos receitados no presente relato foram pool de lactobacilos, vitamina K2, vitamina D3, complexo E, *Agaricus blazei*, curcumina, berberina, luteolina e beta-glucana 1,3 1,6, mas não foram administrados na paciente durante os meses de acompanhamento, o que indica que os resultados positivos antineoplásicos, anti-inflamatórios, antioxidantes e de

protetor hepático, antialérgicos e na regulação da microbiota que seriam oferecidos por essa combinação foram anulados.

4.5. Terapia com *Cannabis sativa*

O estudo realizado por Stanzani e outros autores (2020) demonstrou ampla presença de receptores canabinóides no tecido gastrointestinal dos gatos. A função do sistema canabinóide desta região envolve homeostase, manutenção da barreira epitelial, controle de apetite, de náuseas e de vômitos, além de estar envolvido com a estabilidade da microbiota. Por estas razões, o uso de canabinóides têm potencial terapêutico para o tratamento de distúrbios inflamatórios e neoplasias gastrointestinais (STANZANI et al., 2020).

Nos resultados do presente caso, foram abordados o aumento de interesse pelo alimento e do status de atividade, manutenção do peso e a diminuição dos vômitos e da lambadura psicogênica. Estes efeitos foram considerados em decorrência da terapia canábica, que será tratada a seguir, combinada ao manejo alimentar.

Um dos principais canabinóides presentes na planta *Cannabis sativa* é o THC, esta molécula é um analgésico potente para animais e apresenta outros benefícios no uso medicinal como inibição de crescimento neoplásico e aceleração de apoptose de células tumorar quando associado a quimioterapia (HARRIS et al., 2019; LI, et al., 2022). Em estudo em seres humanos, foi comprovado que a utilização do extrato de THC:CBD foi capaz de aliviar a dor oncológica avançada intratável por opioides fortes (JOHNSON et al., 2010). O CBG é um fitocanabinóide importante com diversas potências terapêuticas. Foi comprovado que a função de estimulador de apetite do CBG atenua sinais clínicos de caquexia causada por quimioterapia como anorexia, perda de peso e atrofia muscular em estudo que utilizou ratos com caquexia induzida pelo fármaco quimioterápico cisplatina. Estes animais receberam CGB diluído em óleo na dose de 120 mg/kg e os resultados do efeito terapêutico de aumento de apetite foram robustos e demonstraram prevenção contra a perda de peso, perda de massa muscular e enjoos. O CBG está presente em 2% no óleo espectro completo utilizado no tratamento da paciente relatado neste artigo (BRIERLEY et al., 2019). É importante considerar que a ação do CBG é mais potente na presença de outros fitocanabinóides como CBD (canabidiol) e THC quando comparado ao seu uso isolado. Este sinergismo é chamado de efeito de comitiva ou efeito *entourage* e acontece em relação a outros canabinóides: a eficácia clínica e terapêutica é superior no uso integrado da planta *Cannabis sativa* do que quando são utilizados seus compostos isoladamente (RUSSO, 2011).

Em relação a segurança do uso da cannabis medicinal em gatos, o estudo randomizado, cego e controlado por placebo de Kulpa e outros autores (2021) avaliou a segurança e a tolerabilidade dos óleos THC e CBD, em seu uso isolado e em combinação, determinadas a partir de observações clínicas, hemogramas completos e bioquímicos. Os resultados observaram segurança nas titulações para doses máximas de 41,5 miligramas por quilogramas (mg/kg) de extrato de THC isolado e 8,4 mg/kg de THC em óleo de extratos de THC e CBD combinados. Os efeitos adversos observados nos animais que utilizaram o óleo combinado de THC e CBD foram considerados leves e transitórios e dentre eles cita-se: hipersalivação, letargia, hipo ou hipertermia, ataxia, tremor muscular, *head tilt*, protusão da membrana nictante ocular e epífora (KULPA et al., 2021). É notável a atenção ao veículo de diluição do extrato de cannabis a fim de minimizar efeitos adversos e aumentar a aceitação do paciente. A paciente relatada recebeu aproximadamente 3,5 mg/kg de THC por dia e nenhum efeito adverso advindos do extrato foi observado durante o período de acompanhamento, garantindo a segurança do protocolo.

