

DAIANA CARDOSO

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS
A EXCIÇÃO CIRÚRGICA DE SARCOMAS NOS LOCAIS DE
INOCULAÇÃO EM FELINOS**

Orientador: Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Dr. Hugo Gregório

Responsável Externo: Dr.^a Lisa Mestrinho

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2012

DAIANA CARDOSO

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS
A EXCIÇÃO CIRÚRGICA DE SARCOMAS NOS LOCAIS DE
INOCULAÇÃO EM FELINOS**

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientador: Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Dr. Hugo Gregório

Responsável Externo: Dr.^a Lisa Mestrinho

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2012

Este trabalho é dedicado aos meus pais.

Agradecimentos

Ao Doutor Pedro Faisca, primeiro por aceitar a orientação científica desta dissertação, e por ter-se mostrado disponível para ajudar-me com a execução de alguma das partes práticas da mesma.

Ao Dr. Hugo Gregório, por ter sido a base desta dissertação, sem ele a realização da mesma não seria possível. Obrigado por todo o tempo que disponibilizou e por todo o conhecimento que passou. Muito obrigado também por ter-me ajudado a crescer profissionalmente durante o tempo de estágio.

Dr.^a Lisa Mestrinho, que é e sempre será a minha mãe profissional, devo-lhe a ela a motivação que tenho em relação a veterinária. Obrigado por me ter sempre orientado, mesmo quando não era sua obrigação, por ter-me ensinado o que é trabalhar bem e com qualidade, e por ser amiga mesmo quando estou longe. Serás a minha eterna *sensei*.

Ao HVP e toda a sua equipa, por me terem aceitado para estágio curricular, e serem até hoje uma referência para mim no que se considera um trabalho de qualidade. Obrigado a toda a equipa com quem aprendi durante o estágio. Com um especial enfase ao Dr. André Pereira, que contribuiu diretamente para a realização desta dissertação e ao Dr. Lénio Ribeiro pelos ensinamentos transmitidos.

A Professora Doutora Laurentina Pedroso e a ULHT, por terem-me dado a oportunidade de tornar um sonho realidade, e pela excelente qualidade de ensino que me ofereceram.

A Doutora Justina Prada, que disponibilizou-se para ajudar-me na obtenção de parte das informações avaliadas nesta tese.

A Clínica Veterinária VillaPet, sob a direção da Dr.^a Cláudia Cardoso, por darem-me oportunidade de integrar a sua maravilhosa equipa e apoio nesta fase final da tese.

A Dr.^a Natasha Freitas e a Dr.^a Graça Oliveira, vocês são as pessoas que melhor entendem o que isto significa para mim. Sem vocês estes 5 anos não teriam sido os mesmos, obrigado por todos os nossos momentos, e que continuemos a caminhar juntas mesmo que por caminhos diferentes.

Ao Dr. André Costa Pereira, se não fosse por ti o estágio não teria sido igual, contigo lá tudo ficou mais fácil.

A Andreia Albuquerque, por ser a melhor amiga que alguém pode ter. Passem os anos que passarem sei que sempre poderei contar contigo.

Ao Iven Silva, por ter sido o amigo menos esperado e mais presente estes últimos anos. Obrigado pela paciência.

A Anabela Encarnação, por ter sempre estado ao meu lado e apoiado as minhas decisões e opções desde início, obrigado por teres feito e fazeres parte da minha vida.

A toda a minha família, que longe ou perto sempre me apoiaram e ajudaram para que este sonho se tornasse realidade

E por ultimo mas em primeiro na minha vida aos meus pais Oscar Cardoso e a Dr.^a Rosana Souza, Obrigado por me tornarem no que sou, por sempre terem acreditado em mim, vocês representam tudo o que acredito e tudo que quero alcançar nesta vida. Sem vocês do meu lado nada nesta vida teria significado.

Resumo

Introdução: Os sarcomas associados aos locais de inoculação têm vindo a ganhar destaque na clinica veterinária devido à sua frequência e dificuldade de tratamento. A obtenção de fatores de prognóstico é uma ferramenta essencial para determinar a terapêutica mais apropriada e auxiliar na determinação da sobrevida nos diferentes casos.

Objetivo: Estudar uma população de 26 gatos diagnosticados com sarcomas associados aos locais de inoculação, que foram submetidos a tratamento cirúrgico.

Material e Métodos: É um estudo retrospectivo de casos que ocorreram entre o ano 2005 e 2011, onde treze casos procedem do Hospital Veterinário do Porto, e treze casos correspondem a clínicas localizadas na zona de Lisboa, Amadora e Margem Sul. Foram avaliados fatores como idade, sexo, raça, localização, índice mitótico, presença de tecido necrosado, margens cirúrgicas, estadiamento pré-cirúrgico com tomografia computadorizada, tempo de recidiva local e sobrevida global.

Resultados: Tendo em conta a nossa baixa amostra nenhum dos resultados foi totalmente conclusivo, foi obtida uma sobrevida global dos animais operados de 1120 dias.

Discussão/Conclusão: Apesar dos resultados não serem conclusivos, o estudo reforça a importância da avaliação pré-cirúrgica para poder implementar uma terapêutica que garanta a maior sobrevida possível. É necessário um estudo mais controlado dos diferentes fatores e com uma amostra mais significativa para a obtenção de resultados mais conclusivos.

Palavras-chave: Sarcomas, Histopatologia, Cirurgia Oncológica, Sobrevida.

Abstract

Introduction: Inoculation site sarcomas have been gaining growing importance in small animal practice over the years, due to increased prevalence and much debate over correct treatment. The outcome of treatment for these animals depends on a number of prognostic factors, helping also to determine survival expectancy.

Objective: This dissertation aims to study a group of 26 felines afflicted with inoculation site sarcomas, treated with surgical excision and consequent histopathology evaluation.

Material and Methods: It is a retrospective study of cases that occurred between 2005 and 2011, where thirteen cases proceed from the Hospital Veterinário do Porto, and thirteen cases correspond to clinics located in the district of Lisboa, Amadora and Margem Sul. Parameters such as age, gender, breed, localization of the tumor, mitotic index, necrosis, surgical margin, preoperative staging with a computerized tomography scan and global survival were analyzed to assess statistical relations.

Results: Taking into account our low no sample was completely conclusive results, was obtained overall survival of animals operated 1120 days.

Discussion/Conclusion: Although the results obtained were inconclusive, this study reinforces the importance of running a complete pre-operative evaluation, in order to guarantee the best chance of survival with appropriate treatment. The average survival of the population studied was of 1024 days. For more conclusive results, a larger group of animals with controlled variables would be necessary.

Key-words: Sarcoma, Histopathology, Surgical oncology, Survival expectancy

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ADN- Ácido Desoxirribonucleico.

AINES- Anti-Inflamatório Não Esteroide.

AVMA- Sigla anglo-saxónica de: *American Veterinary Medical Association*, em português, associação médico-veterinária Americana.

cm- Centímetro.

FelV- Sigla anglo-saxónica de: *Feline Leukemia Virus*, em português, vírus da leucemia felina.

Gy- Sigla anglo-saxónica de: *Gray*.

HVP- Hospital Veterinário do Porto.

IC- Intervalo de Confiança.

IMRT- Sigla anglo-saxónica de: *Intensity Modulated Radiation Therapy*, em português, radioterapia de intensidade modulada.

Kg- Quilograma.

Mg- Miligrama.

mm- Milímetro.

MRI- Sigla anglo-saxónica de: *Magnetic Resonance Imaging*, em português, fator de crescimento derivado das plaquetas.

m²- Metro quadrado.

OMS- Organização Mundial de Saúde.

PDGF- Sigla anglo-saxónica de: *Platelet-Derived Growth Factor*, em português, fator de crescimento derivado das plaquetas.

P53- Proteína 53.

SPSS- Sigla anglo-saxónica de: *Statistical Package for the Social Sciences*, em português, pacote estatístico para as ciências sociais.

STS- Sigla anglo-saxónica de: *Soft Tissue Sarcoma*, em português, sarcoma dos tecidos moles.

TC- Tomografia Computadorizada.

ULHT- Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

VAFSTF- Sigla anglo-saxónica de: *Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force*, em português, força-tarefa dos sarcomas felinos associados às vacinas.

3D- Três dimensões.

α -SMA- Sigla anglo-saxónica de: *alpha- smooth muscle actine*, em português, actina do músculo liso alfa.