5. LIMITAÇÕES DO TRABALHO

Uma das principais limitações para a execução desse trabalho foi a falta de resultados que condizem com todas as medicações prescritas, uma vez que os suplementos alimentares de nutracêuticos manipulados e de ácidos graxos essenciais não foram oferecidos para a paciente. Em todo o caso, as considerações sobre os fármacos não utilizados foram mantidas enquanto explicação para a prescrição. Ademais, considera-se o curto tempo de acompanhamento insuficiente para garantir resultados mais concretos e satisfatórios. O acompanhamento de, pelo menos, 1 ano com o uso do tratamento prescrito completo com apoio de ultrassons e exames sanguíneos seria mais adequado para favorecer a veracidade dos dados apresentados.

6. CONCLUSÃO

A finalidade deste trabalho foi descrever o acompanhamento do tratamento integrativo de linfoma alimentar em felino idoso com a combinação de quimioterapia, manejo alimentar e extrato fitoterápico de cannabis espectro completo 10% THC e 2% CBG. O câncer é uma doença grave que tem incidência elevada nos pacientes geriátricos da medicina veterinária. A quimioterapia é indicada para a remissão dessa doença, mas seu uso isolado não garante o aumento na qualidade de vida dos pacientes. A utilização de um manejo alimentar bio-apropriado com adição de nutracêuticos e compostos fitoterápicos é benéfica e apresenta mínimos efeitos colaterais.

O uso integrado de terapias de cura aprimora e potencializa o tratamento de pacientes geriátricos com câncer e podem reduzir efeitos adversos desnecessários do tratamento quimioterápico. Em relação ao tratamento utilizando a medicina canábica, atualmente não são todos os médicos veterinários que se sentem aptos e seguros para a utilização destes fármacos. Alguns dos motivos que justifiquem essa condição são a falta de legislações próprias da medicina veterinária que regulamentem a sua utilização e a falta de políticas públicas voltadas para a promoção dos benefícios da cannabis medicinal no Brasil.

Como desenvolvido no relato, a ação integrada da combinação dos fármacos quimioterápicos, manejo alimentar e extrato fitoterápico de cannabis teve ação na manutenção do peso da paciente, diminuição dos vômitos e da perda de pelo por lambadura psicogênica, além do aumento da qualidade de vida demonstrado pelas atividades diárias da paciente.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que acreditaram sempre no meu potencial e me proporcionaram oportunidades e incentivos que possibilitaram meus estudos em Medicina Veterinária. À médica veterinária Veronica Folynek, excelente profissional a qual me inspiro e que não mede esforços para transmitir seus conhecimentos inovadores. À minha professora orientadora Francisleite Melo, grande exemplo de dedicação e estudos. Aos felinos pelos quais dedico meu amor eterno, em especial para Chloe e Baby Roberto e Mia. Aos amigos e colegas de faculdade que me garantiram escuta e apoio não só durante a elaboração deste trabalho, mas também nos cinco anos de graduação Xisto, Jade e Laura.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, M. I. P; MORENO, C. Manejo da Caquexia Paraneoplásica em Cães e Gatos. Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR. Umuarama, v. 12, n. 2, p. 157-162, 2009.

AL-GHAZLAT, S.; DE REZENDE, C.E.; FERRERI, J. *Feline small cell lymphosarcoma versus inflammatory bowel disease: diagnostic challenges*. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian. 2013. PMID: 23677821.

BADO, A. S. *Linfoma Alimentar em Gatos*. Monografia apresentada à Faculdade de veterinária como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina Veterinária. Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2011.

BARRETO FILHO, T. A.; FONSÊCA, A. G. O.; DANTAS, F. I.; SILVA, J. A.; GARCIA, M. B.; COCHNAKIAN, M. S.; GALVÍNIO, J. S. *O excesso de carboidrato na dieta do gato doméstico*. PUBVET v.15, n.04, p.1-5, Abr., 2021.

BARRS, V.; BEATTY, J. *Feline alimentary lymphoma*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 14, p.182–190. 2012.

BORRELLI, F.; PAGANO, E.; ROMANO, B.; PANZERA, S.; MAIELLO, F.; COPPOLA, D.; DE PETROCELLIS, L.; BUONO, L.; ORLANDO, P.; IZZO, A. A. *Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychotropic cannabinoid*. Carcinogenesis. 35(12):2787-97. Dez, 2014. doi: 10.1093/carcin/bgu205. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25269802.

BORGES, L. M. O. N. *Uso de nutracêuticos em dietas de cães e gatos*. Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, apresentado como exigência parcial à obtenção do título de Bacharel em Zootecnia. Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Kellen de Sousa Oliveira. Goiânia, 2013.

BRIERLEY, D. I.; HARMAN, J. R.; GIALLOUROU, N.; LEISHMAN, E.; ROASHAN, A. E.; MELLOWS, B. A. D.; BRADSHAW, H. B.; SWANN, J. R.; PATEL, K.; WHALLEY, B. J.; WILLIAMS, C. M. *Chemotherapy-induced cachexia dysregulates hypothalamic and systemic lipamines and is attenuated by cannabigerol*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2019. doi:10.1002/jcsm.12426

CASE, L.P.; DARISTOTLE, L.; HAYEK, M.G. *Canine and Feline Nutrition, A Resource for Companion Animal Professionals*. 3 ed. Maryland: Elsevier, 2011.

CUNHA, M. C. R. *Linfoma Alimentar em Felino Positivo para FIV: Relato de Caso*. Monografia apresentada ao Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina Veterinária. Orientação: Dr^ª Débora Monteiro Navarro de Oliveira Oliveira. Areia, 2018.

DENG, G. *Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients*. Cancer Journal. Setembro/outubro de 2019. doi: 10.1097/PPO.0000000000000399. PMID: 31567462; PMCID: PMC6777858.

FERREIRA, M. *Contribuição do exame ultrassonográfico para o diagnóstico das neoplasias gastrintestinais em felinos*. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica. Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária. Área de concentração: Clínica Veterinária. Orientador: Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior. São Paulo, 2017.

FIGUEIREDO, C. L. R. V. *O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]. 2019, v. 55, n. 3, pp. 321-332. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190029>.

FRANZA, L.; CARUSI, V.; NUCERA, E.; PANDOLFI, F. *Luteolin, inflammation and cancer: Special emphasis on gut microbiota*. *Biofactors*;47(2):181-189. 2021. doi: 10.1002/biof.1710. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507594.

FU, Y.; WANG, Y.; GAO H, LI D, JIANG R, GE L, TONG C, XU K. *Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity*. *Mediators Inflamm*. 2021 Jan doi: 10.1155/2021/8879227. PMID: 33488295; PMCID: PMC7801035.

GIEGER, T. *Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41, 419–432. 2011.

GOPALAKRISHNAN, V.; HELMINK, B.A.; SPENCER, C.N.; REUBEN, A.; WARGO, J.A. *The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy*. *Cancer Cell*. 2018 Apr 9;33(4):570-580. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015. PMID: 29634945; PMCID: PMC6529202.

HARNECK, U.; ECKERT, K.; PECHER, G. *Beta-(1-3), (1-6)-D-glucan Enhances the Effect of Low-dose Cyclophosphamide Treatment on A20 Lymphoma in Mice*. *Anticancer Research*. 31 (4) 1169-1172; April, 2011.

HARRIS, H.M.; ROUSSEAU, M.A.; WANAS, A.S.; RADWAN, M.M.; CALDWELL, S.; SUFKA, K.J.; ELSOHLY, M.A. *Role of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis-Mediated Analgesia in Rats*. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019 Sep 23;4(3):177-182. doi: 10.1089/can.2018.0054. PMID: 31579834; PMCID: PMC6757239.

HARTSEL, J. A.; BOYAR, K.; PHAM, A.; SILVER, R. J.; MAKRIYANNIS, A. *Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals*. In: Gupta, R., Srivastava, A.; LALL, R. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Springer, Cham. 2019.

HASSANALILOU, T.; GHAVAMZADEH, S.; KHALILI, L. *Curcumin and Gastric Cancer: A Review on Mechanisms of Action*. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2019. doi:10.1007/s12029-018-00186-6

HETLAND, G.; TANGEN, J.M.; MAHMOOD, F.; MIRLASHARI, M.R.; NISSEN-MEYER, L.S.H.; NENTWICH, I.; THERKELSEN, S.P.; TJØNNFJORD, G.E.; JOHNSON, E. *Antitumor, Anti-Inflammatory and Antiallergic Effects of Agaricus blazei Mushroom Extract and the Related Medicinal Basidiomycetes Mushrooms, Hericium erinaceus and Grifolafrondosa: A Review of Preclinical and Clinical Studies*. *Nutrients*. 2020. Doi: 10.3390/nu12051339. PMID: 32397163; PMCID: PMC7285126.