%- Percentagem.

X^2 - Chi-quadrado.

Índice

Introdução	13
1.1 Sarcomas de tecidos moles	13
1.2 Sarcomas associados a locais de inoculação	14
1.2.1 Morfologia dos sarcomas de inoculação	16
1.2.2 Graduação dos sarcomas associados a locais de inoculação.....	18
1.2.3 Diagnóstico	20
1.2.4 Opções de tratamento.....	25
1.2.5 Fatores de prognóstico	36
1.3 Objetivos.....	39
Materiais e Métodos	40
2.1 Tipo de estudo	40
2.2 Local	40
2.3 Período de estudo.....	40
2.4 Seleção da amostra	40
2.5 Parâmetros avaliados	40
2.6 Recolha de dados	40
2.7 Processamento dos dados.....	42
2.8 Estudo estatístico.....	42
Resultados	43
3.1 Caracterização da amostra	43
3.1.1 Sexo dos animais.....	43
3.1.2 Raça dos animais	43
3.1.3 Idade dos animais.....	43
3.2 Localização dos tumores.....	43
3.3 Avaliação histológica.....	44
3.3.1 Índice mitótico	44
3.3.2 Necrose	44

3.3.3 Margens.....	45
3.4 Dimensões dos tumores.....	45
3.5 Sobrevida dos animais que realizaram TC.....	45
3.6 Recidivas	46
3.7 Sobrevida dos animais operados	47
3.8 Metastização.....	47
Discussão.....	48
Conclusão	53
Bibliografia	54

Índice de Tabelas

Tabela 1 Sistema de graduação de tumores.....	20
Tabela 2 Localizações mais frequentes dos casos estudados.	44
Tabela 3 Tempo de sobrevida em relação ao tamanho.	45
Tabela 4 Caracterização dos casos que recidivaram.	46

Índice de Figuras

Figura 1 Locais de vacinação recomendados pela VAFSTF ¹	21
Figura 2 TC de sarcoma com localização interescapular mostrando envolvimento das apófises espinhosas e de ambas as escapulas	24
Figura 3 TC de sarcoma com localização no flanco direito onde já havia comprometimento ilíaco	24
Figura 4 Resolução cirúrgica de sarcoma associado aos locais de inoculação.....	29
Figura 5 Desbridamento tecidual delicado do tumor.	29
Figura 6 Manipulação do tumor sempre com recurso a instrumentos cirúrgicos.	30
Figura 7 Defeito final após remoção do tumor.....	31
Figura 8 Gráfico com o número de animais consoante cada idade.....	43
Figura 9 Distribuição dos casos segundo os intervalos de figuras mitóticas (n=14).	44
Figura 10 Curva Kaplan-Meier da sobrevida dos animais que realizaram TC em relação aos que não realizaram.....	46
Figura 11 Curva Kaplan-Meier da sobrevida dos animais que foram operados.....	47

Introdução

Nas últimas décadas verificou-se um aumento da longevidade dos animais de companhia (Kraft & Danckert, 1997). Esse aumento de longevidade surge não só pela maior preocupação dos proprietários com a saúde do seu animal, mas também com o avanço da medicina veterinária. Atualmente generalizou-se a utilização de vacinas, o que contribuiu para a diminuição da prevalência de diversas doenças infecciosas. A utilização da via subcutânea para administração de medicamento é também muito popular e frequente pela comodidade que confere. No entanto a constatação da associação entre sarcomas e injetáveis veio levantar algumas questões (Doddy, Glickman, Glickman, & Janovitz, 1996).

1.1 Sarcomas de tecidos moles

Os tumores cutâneos e subcutâneos são o segundo tipo mais frequente em gatos (Vail, 2007), tendo os sarcomas de tecidos moles (STS) uma incidência anual de 17 em cada 100,000 gatos em risco (Liptak & Forrest, 2007). O termo sarcoma deriva do grego «Sarkoua» que pode ser traduzido como «*fleshlike mass*». São definidos como tumores malignos extra-esqueléticos do tecido conjuntivo (Kirpensteijn, 2006). Têm uma origem mesenquimatososa e possuem características que se assemelham à das células originais.

Podem apresentar qualquer localização anatômica, sendo mais frequentes nos tecidos cutâneos e subcutâneos. Possuem particularidades como: terem margens mal definidas, serem localmente invasivos, possuírem elevada taxa de recidiva (Davis, Hardie, Lascelles, & Hansen, 2007), metastizarem apenas em 20% dos casos e raramente para os linfonodos, o seu grau histopatológico ser preditivo de metástases, as margens limpas ou sujas serem preditivas de recorrência local, e tumores com dimensões superiores a 5 cm dificilmente responderem a quimioterapia ou radioterapia (Liptak, 2007).

Atualmente em medicina veterinária estão descritos nove tipos de sarcomas de tecidos moles: fibrossarcoma, tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, mixossarcoma, lipossarcoma, rabdomyossarcoma, leiomyossarcoma, sarcoma das células sinoviais, linfangiossarcoma e mesenquimoma maligno. Os sarcomas histiocíticos e hemangiossarcomas, apesar de não serem classificados como sarcomas dos tecidos moles são discutidos junto dos mesmos devido a similaridade de localização em relação a estes (Liptak, 2007). Apesar de se diferenciarem histologicamente e variarem na sua localização, os STS em geral tendem a ser agrupados como uma entidade única devido a semelhanças quanto à origem, à apresentação clínica, à abordagem diagnóstica e terapêutica (Kirpensteijn, 2006).

Os fibrossarcomas fazem parte deste grupo de tumores. São consideradas as neoplasias mesenquimatosas malignas mais comuns nos gatos (Hendrick, 2002) e representam 15% a 17% de todos os tumores cutâneos e subcutâneos diagnosticados na espécie felina (Gross, 2005). Os fibrossarcomas têm origem nos fibroblastos e normalmente aparecem em gatos com mais de 12 anos de idade (Doddy, Glickman, Glickman, & Janovitz, 1996). Têm tropismo para a pele, tecido subcutâneo e cavidade oral (Liptak, 2007), sendo que os fibrossarcomas da derme surgem com maior frequência no pavilhão auricular e nos dígitos (Gross, 2005); já os fibrossarcomas subcutâneos têm maior incidência no tronco e na porção distal dos membros (Doddy *et al.*, 1996). Apesar de apenas metastizarem em 20% dos casos, têm um comportamento localmente invasivo. Histologicamente são caracterizados por células fusiformes dispostas em feixes com um pleomorfismo celular marcado e presença de várias mitoses (Liptak J.M., 2007).

É de destacar ainda que existem fibrossarcomas induzidos pelo vírus do sarcoma felino. Esse vírus apenas afeta gatos que sejam FeLV positivos, já que resulta da integração do ADN do FeLV em um proto-oncogene felino. Tendo em conta que cada recombinação é única, cada caso é considerado exclusivo (Cullen, 2002), mas apesar disso todos eles transformam os fibroblastos e resultam em fibrossarcomas. Apenas 2% dos fibrossarcomas diagnosticados em gatos são de origem viral, e tendem a ocorrer em gatos jovens (Gross, 2005), podendo ocorrer logo aos 6 meses de vida normalmente como consequência de um trauma por mordedura. Têm um crescimento muito rápido, podendo duplicar o seu tamanho entre 12 a 72 horas. É importante referir que a transmissão natural deste vírus nunca foi descrita (Argyle, 2007; Cullen, Page, 2002).