JOHANNES, C. M.; MUSSER, M. L. *Anorexia and the Cancer Patient*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2019 Sep;49(5):837-854. Doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.008. E-pub 2019 June 6. PMID: 31176457.

JOHNSON, J.R.; BURNELL-NUGENT, M.; LOSSIGNOL, D.; GANAE-MOTAN, E.D.; POTTS, R.; FALLON, M.T. *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain*. *Journal Pain Symptom Manage*. 2010 Feb;39(2):167-79. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19896326.

- KEPIŃSKA-PACELIK, J., BIEL, W. *Hemp – its use in prevention and treatment of diseases of companion animals*. Acta Scientiarum Polonorum Zootechnica. 20(3), 15–22. 2021. DOI: 10.21005/asp.2021.20.3.02.
- KULPA, J.E., PAULIONIS, L.J., EGLIT, G.M., VAUGHN, D.M. *Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats*. Journal of Feline Medicine and Surgery.;23(12):1162-1175. 2021.
- LEGENDRE, L.; BARNETCH, T.; MAZEREEUW-HAUTIER, J.; MEYER, N.; MURREL, D.; PAUL, C. *Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis*. Journal American Academy of Dermatology. 2015 Jun;72(6):992-1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25840730.
- LI, D.; ILNYTSKY, Y.; GHASEMI GOJANI, E.; KOVALCHUK, O.; KOVALCHUK, I. *Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts*. Molecules 2022, 27, 6057. <https://doi.org/10.3390/molecules27186057>
- LINGARD, A. E., BRISCOE, K., BEATTY, J. A., MOORE, A. S., CROWLEY, A. M., KROCKENBERGER, M., BARRS, V. R. *Low-Grade Alimentary Lymphoma: Clinicopathological Findings and Response to Treatment in 17 Cases*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 11(8), 692–700. 2009. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.021
- MAGALHÃES, N. I. C. R. *Aspectos clínicos, laboratoriais e tomográficos do fígado de gatos submetidos à corticoterapia com prednisolona*. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária), Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Medicina Veterinária. Orientador: Fabiano Séllos Costa. Recife, 2016.
- MALAQUIAS, C. S. *Microbiota e Doença Inflamatória Intestinal*. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia Orientador: Professora Doutora Auxiliar Maria Cristina Marques. Lisboa, 2019.
- MASSITEL, I. L. CAMARGO, M. H. B. *Atualidades no tratamento da Síndrome Atópica Felina*. Revista Agrária Acadêmica, Volume 4, número 4. 2021. doi: 10.32406/v4n4/2021/84-93/agrariacad
- MEDEIROS, V. B.; MACEDO, L. B.; PIMENTEL, M. M. L.; OLIVEIRA, I. V. P.M.; VALE, A. M.; FILGUEIRA, K. D. *Associação do cloramucil e prednisolona no tratamento da leucemia mieloide aguda canina*. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal (v.10, n.4) p. 708 – 715. Out – dez, 2016.
- MONTEIRO, J. N.M.; SANTOS, W. G.; OLIVEIRA, D.C.; BORLINI, D.C.; COSTA, L. A. V. S.; FONSECA, L. A.; PORFÍRIO, L.C.; COSTA, F.S. *Hematologia, bioquímica e cortisol de gatos tratados com prednisolona*. Medicina Veterinária, v.5, n.2, p.14-18. Recife, 2011.
- MUÑOZ, A.; GRANT, W.B. *Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms*. Nutrients. 2022 Mar 30;14(7):1448. doi: 10.3390/nu14071448. PMID: 35406059; PMCID: PMC9003337.
- NAGASHIMADA, M., OTA, T. *Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease*. IUBMB Life;71(4):516-522. 2019. doi: 10.1002/iub.1991.PMID: 30592129.