1.2 Sarcomas associados a locais de inoculação

Os sarcomas associados a locais de inoculação foram descritos pela primeira vez por Hendrick e Goldschmidt em Outubro de 1991, onde referiram um aumento da incidência de fibrossarcomas na zona interescapular dos gatos após a administração subcutânea da vacina da raiva. Até 1985 a vacina da raiva era comercializada sob a forma de vacina viva modificada, e precisamente nessa altura, devido ao risco de provocar doença, passou a ser fabricada sob a forma de vacina inativada. Para além da vacina da raiva também a vacina da leucemia felina deu indícios de ser causadora de sarcomas sendo esta igualmente comercializada sob a forma de vacina inativada (Gobar & Kass, 2002). Constatou-se que ambas as vacinas podiam originar reações granulomatosas em gatos, e alguns deles acabavam por dar origem a sarcomas (Morrison & Starr, 2001). O fato de as vacinas inativadas necessitarem de um adjuvante de forma a estimular a resposta imunitária, aliado à informação proveniente de medicina humana que relatavam casos de próteses de anca à

base de óxido de alumínio que induziram o desenvolvimento de sarcomas de tecido mole (Doddy *et al.*, 1996), colocou-se em questão o papel do adjuvante na origem destes sarcomas. O hidróxido de alumínio e o fosfato de alumínio eram usados em 20% das vacinas felinas (Hendrick & Brooks, 1994) e foram encontrados nos sarcomas de alguns pacientes (Kass *et al.*, 2003). Os dois grandes estudos sobre o efeito dos adjuvantes na formação de sarcomas mostraram-se no entanto inconclusivos (Kass & Barnes *et al.*, 1993; Hendrick & Brooks, 1994). Perante este quadro e com as novas recomendações para a vacinação felina, passou-se a denominar estes sarcomas de sarcomas vacinais (Martano, Morello, & Buracco, 2010), ou associados a vacinas, ou associados a locais de vacinação, ou induzidos por vacinação ou pós vacinais. Os sarcomas nos locais de vacinação têm algumas características que os diferenciam dos sarcomas não associados à vacinação. Afetam animais mais jovens, entre os 6-7 anos ou numa fase posterior entre os 10-11 anos. Após a vacinação estes tumores desenvolvem-se entre 3 meses a 3-10 anos (Martano *et al.*, 2010). Têm um crescimento mais rápido, invadem localmente e têm uma maior taxa de recorrência após remoção cirúrgica (Doddy *et al.*, 1996). Percebeu-se que a probabilidade de desenvolver o tumor era maior quanto maior fosse o número de injetáveis havendo um risco relativo de 50%, de desenvolver tumor, após a primeira vacina (Kass & Barnes *et al.*, 1993; Martano *et al.*, 2010). Posteriormente à publicação inicial de Hendrick e Goldschmidt surgiram novos estudos sobre o tema que vieram a mostrar que os sarcomas poderiam originar-se não só por uma reação inflamatória à vacina da raiva e da leucemia felina mas também a outras vacinas e outros injetáveis. Atualmente estão publicados casos de sarcomas induzidos por vacinas combinadas de parvo-, herpes-, e calicivirus (De Man & Ducatelle, 2007), por vacinas combinadas de rinotraqueite viral, calicivirus e panleucopénia (Kass *et al.*, 2003), de um sarcoma induzido por *microchip*, pela presença de fio de sutura não absorvível (Martano *et al.*, 2010) e por outros injetáveis como o lufenuron (Morrison & Starr, 2001), penicilina, metilprednisolona a longo prazo (Shaw *et al.*, 2009), amoxicilina, praziquantel, acepromazina e enrofloxacina (Kass *et al.*, 2003). Estão descritos casos na zona do pescoço, do tórax, na região lombar, flanco e membros (Hendrick, 2002). Com isto surgiu a hipótese de estes sarcomas serem induzidos pela inflamação local, associada ao trauma da inoculação (Hendrick, 1996). Gobar & Kass (2002) mostraram que o risco de desenvolver sarcomas secundários à inflamação aumenta se a inflamação local não se resolver em quatro meses.

Tendo em conta as diferentes localizações associadas a estes sarcomas e ao aparecimento destes novos indutores de sarcomas locais, consideramos ser mais correto denomina-los, nesta dissertação, de sarcomas associados aos locais de inoculação, já que

não são apenas as vacinas e outros injetáveis que podem desencadear o seu desenvolvimento.

Apesar dos vários estudos realizados, não existe um consenso quanto à sua incidência anual. Há relatos de 1 em cada 1000, 1 em cada 10000, de 0.63 em cada 10000, 1 em cada 5000, 1 em cada 30000 e de 1 em cada 250 (Kass *et al.*, 2003; Martano *et al.*, 2010). A dificuldade em reportar uma incidência consistente poderá estar relacionada com a variação do intervalo de tempo para o aparecimento dos sarcomas após a inoculação, de 3 meses a 3-10 anos (Martano *et al.*, 2010), ou com o fato de nem todos os sarcomas serem confirmados histologicamente. Também pela variedade da metodologia usada nos estudos, isto é, se relativo a um só injetável ou mais, se é relativo ao tipo de injetável etc., e também a incidência poder variar ao longo do tempo pelo efeito cumulativo (Kass *et al.*, 2003). Para além disso, também devemos ter em conta os lapsos dos registos e o fato da amostra por hospital em geral ser muito pequena para ter uma relevância considerável. Mesmo assim, as incidências relatadas não chegam a ser relevantes para se colocar a hipótese de descartar a vacinação, já que as vantagens apresentadas por estas são indispensáveis não só para a saúde do animal como para a saúde pública (Doddy *et al.*, 1996).

1.2.1 Morfologia dos sarcomas de inoculação

São tumores circulares, normalmente associados ao tecido subcutâneo podendo invadir a derme, os músculos adjacentes e o sistema esquelético próximo a ele (Hendrick, 2002). Pensa-se que estão relacionados com as células mesenquimatosas primitivas presentes nas reações inflamatórias (Gross, 2005). É comum denominar os sarcomas associados a locais de inoculação de fibrossarcomas, pois são os sarcomas mais reportados (Couto, Griffey, Duarte, & Madewell, 2002). Mas atualmente, para além dos fibrossarcomas, foram identificados outros 6 tipos de sarcomas associados aos locais de inoculação: o histiocitoma fibroso maligno, o fibrossarcoma miofibroblástico, o rabdomiossarcoma, o mixossarcoma, o osteossarcoma e o condrossarcoma (Gross, 2005; Couto *et al.*, 2002; Doddy *et al.*, 1996). Por vezes mais que um tipo de tumor pode coexistir na mesma massa, assim como, em alguns casos, os tumores são compostos de células tumorais primitivas não permitindo classifica-las em uma linhagem específica (Gross, 2005).

A correta classificação destes sarcomas apenas pode ser feita através de estudos imunohistoquímicos (Gross, 2005; Hendrick & Brooks, 1994). Estes por sua vez possuem um custo elevado e sabendo que todos eles apresentam um comportamento semelhante e que o tratamento é idêntico para todos, raramente se faz essa avaliação, fazendo-se apenas um estudo da morfologia característica (Martano & Buracco, 2005).

Estes sarcomas são formados por células fusiformes dispostas em feixes irregulares e parcialmente entrelaçados, podendo ocasionalmente observar-se algumas formações em espiral. As células fusiformes apresentam núcleos grandes, ovoides a fusiformes e com nucléolos proeminentes. Por vezes podem observar-se células fusiformes mais arredondadas com características de histiócitos (Gross, 2005).

São caracterizados por apresentarem células tumorais pouco diferenciadas, por terem um índice mitótico variável, havendo pelo menos duas mitoses por campo com ampliação de 400 vezes (Gross, 2005; Couto, 2002), sendo que várias dessas figuras mitóticas são bizarras. E por apresentarem um grande número de células gigantes quando comparados aos sarcomas não associados a locais de inoculação (Gross, 2005). Estas células são multinucleadas e têm um aspeto pleomórfico. Neste caso tendem a ser neoplásicas (Couto *et al.*, 2002; Madewell, Gieger, Pesavento, & Kent, 2004). Em medicina humana, quando presentes, são indicativas de mau prognóstico, mas em veterinária poderá apenas estar associado a uma possível indicação de fraca diferenciação fenotípica (Couto *et al.*, 2002). Os agregados de macrófagos com conteúdo intracitoplasmático azul-acinzentado também podem estar presentes nestes tumores. O tecido necrosado é outro achado comum nos sarcomas associados a locais de inoculação, podendo representar 50% do tumor. Limitam várias zonas cavitárias que estão infiltradas por macrófagos, alguns neutrófilos e fragmentos nucleares (Gross, 2005; Doddy *et al.*, 1996). Esta necrose tende a ser central ou multifocal (Gross, 2005). Existem varias hipóteses que justifiquem o seu aparecimento: a formação de trombos nos vasos centrais, a necrose do tecido adiposo e/ou inflamação local provocada pela inoculação inicial (Doddy *et al.*, 1996). A neovascularização periférica poderá ser outra justificação. Sabe-se que além de garantir uma oxigenação e nutrição adequada dos tecidos, também é responsável pela libertação de fatores de crescimento, através das células endoteliais ativadas, que influenciam no desenvolvimento e na disseminação tumoral. Como a vascularização tende a ser maior a nível periférico, as zonas mais centrais acabam por necrosar levando a formação de zonas cavitárias (Couto *et al.*, 2002). A necrose tumoral é indicativa de pior pronóstico (Hansen *et al.*, 2011).

A presença de linfócitos reativos periféricos também é um achado característico nestes casos (Gross, 2005), pensa-se estar relacionada com a hipótese da inflamação associada a neoplasias (Liptak, 2007). Apesar dos folículos linfoides produzirem primeiramente linfócitos B, nos sarcomas associados a locais de inoculação, é mais frequente observarmos linfócitos T (Couto *et al.*, 2002). Ao contrário do que acontece nos sarcomas não associados aos locais de inoculação, estes linfócitos são reativos aos fatores de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Esta reatividade defende a hipótese de que

os linfócitos poderão produzir PDGF, essa produção leva a recrutamento de macrófagos e à reprodução de fibroblastos. A reprodução de fibroblastos por sua vez, podem conduzir a uma expressão excessiva do proto-oncogene *c-jun*, que está associado a proliferação celular e a oncogénese *in vitro* (Liptak, 2007). Mais estudos serão necessários para esclarecer o papel dos linfócitos nestes sarcomas.

Os miofibroblastos, ou células semelhantes a miofibroblastos, são outro achado nos sarcomas de inoculação. Apesar de serem encontrados em tumores associados aos locais de inoculação, a sua função e implicação biológica no crescimento tumoral ainda é controversa. Normalmente estão implicados em inflamações, na cicatrização de feridas, desordens proliferativas, e na resposta desmoplásica a tumores. Pressupõe-se que quando presentes no estroma tumoral, impedem a invasão do tumor por parte das células imunitárias através da secreção de lisil oxidase (Couto *et al.*, 2002). Esta teoria não está comprovada assim como a origem destes miofibroblastos. Sabe-se que a sua diferenciação é modulada pelas citocinas e induzida pelo fator de crescimento tumoral β , pelo fator estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos, produzido pelos macrófagos ativados, que por sua vez sofrem influência dos linfócitos aquando da sua ativação. Poderá também ser uma fase de transição dos fibroblastos durante o processo cicatricial (Hendrick & Brooks, 1994). A presença de miofibroblastos parece ser a única característica morfológica que de algum modo relaciona a inflamação local e o aparecimento de sarcomas de inoculação (Couto *et al.*, 2002).

Por vezes é possível observar focos neoplásicos osteoides nos casos de osteossarcomas (Gross, 2005; Hendrick & Brooks, 1994). Mas há casos em que se observa metaplasia óssea não neoplásica. Esta metaplasia pensa-se ser uma sequela da hipoxia tecidual (Gross, 2005). A presença de matriz cartilaginosa também pode ser observada em casos de condrossarcomas (Hendrick & Brooks, 1994).

A diferenciação entre estes sarcomas e os não associados a locais de inoculação nem sempre é possível. Exemplo disso era o fato de inicialmente muitos dos sarcomas associados a locais de inoculação serem classificados como sarcoma anaplásico com células gigantes, histologicamente não era possível distinguir um do outro. Torna-se então importante um cruzamento dos dados histológicos com a história clínica e a localização do tumor (Gross, 2005).

1.2.2 Graduação dos sarcomas associados a locais de inoculação.

A graduação dos tumores é o principal fator de prognóstico em medicina humana, permitindo definir a probabilidade de metástases e sobrevida. Essa graduação é feita

através de um estudo da diferenciação celular, da presença ou ausência de necrose, do índice mitótico, do pleomorfismo celular/nuclear, da capacidade de invasão, da reação do estroma, do tamanho e número dos nucléolos, da celularidade geral e da resposta linfóide (Ehrhart, 2007).

Quando se fala de sarcomas felinos, não é possível referir um sistema de graduação exclusivo. Utiliza-se uma adaptação do sistema de graduação de sarcomas de tecidos moles humanos que já havia sido previamente adaptado para os sarcomas de tecidos moles caninos (Giudice *et al.*, 2010). A sua graduação baseia-se na avaliação de três fatores: diferenciação celular, índice mitótico e presença de tecido necrosado (Couto *et al.*, 2002). Cada fator pode ser pontuado de um a três, exceto a presença de tecido necrosado que é pontuada de zero a dois. Na diferenciação celular, a pontuação 1 corresponde aos sarcomas em que as células mantêm características muito idênticas ao tecido mesenquimatoso normal, a pontuação 2 corresponde a tecidos que podem ainda ser histologicamente identificados mas estão pouco diferenciados e a pontuação 3 corresponde a sarcomas indiferenciados cujo tecido de origem não consegue ser reconhecido. O índice mitótico dos sarcomas de inoculação tende a ser elevado, obtém-se através da contagem do número de figuras mitóticas em 10 campos ampliados 400 vezes (Dennis *et al.*, 2011; E.J. Ehrhart, 2007; McSporran, 2009). Pontuação 1 é dada quando é obtida uma contagem de 0 a 9 figuras mitóticas, pontuação 2 quando é obtida uma contagem de 10 a 19 figuras mitóticas e pontuação 3 quando observam-se mais de 20 figuras mitóticas (Dennis *et al.*, 2011; Giudice *et al.*, 2010; McSporran, 2009).

A presença de tecido necrosado é outro achado comum nos sarcomas de inoculação (Doddy *et al.*, 1996). No sistema de graduação a sua pontuação vai de 0 a 2. A pontuação 0 é dada quando há ausência de necrose, situação que no caso dos sarcomas de inoculação é rara, a pontuação 1 é dada quando a necrose tecidual é inferior a 50% do tumor e a pontuação 2 quando a necrose é igual ou superior a 50%.

Após a pontuação das três características avaliadas, é realizado um somatório desses pontos que permite obter o grau histológico, sendo que: uma pontuação total de 2 ou 3 corresponde a um grau I, uma pontuação total de 4 ou 5 corresponde a um grau II e uma pontuação de 6 ou 7 ou 8 corresponde a um grau III.

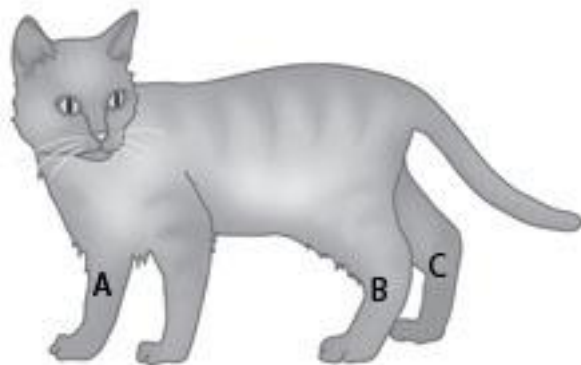
Tabela 1 Sistema de graduação de tumores.

	0	1	2	3
Diferenciação celular		Células muito parecidas ao tecido de origem	Tecidos histologicamente identificáveis mas pouco diferenciados	Quando não se reconhece o tecido de origem
Índice Mitótico		0 a 9 figuras mitóticas,	10 a 19 figuras mitóticas	Mais de 20 figuras mitóticas
Necrose	Ausência	Inferior a 50%	Superior a 50%	

1.2.3 Diagnóstico

História Clínica

O diagnóstico de sarcomas associados a locais de inoculação começa com uma avaliação precisa da história do animal. Saber se é um animal *indoor* ou *outdoor*, para descartar possível exposição ao vírus da leucemia felina, rever a história de injetáveis, assim como o local onde estes foram administrados. Atualmente, recomenda-se que os clínicos padronizem os seus locais de vacinação permitindo um maior controlo de possíveis drogas indutoras e facilitando tanto o diagnóstico como o tratamento. O grupo *Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF)* criou um protocolo para os locais a administrar as vacinas subcutâneas de modo a que estes animais possam ser rastreados futuramente. Assim sendo está recomendado que a vacinação anti-rábica, associada ou não a outro antigénio, seja administrada no membro posterior direito o mais distal possível seguindo as recomendações do fabricante, a vacina da leucemia felina, associada ou não a outro antigénio, excetuando o da raiva, no membro posterior esquerdo seguindo as recomendações do fabricante, as vacinas com antigénios para o vírus da panleucopénia felina, herpes vírus felino tipo 1, e calicivirus felino associado ou não ao antigénio da clamídia devem ser administradas no membro anterior direito o mais distal possível seguindo as recomendações do fabricante. Este tipo de protocolo permite um maior controlo das possíveis associações a injetáveis específicos no momento de rever a história. É também considerado de boa pratica o registo de todos os injetáveis já administrados assim como o seu número de série e o local onde foi administrado no histórico individual de cada animal, de modo a facilitar o rastreio caso necessário (Morrison & Starr, 2001).