- NERCOLINI, N. A. M. *Tratamento convencional associado ao transplante de microbioma fecal e ozonioterapia em colite histiocítica ulcerativa em um cão - relato de caso*. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais, do Campus de Curitiba da Universidade Federal de Santa Catarina. Orientador: Prof. Dra. Marcy Lancia Pereira. Curitiba, 2019.
- ORTIZ, L. M.; LOMBARDI, P.; TILLHON, M.; SCOVASSI, A.I. *Berberine, an epiphany against cancer*. *Molecules*. 15;19(8):12349-67. Aug, 2014. doi: 10.3390/molecules190812349. PMID: 25153862; PMCID: PMC6271598.
- ROCHA, J. M. N. *Linfoma Alimentar Felino*. Monografia apresentada como requisito final à obtenção do Título de Especialista no Curso de Pós-Graduação, Especialização em Felinos, da instituição Equalis, Orientação: Prof. Me. Dra. Claudia Ronca. São Paulo, 2013.
- RUSSO, E. B. *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*. *Br J Pharmacol*. 163(7):1344-64. Aug, 2011. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x. PMID: 21749363; PMCID: PMC3165946.
- SANTOS, G. A. S.; DE SOUZA, P. C.; REIS, P. S. B.; ALMEIDA, A. C. O.; BEZERRA, J. M. M. A.; HONDA, C. N.; SANTANA, A. B. *Alergia alimentar em felino: relato de caso*. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 10, e548111033077. 2022.
- SANTOS, I. F. C. *Ultrassonografia abdominal de cães e gatos hípidos, adultos e filhotes*. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Orientador: Maria Jaqueline Mamprim. Botucatu, 2009.
- SILVA, M. P. S. S. *Avaliação ultrassonográfica das glândulas adrenais em gatos*. Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no curso de pós-graduação em Medicina Veterinária na área de concentração de Ciências Clínicas. Orientador: Dr. Marcelo Abidu Figueiredo. Universidade federal rural do rio de janeiro. Seropédica, 2013.
- SILVEIRA, P. S. D. *Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e seu impacto na qualidade de vida em cães e gatos com doença oncológica*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Orientador: Doutor José Henrique Duarte Correia. Universidade técnica de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2016.
- SONG, D., HAO, J., FAN, D. *Biological properties and clinical applications of berberine*. *Frontiers of Medicine*. 2020. doi:10.1007/s11684-019-0724-6
- SONG, Y., PARK, S. Y., WU, Z., LIU, K.-H., & SEO, Y. H. *Hybrid inhibitors of DNA and HDACs remarkably enhance cytotoxicity in leukaemia cells*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1069–1079. 2020. doi:10.1080/14756366.2020.1754812
- STANZANI, A.; GALIAZZO, G.; GIANCOLA, F.; TAGLIAVIA, C.; DE SILVA, M.; PIETRA, M.; FRACASSI, F.; CHIOCCETTI, R. *Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract*. *Histochem Cell Biol*. 153(5):339-356. May, 2020. doi: 10.1007/s00418-020-01854-0. Epub 24 de fevereiro de 2020. PMID: 32095931.
- TARSO, H. *Alterações físicas e fisiológicas em felinos geriátricos*. Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação em Medicina Veterinária. Orientador: João Antonio Tadeu Pigatto. Universidade federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2018.


TOMÉ, T. L. S. *Linfoma em Felinos Domésticos*. Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Orientação: Dr. Luís Miguel Caeiro Chambel. Universidade técnica de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2010.

VIERECKL, M.J.; KRUTSINGER, K.; APAWU, A.; GU, J.; CARDONA, B.; BARRATT, D.; HAN, Y. *Cannabidiol and Cannabigerol Inhibit Cholangiocarcinoma Growth In Vitro via Divergent Cell Death Pathways*. *Biomolecules*.20;12(6):854. Jun, 2022. doi: 10.3390/biom12060854. PMID: 35740979; PMCID: PMC9221388.

WALSH, K.B.; MCKINNEY, A.E.; HOLMES, A.E. *Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential Therapeutic Uses*. *Front Pharmacol*. 12:777804. Nov, 2021. doi: 10.3389/fphar.2021.777804. PMID: 34916950; PMCID: PMC8669157.