A- vacinas para o vírus da panleucopénia felina, herpesvírus felino tipo 1, e calicivírus.

B- Vacina do vírus da leucemia felina.

C- Vacina anti-rábica.

Figura 1 Locais de vacinação recomendados pela VAFSTF¹.

A idade do paciente é outro fator relevante para o diagnóstico, já que estes tumores tendem a afetar animais mais jovens quando comparados aos sarcomas não associados aos locais de inoculação (Martano *et al.*, 2010). É importante avaliar se é a primeira vez que o animal foi afetado ou se estamos perante uma recidiva. Esta informação é necessária tanto para a terapêutica, que deverá ser mais agressiva no caso de recidivas, como para o prognóstico, já que após cada cirurgia terapêutica a possibilidade de cura diminui (Hershey, Sorenmo, Hendrick, Shofer, & Vail, 2000). A data de quando a massa foi detetada pela primeira vez e o seu tamanho inicial é outro dado a obter. Vai-nos permitir avaliar o tempo que decorreu desde o último injetável até ao surgimento da massa, e o seu tempo de crescimento, pois uma das características dos sarcomas de inoculação é o seu rápido desenvolvimento (Davis *et al.*, 2007; Liptak, 2007; Martano *et al.*, 2010; Morrison & Starr, 2001).

Exame físico

Após a avaliação do estado geral do paciente, deve-se avaliar a massa quanto à localização anatómica, à consistência, à mobilidade e ao tamanho. As neoplasias na zona interescapular ainda são as mais frequentes já que este é o local de eleição para a administração de injetáveis. Esta zona tende a ser um local problemático para uma excisão ampla e é praticamente impossível fazer-se uma excisão radical. A mobilidade é outro fator importante, massas móveis, em geral, são menos aderentes, mais fáceis de individualizar. Os sarcomas associados a locais de inoculação tendem a ser aderentes ao tecido subjacente, o que cirurgicamente implica uma maior manipulação de tecidos. O tamanho é importante não só na preparação do campo cirúrgico e na determinação das margens, como também na elaboração de um prognóstico. Tanto em cães como em gatos vários autores

consideram o tamanho dos sarcomas relevante (Dillon, Mauldin, & Baer, 2005; Kuntz *et al.*, 1997). Sinais de ulceração e de dor também devem ser tidos em conta durante o exame físico.

Exames complementares

Os exames complementares são ferramentas essenciais no diagnóstico de sarcomas. São o único meio de confirmar a nossa suspeita e de optar pela abordagem mais apropriada consoante o caso. A punção por agulha fina é um exame complementar que nos permite avaliar massas e nódulos quanto à sua celularidade. No caso dos sarcomas é um exame limitado, já que tumores mesenquimatosos são pouco exfoliativos. (Martano *et al.*, 2010; Rassnick, 2006). Devido à baixa sensibilidade, a punção por agulha fina não está recomendada pela VAFSTF (AVMA, 1999).

Atualmente a VAFSTF recomenda proceder à biopsia, para obtenção de um diagnóstico, de qualquer massa que persista por mais de 3 meses após um injetável, que fique maior que 2 cm e que aumente o seu tamanho 1 mês após a administração (AVMA, 1999). A biopsia, consiste na colheita de um fragmento de tecido ou órgão num indivíduo vivo, destinado a exame microscópico (Manuila, 2004). No caso dos sarcomas é especialmente importante pois permite obter um diagnóstico mais preciso para a escolha da terapêutica. Sabemos que sarcomas de inoculação exigem cirurgias radicais, tornando importante um diagnóstico apurado. Atualmente a VAFSTF recomenda dois tipos de biopsia, percutânea com agulha de «tru-cut» ou incisional. As agulhas de «tru-cut» são menos invasivas, danificam menos tecido e facultam informações sobre a arquitetura do mesmo. Em contrapartida fornece uma amostra reduzida, o que não é compatível com a heterogenicidade apresentada por estes sarcomas, podendo ser confundido com um granuloma durante a avaliação da amostra (Rassnick, 2006). Assim sendo está indicado, sempre que possível, a realização de biopsias incisionais, já que permite a obtenção de uma amostra mais significativa, permitindo uma melhor avaliação das características tumorais (Wouk, 2009). Apesar de a biopsia poder disseminar o tumor, o benefício de obter um diagnóstico preciso justifica o risco (Dernell & Withrow 1998). É importante que a biopsia seja feita de modo a que a sua cicatriz possa ser removida posteriormente, sem haver necessidade de alargar em demasia o campo cirúrgico. Evitar a contaminação de tecido saudável e evitar hematomas para prevenir a disseminação tumoral (King & Primrose, 2003). A amostra deverá ser fixada em formol a 10%.

Juntamente com a biopsia, os exames imagiológicos são cruciais para a determinação da terapêutica indicada. Permitem avaliar o tamanho da massa, o envolvimento dos tecidos adjacentes e a existência de metástases, facultando informação

essencial para a determinação do tipo de cirurgia a realizar e para a determinação das margens indicadas. Sempre que é o diagnóstico é compatível com sarcomas associados a locais de inoculação, ou a apresentação clínica do paciente é altamente sugestiva de tal, deve-se realizar pelo menos 3 radiografias torácicas antes de proceder a remoção cirúrgica ou a terapia radioativa. As radiografias, nas posições lateral direita, lateral esquerda e ventro-dorsal, têm como objetivo descartar possíveis metástases (Aiken, 2003). Apesar dos sarcomas de inoculação estarem associados a baixos índices de metastização, está estimado que cerca de 20% podem metastizar (Bregazzi *et al.*, 2001; Hershey *et al.*, 2000), sendo o parênquima pulmonar o tecido mais frequentemente afectado (Davis *et al.*, 2007; Liptak, 2007). Caso se confirme a presença de metástase, a cirurgia radical, geralmente, não é recomendada, optando-se por cirurgias paliativas para controlo de dor ou de infeções locais (Davis *et al.*, 2007).

Atualmente os médicos veterinários possuem um maior acesso a meios como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (MRI), ferramentas que possuem maior definição no estudo dos tecidos.

A tomografia computadorizada cria uma imagem a partir da interação dos tecidos com os raios-x emitidos de diferentes ângulos rotacionais. A intensidade da passagem dos raios pelo corpo do animal é detetada por uma matriz existente a volta do mesmo. A combinação de múltiplos raios-x emitidos forma a imagem final. Como cada tecido tem uma capacidade de atenuação dos raios-x diferente, as diferenças de contraste são obtidas através das distintas atenuações dos raio-x nos diferentes tecidos. Esta interação permite a formação da imagem tridimensional, que poderá ter ainda melhor detalhe com a adição de contraste venoso, que aumenta as atenuações por parte dos tecidos (Sandhu *et al.*, 2009).

No caso dos sarcomas de inoculação a TC tem um papel crucial na determinação do tamanho do tumor, dos tecidos invadidos e na existência de envolvimento ósseo, já que permite avaliar destruição e condensação óssea com maior precisão que no caso das radiografias (Okada *et al.*, 2009). Quando comparamos as medições feitas durante o exame físico, com as medições através da TC, detetou-se que o volume detetado pela tomografia era duas vezes maior (Liptak, 2007). Assim, de forma a poder criar um plano cirúrgico, ou de terapia radioativa adequado, é imprescindível o uso da imagem tridimensional de forma a podermos avaliar as margens em profundidade, e o envolvimento dos tecidos circundantes.



Figura 2 TC de sarcoma com localização interescapular mostrando envolvimento das apófises espinhosas e de ambas as escapulas¹

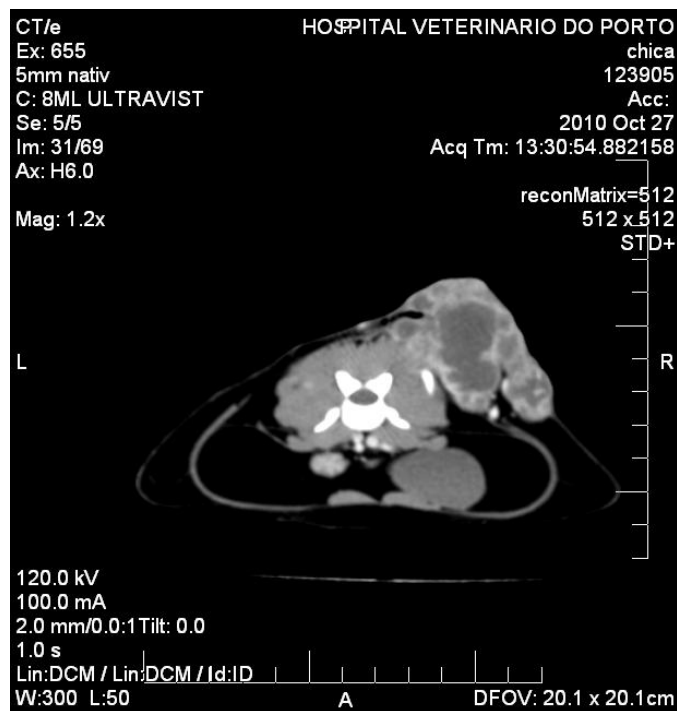


Figura 3 TC de sarcoma com localização no flanco direito onde já havia comprometimento ilíaco²

¹ Imagem cedida pelo HVP
² Imagem cedida pelo HVP

A ressonância magnética é mais uma ferramenta tridimensional que começa a estar à disposição dos médicos veterinários. Apesar de não ser tão frequente como a tomografia computadorizada, apresenta uma melhor definição para tecidos moles do que a TC e com a utilização de contraste venoso é possível intensificar a imagem de zonas tumorais e inflamatórias, sendo que zonas inflamatórias apresentam uma intensificação não uniforme (Okada *et al.*, 2009). Tem como aspetos negativos o fato de ser mais dispendioso e mais difícil de realizar (Kirpensteijn, 2006).

1.2.4 Opções de tratamento

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico de tumores, foi descrito pela primeira vez no Egito no século XVI a.C. É a modalidade médica usada no tratamento de cancro mais antiga e são curados mais pacientes apenas com cirurgia do que com qualquer outro tratamento oncológico (Dupre, 2007; Withrow, 2007). Esta afirmação é especialmente verdade nos sarcomas associados aos locais de inoculação em felinos, uma vez que a completa excisão cirúrgica é o tratamento de eleição para estes pacientes (Davis *et al.*, 2007). Nos últimos 30 anos houve um aumento considerável da adaptação de técnicas e princípios da cirurgia oncológica humana por parte dos cirurgiões veterinários. Mas, o fator que mais evoluiu levando a expansão desta área foi o psicológico. Atualmente, tanto os veterinários como os proprietários reconhecem que os animais de companhia adaptam-se facilmente a cirurgias radicais e agressivas (Berg, 2003).

O princípio mais importante na exérese cirúrgica de tumores, é que a obtenção de controlo local do tumor é maior aquando da primeira cirurgia (Berg, 2003). Assim o conhecimento da biologia do tumor e um planeamento pré-cirúrgico adequado, são vitais para o sucesso. Conhecer a localização anatómica do tumor, os tecidos adjacentes, definir margens e criar um plano reconstrutivo são a base deste planeamento. Os exames complementares são ferramentas substanciais nesta fase. Baseados nesta informação é possível definir o tipo de cirurgia a realizar. No caso específico dos sarcomas, está indicada excisão radical e agressiva, sempre que possível. Este tipo de excisão implica a remoção completa do tecido que suporta o tumor, e engloba procedimentos como exérese cutânea ampla, miotomia, ostectomias várias tais como escapulectomia parcial ou ostectomia dos processos espinhosos, amputação, hemipelvectomia. Quando a localização anatómica e o envolvimento tecidual permitem este tipo de abordagem, opta-se pela excisão ampla, que consiste na remoção do tumor com margens iguais ou superiores a três centímetros de largura e pelo menos um plano tecidual, de forma a tentar remover todas as células tumorais (Berg, 2003; Hershey *et al.*, 2000). Em estados avançados, com presença de metástases,

não se justifica a realização de cirurgias radicais ou excisões amplas, já que a cura não pode ser obtida a partir da mesma. Neste caso o médico veterinário tem como obrigação proporcionar qualidade de vida ao seu paciente. Cuidado paliativo é definido pela OMS como “todo o cuidado com o paciente que não responde ao tratamento curativo. Controlo da dor, de outros sintomas e do psicológico, social, e outros problemas é imperativo. O objetivo dos cuidados paliativos é proporcionar qualidade de vida para o paciente e sua família” (Miner, Jaques, Karpeh, & Brennan, 2004). Por vezes, nos casos mais avançados a cirurgia paliativa torna-se a nossa única opção visando melhorar a qualidade de vida do paciente. Deve ser muito bem ponderada, uma vez que não irá aumentar a sobrevivência do animal, apenas proporcionar maior conforto durante o tempo que lhe resta. A partir do momento que a cirurgia apresenta um risco, podendo piorar o estado do paciente que já está comprometido, não se deverá realizar. É importante lembrar que nenhum tratamento deve ser pior que a ausência do mesmo. Mas em animais com tumores dolorosos, que possam estar ulcerados, ou que sejam um entrave mecânico a cirurgia paliativa é uma opção (Withrow, 2007). Podemos considerar paliativo, no caso dos sarcomas nos locais de inoculação, a exérese marginal, que consiste na excisão apenas em torno da pseudocapsula, não permitindo margens limpas e a citoredução em que deixamos para trás tumor observável macroscopicamente (Berg, 2003).

Seja qual for o tipo de cirurgia que optemos existem princípios que deverão sempre ser aplicados: os da cirurgia oncológica e os da cirurgia reconstrutiva.

Os princípios da cirurgia oncológica foram criados pela primeira vez pelo médico William Halsted em 1890. Nos tempos modernos houve a criação de novas técnicas, mas apesar disso, princípios fundamentais como o conhecimento do tipo de tumor e do seu comportamento mantiveram-se. São as principais ferramentas nas decisões da cirurgia oncológica.

Todo o tumor deve receber uma dissecação adequada que implica uma manipulação delicada dos tecidos e o mais minimalista possível, prevenindo a disseminação das células tumorais. Devem manter-se os planos teciduais sob ligeira tensão de modo a poder identifica-los facilmente. É importante evitar o contacto direto com o tumor, e sempre que necessário manipula-lo, está indicado o recurso a instrumentos cirúrgicos, instrumentos que não deveremos usar posteriormente na manipulação de tecido saudável. Perfurar o tumor implica um elevado risco de disseminar células tumorais, assim além de uma manipulação delicada é importante recorrer a tesouras de ponta redonda e curvas de forma a poder contornar o tumor mais facilmente. Não esquecer que a pseudocapsula tumoral não é uma barreira contra as células tumorais e sim formada por células tumorais. Se necessário pode-

se proteger o tecido saudável com panos cirúrgicos, diminuindo o risco de contacto do mesmo com as células tumorais. A hemostase, é outro princípio básico, todos os vasos que irrigam ou que drenam o tumor devem ser previamente laqueados, primeiramente as artérias e em seguida veias. O recurso ao eletrocautério é vantajoso nestes casos. Com este procedimento diminuimos a formação de hematomas e de seromas pós cirúrgicos, que podem dissecar o tecido circundante e contamina-lo com células tumorais. Os sarcomas associados aos locais de inoculação possuem um elevado índice de recorrência, assim o respeito pelas margens adequadas é essencial. Quando não é possível realizar uma excisão radical, as margens mínimas devem tentar ser respeitadas. Essas margens correspondem a pelo menos 3 centímetros a volta do tumor e no mínimo uma fásia em profundidade, e sempre que haja cicatrizes de cirurgias prévias essas devem ser retiradas com a massa. O receio da reconstrução não deve ser justificativa para não retirar as margens adequadas. Se necessário poderemos encerrar parcialmente como primeira intenção e o restante tratar como ferida aberta. Os espaços mortos são frequentes neste tipo de cirurgia e deverão ser evitados para não predispor a seromas, Quando são impossíveis de evitar a utilização de drenos é uma opção, mas não a mais adequada. Este tipo de ferida cirúrgica tende a ser asséptica, e a colocação de drenos torna-se uma fonte ascendente de contaminação. Assim sempre que possível estes deverão ser evitados, optando por técnicas compressivas se necessário, caso seja inevitável, deveremos dar preferência a drenos ativos já que representam uma via de contaminação menor (Aiken, 2003; Hottinger, 2006; Kirpensteijn, 2004; Withrow, 2007). Ao finalizar o desbridamento deve-se lavar a ferida para eliminar possíveis células tumorais e restos de coágulos (Aiken, 2003; Kirpensteijn, 2004). Antes de passarmos para a reconstrução e o encerramento devemos trocar todo o material usado no desbridamento do tumor, assim como os panos de campo contaminados e as luvas, já que são uma fonte de disseminação (Aiken, 2003; Hottinger, 2006; Kirpensteijn, 2004; Withrow, 2007).