XV, F., CHEN, J., DUAN, L., LI, S. *Research progress on the anticancer effects of vitamin K2*. *Oncology Letters*. Jun, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.8502. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29805627; PMCID: PMC5958717.

ANEXO A – Exame hemograma e bioquímico do mês de junho.

	SIVET
	Rua Manacá 9 loja 9 Águas Claras Sul, Brasília/DF - CEP: 71936-500 (61) 99571-3605 - (61) 3797-5775

Hemograma

Animal:		Peso: 2,850 kg em 08/06/2022
Espécie: Felina		Sexo: Fêmea
Raça: SRD		Idade: 12 anos, 6 meses, 19 dias
Pelagem: Cinza		Chip:
Responsável:		
Endereço:		

Tabela de referência: Adulto

	Resultado	Referência
Eritrograma		
Hemácias	7,4 (milhões/mm ³)	5,0 - 10,0 (milhões/mm ³)
Volume globular	35 %	24 - 45 %
Hemoglobina	11,7 g/dL	8,0 - 15,0 g/dL
VGM	47 fL	39,0 - 55,0 fL
CHGM	33 %	30,0 - 36,0 %
Plaquetas	440.000 (mil/mm ³)	230.000 - 680.000 (mil/mm ³)
Proteínas totais	6,2 g/dL	6,0 - 8,0 g/dL
Leucograma		
Leucócitos	7,3 (mil/mm ³)	5,5 - 19,5 (mil/mm ³)
Segmentados	74/5.402	5 - 75% / 2.500 - 12.500 mil/mm ³
Linfócitos	16/1.168	20 - 55% / 1.500 - 7.000 mil/mm ³
Eosinófilos	10/730	2 - 12% / 0 - 1.500 mil/mm ³
Laboratório	SivetLab	
Data	08/06/2022	

Tabela de referência: Bioquímico Felino

	Resultado	Referência
Ureia	43 mg/dL	42,8 - 64,2 mg/dL
Creatinina	1,8 mg/dL	0,8 - 1,8 mg/dL
ALT (TGP)	20 U/l	6,0 - 83 U/l
Fosfatase alcalina	41 U/l	25 - 93 U/l
Proteínas totais	6,0 g/dL	5,4 - 7,8 g/dL
Albumina	2,2 g/dL	2,1 - 3,3 g/dL
Globulinas	3,8	2,6 - 5,1
Relação Albumina/Globulina	0,57	
Laboratório	SivetLab	
Data	08/06/2022	


 Thais de Oliveira Fernandes
 Médica Veterinária
 Patologista Clínica
 CRMV-DF 3995

Consultório gatos
 Médico Veterinário,

ANEXO B – Hemograma e bioquímico do mês de agosto.



Sexo: Fêmea

Espécie: Felino

Raça: SRD

Idade: 12 anos

Data da Coleta: 18/08/2022

Hemograma Completo

Hemácias	8.300.000 / μ L	(5.500.000 a 10.000.000 / μ L)	
Hemoglobina	12,4 g/dL	(8 a 15 g/dL)	
Hematócrito	35 %	(24 a 45 %)	
VCM	42,17 fL	(39 a 55 fL)	
CHCM	35,43 g/dL	(31 a 36 g/dL)	
Leucócitos	5.600 / μ L	(5.500 a 19.500 / μ L)	
Basófilos	0 / μ L	0 %	(0 a 200 / μ L 0 a 1 %)
Eosinófilos	392 / μ L	7 %	(0 a 1.500 / μ L 0 a 11 %)
Neutrófilos Bastonetes	0 / μ L	0 %	(0 a 700 / μ L 0 a 3 %)
Neutrófilos Segmentados	4424 / μ L	79 %	(3.500 a 12.500 / μ L 35 a 75 %)
Linfócitos	784 / μ L	14 %	(1.500 a 7.000 / μ L 20 a 55 %)
Monócitos	0 / μ L	0 %	(0 a 800 / μ L 0 a 4 %)
Plaquetas	226.000 / μ L	(200.000 a 600.000 / μ L)	
Proteína Plasmática Total	7,6 g/dL	(5,8 a 9,0 g/dL)	

Observações: Hemograma com linfopenia.
 Presença de aglutinados plaquetários (++)
 A presença de aglutinados plaquetários subestima a contagem total de plaquetas.