A reconstrução inicia-se no período pré-cirúrgico, já que deve ser planeada com antecedência, de modo a poder preparar o campo cirúrgico de forma ampla, criando espaço para várias manobras reconstrutivas (Aiken, 2003; Davis *et al.*, 2007; Szentimrey, 1998; Withrow, 2007). Tem como objetivo diminuir o espaço morto, proporcionar suprimento vascular, restabelecer a função e permitir um encerramento sem tensão. A flexibilidade intra-cirúrgica, a imaginação e um bom conhecimento anatómico são critérios que devem acompanhar o cirurgião (Szentimrey, 1998). A localização, o tamanho do defeito, a elasticidade do tecido, o leito do defeito e o suprimento sanguíneo vão determinar os passos a seguir (Hedlund, 2007). Assim como as linhas de tensão, a mobilidade e o aspeto estético final devem também ser tidos em conta. Sabe-se que o excesso de tensão é uma das

principais causas de deiscência de sutura, é importante respeitar sempre as linhas de tensão e aliviar a mesma através de técnicas específicas como o desbridamento tecidual, aplicação de padrões de sutura apropriados, incisões de alívio de tensão, estiramento cutâneo e expansão tecidual. Se essas técnicas não forem suficientes para resolver o problema, recorre-se a técnicas mais complexas como enxertos. A técnica cirúrgica deve ser sempre atraumática de forma a evitar lesionar o plexo subdérmico e os vasos cutâneos. O corte da pele deverá ser feito preferencialmente com bisturi em vez de tesoura, e instrumentos de esmagamento como pinças *allis* devem ser evitados de modo a não comprometer a viabilidade dos tecidos (Hedlund, 2007). Como alternativa para a manipulação desses tecidos deve-se optar por pinças *adson-brown*, ou ganchos cutâneos, ou suturas de fixação, e a separação das camadas deve ser feita com o recurso a tesouras *metzenbaum* (Hedlund, 2007; Trout, 2003). A medida que desbridamos, os bordos devem ser aproximados de forma a avaliar o alívio que já foi obtido. Estes procedimentos são essenciais pois um encerramento sob excesso de tensão, uma técnica cirúrgica traumática e o corte das artérias cutâneas diretas, interferem na circulação e podem causar necrose, deiscência ou infecção (Hedlund, 2007). Caso optemos pela realização de enxertos axiais devemos recorrer a marcadores cirúrgicos para marcar pré-cirurgicamente o tecido a incidir (Trout, 2003).

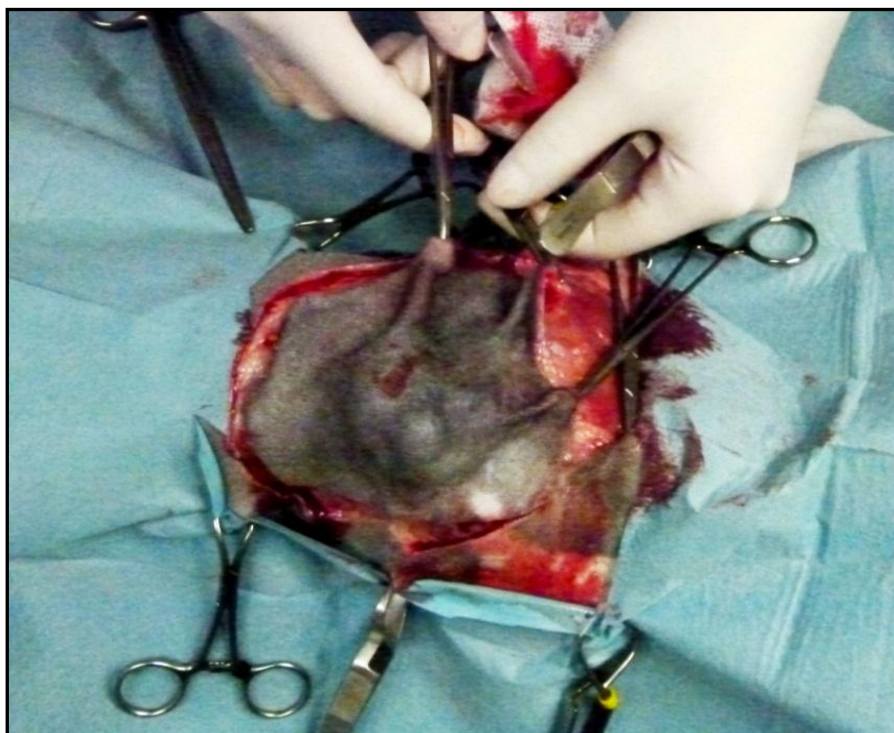


Figura 4 Resolução cirúrgica de sarcoma associado aos locais de inoculação³.



Figura 5 Desbridamento tecidual delicado do tumor⁴.

³ Imagem cedida pela Dr.^a Lisa Mestrinho

⁴ Imagem cedida pela Dr.^a Lisa Mestrinho

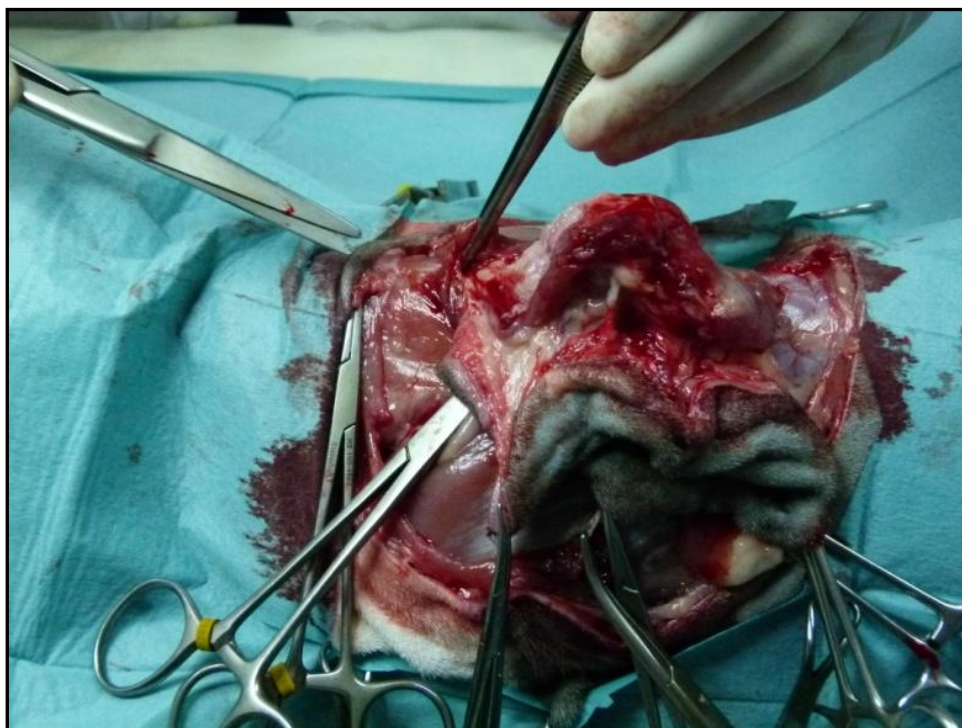


Figura 6 Manipulação do tumor sempre com recurso a instrumentos cirúrgicos⁵.