Análise Bioquímica

Albumina	2,80	g/dL	(2,0 a 4,0 g/dL)
ALT	46	U/L	(10 a 88 U/L)
Cálcio Iônico	4,49	mg/dL	(3,1 a 5,1 mg/dL)
Colesterol	114	mg/dL	(90 a 205 mg/dL)
Creatinina	1,78	mg/dL	(0,8 a 2,0 mg/dL)
Fosfatase Alcalina	22	U/L	(10 a 80 U/L)
Fósforo	6,02	mg/dL	(1,8 a 6,4 mg/dL)
GGT	2	U/L	(1 a 10 U/L)
Proteínas Totais	7,36	g/dL	(6,1 a 8,8 g/dL)
Triglicérides	35	mg/dL	(20 a 150 mg/dL)
Ureia	43	mg/dL	(32 a 75 mg/dL)

Observações: Globulina: 4,56 (Referência: 2,6 a 5,1 g/dL)
 Relação Albumina/Globulina: 0,61 (Referência: 0,45 a 1,19)

Qd. 01 Rua 02 Lote 129 Loja 102, 103 e 104 Ed. Fortaleza, Jardim Botânico - Brasília/DF
 Tel: (61) 98132-7668 Email: requisicoes@citopet.com.br
 Data e hora da liberação: 18/08/2022 18:05:36

Jaqueline Gomes Rosa

Médica Veterinária Responsável
 Jaqueline Gomes Rosa
 CRMV DF 4258

ANEXO C – Hemograma e bioquímico do mês de novembro.



Sexo: Fêmea

Espécie: Felino

Raça: SRD

Idade: 13 anos

Data da Coleta: 17/11/2022

Hemograma Completo

Hemácias	7.450.000 / μ L	(5.500.000 a 10.000.000 / μ L)	
Hemoglobina	10 g/dL	(8 a 15 g/dL)	
Hematócrito	31 %	(24 a 45 %)	
VCM	41,61 fL	(39 a 55 fL)	
CHCM	32,26 g/dL	(31 a 36 g/dL)	
Leucócitos	7.000 / μ L	(5.500 a 19.500 / μ L)	
Basófilos	0 / μ L	0 %	(0 a 200 / μ L 0 a 1 %)
Eosinófilos	210 / μ L	3 %	(0 a 1.500 / μ L 0 a 11 %)
Neutrófilos Bastonetes	0 / μ L	0 %	(0 a 700 / μ L 0 a 3 %)
Neutrófilos Segmentados	6510 / μ L	93 %	(3.500 a 12.500 / μ L 35 a 75 %)
Linfócitos	280 / μ L	4 %	(1.500 a 7.000 / μ L 20 a 55 %)
Monócitos	0 / μ L	0 %	(0 a 800 / μ L 0 a 4 %)
Plaquetas	481.000 / μ L	(200.000 a 600.000 / μ L)	
Proteína Plasmática Total	7,4 g/dL	(5,8 a 9,0 g/dL)	

Observações: Hemograma com linfopenia.

Análise Bioquímica

Albumina	2,86 g/dL	(2,0 a 4,0 g/dL)
ALT	52 U/L	(10 a 88 U/L)
Creatinina	1,29 mg/dL	(0,8 a 2,0 mg/dL)
Fosfatase Alcalina	21 U/L	(10 a 80 U/L)
Fósforo	4,69 mg/dL	(1,8 a 6,4 mg/dL)
GGT	2 U/L	(1 a 10 U/L)
Proteínas Totais	7,20 g/dL	(6,1 a 8,8 g/dL)
Ureia	51 mg/dL	(32 a 75 mg/dL)

Observações: Globulina: 4,34 (Referência: 2,6 a 5,1 g/dL)
 Relação Albumina/Globulina: 0,66 (Referência: 0,45 a 1,19)

Qd. 01 Rua 02 Lote 129 Loja 102, 103 e 104 Ed. Fortaleza, Jardim Botânico - Brasília/DF
 Tel: (61) 98132-7668 Email: requisicoes@citopet.com.br
 Data e hora da liberação: 17/11/2022 19:15:08

Jaqueline Gomes Rosa
 Médica Veterinária Responsável
 Jaqueline Gomes Rosa
 CRMV DF 4258