A escolha da técnica reconstrutiva depende muito da localização da lesão. Apesar das recomendações da VAFSTF sugerirem que os injetáveis sejam administrados na porção mais distal possível dos membros, a região interescapular e cervicotorácica dorsal, continuam a ser a região em que mais se administra injetáveis. Como consequência é a zona onde há maiores relatos de sarcomas felinos (Cronin *et al.*, 1998; Davidson, Gregory, & Kass, 1997; Davis *et al.*, 2007). A reconstrução nesta zona não é um desafio a nível de tensão já que é uma zona com bastante pele. Mas no caso de massas grandes e muito invasivas pode ser necessário remover todos os músculos que suportam a escápula proximal, assim como a remoção parcial da escápula e dos processos espinhosos. Isto para além de resultar na formação de muito espaço morto, também leva a perda significativa da função dos membros torácicos, assim como a um aspeto cosmético pouco agradável, já que com a remoção dos músculos de suporte à escápula, a sua deslocação ventro-caudal é substituída por uma deslocação dorso-lateral quando o membro suporta carga. Perante isto o cirurgião deve tentar reconstruir de forma a garantir uma funcionalidade e aspeto estético minimamente aceitáveis.

⁵ Imagem cedida pela Dr.^a Lisa Mestrinho

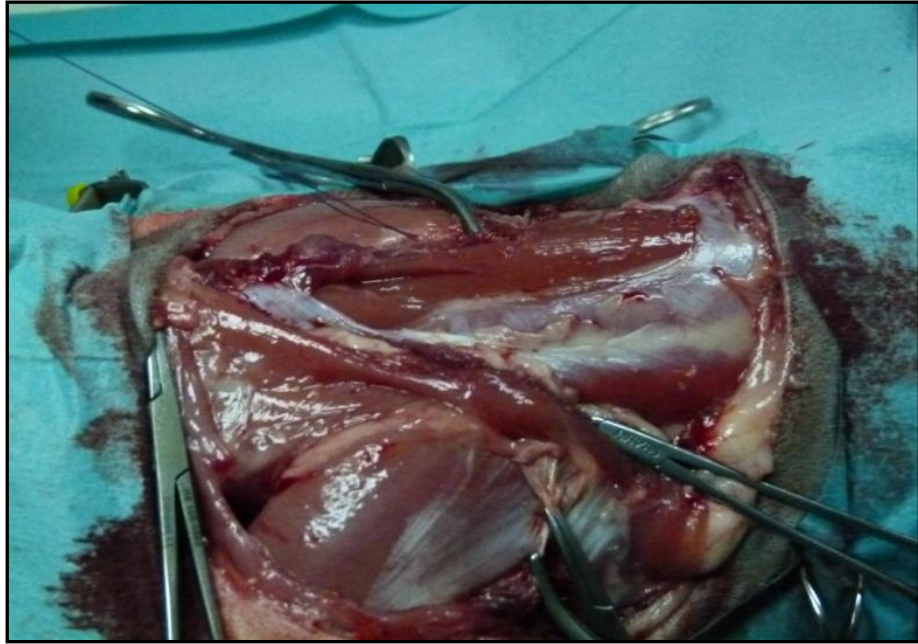


Figura 7 Defeito final após remoção do tumor⁶.

Para tentar dar alguma funcionalidade à escápula estão descritas reconstruções com a utilização do músculo grande dorsal (Canapp, Mann, Henry, & Lattimer, 2001), e a utilização do músculo serrato ventral que é suturado a porção que resta do músculo subescapular (Davis *et al.*, 2007). A fixação da escápula também uma opção em casos de remoção dos músculos ou mesmo escapulectomia parcial. A fixação é realizada recorrendo a arame cirúrgico ou mesmo a fios de sutura que são fixados às costelas no que seria considerada a posição anatómica normal da escápula. Seja qual for a técnica que optemos devemos sempre avaliar o encerramento em relação ao movimento natural do membro, de forma a não provocar dor quando o paciente o tente usar (Davis *et al.*, 2007).

Quando a massa está localizada na região proximal do membro torácico, a abordagem pode ser ainda mais agressiva. Amputação do membro, ou amputação mais ressecção da parede torácica e escapulectomia podem ser necessárias. Sem contar que as margens podem estender-se dorsalmente levando a um envolvimento da zona interescapular e cervicotorácica. É preferível realizar uma amputação que nos garanta margens limpas, do que sujeitar o animal a ficar com células tumorais de forma a preservar o membro (Davis *et al.*, 2007).

Sarcomas associados aos locais de inoculação também são frequentes no flanco. A sua remoção complica consoante a profundidade e extensão do tumor. Uma remoção agressiva da parede torácica e por vezes abdominal poderá ser necessária, abrangendo as

⁶ Imagem cedida pela Dr.^a Lisa Mestrinho

camadas musculares e costelas, de forma a obter uma margem adequada (Davis *et al.*, 2007). Recessão da parede abdominal e torácica é frequente em humanos, e em veterinária estão relatados casos de recessão e reconstrução da parede corporal com tecido autógeno como a pele, omento, músculo e enxertos músculo-cutâneos. Quando o defeito é muito grande e não pode ser encerrado com material biológico, pode-se recorrer a malhas sintéticas. Apesar de em medicina humana o uso de material sintético estar associado a maior inflamação local (Parara, Manios *et al.*, 2011), há relato de 6 casos de sarcomas na parede torácica em que a reconstrução foi efetuada com recurso a material biológico e malha de polipropileno com sucesso (Lidbetter, Williams, Krahwinkel, & Adams, 2002). Técnicas como o avanço cranial do diafragma, a utilização de enxertos musculares com o músculo grande dorsal e enxertos axiais com a veia epigástrica superficial caudal estão descritos na reconstrução destes defeitos (Canapp *et al.*, 2001; Davis *et al.*, 2007; Lidbetter *et al.*, 2002).

Quando a localização é na região proximal do membro posterior, que não passe a linha média ou que envolva o tecido mole circundante está indicado hemipelvectomy para garantir margens limpas (Davis *et al.*, 2007). Atualmente estão publicados dois casos de hemipelvectomy em gatos com sarcoma (Straw, Withrow, & Powers, 1992).

A medida que os médicos veterinários aderem às recomendações da VAFSTF os sarcomas começam a surgir nas porções distais, nos membros torácicos e nos membros pélvicos. Assim há maior probabilidade de sucesso na obtenção de margens limpas com a amputação do membro (AVMA, 1999; Davis *et al.*, 2007).

É importante ressaltar a importância do acompanhamento destes casos- mais de 60% dos casos tendem a recorrer (Hendrick & Brooks, 1994), e caso o exame histopatológico mostre margens sujas será importante providenciar terapias adjuvantes a estes animais.

Radioterapia

A radioterapia foi introduzida em medicina veterinária em 1895 por Alois Pommer. Atualmente a sua utilização está em crescimento exponencial, e o acesso a mesma por parte dos médicos veterinários é cada vez maior. Um maior conhecimento da biologia da radiação em tecidos sãos e tumorais, associado a técnicas como a tomografia computadorizada, e a ressonância magnética permitiram o melhoramento dos protocolos de radioterapia. Ela atua através da danificação do ADN que leva a que quando a célula tente se dividir acabe por morrer. Existem vários dispositivos para radioterapia, sendo que os mais utilizados são os de radioterapia de intensidade modulada, IMRT. São um avanço dos modelos de radioterapia 3D conformacional, onde os colimadores são controlados através

de computadores de forma a poder variar a intensidade do feixe nas diferentes áreas. Este tipo de dispositivo é muito útil no caso dos sarcomas associados aos locais de inoculação já que a sua localização típica é peculiar sendo difícil controlar o grau de irradiação dos tecidos circundantes (LaRue, 2007).

A utilização da radioterapia nos sarcomas associados aos locais de inoculação nos gatos geralmente é uma terapia adjuvante à cirurgia. A sua combinação com a mesma permite um maior controlo melhorando o resultado final do que se aplicada como terapia única. Estudos mostram uma sobrevida de 419 a 986 dias em animais tratados com radioterapia associada a cirurgia (Cohen *et al.*, 2001; Cronin *et al.*, 1998; Hahn, Endicott, King, & Harris-King, 2007; Mayer, Treuil, & LaRue, 2009). Já animais tratados apenas com radioterapia apresentavam uma sobrevida de apenas 5,7 meses (Hahn *et al.*, 2007).

Ela pode ser neoadjuvante ou pós-adjuvante. O seu uso pré-cirúrgico está geralmente associado a massas grandes em que a sua remoção cirúrgica com margens adequadas levaria a um resultado cosmético e funcional indesejável. Vai permitir diminuir o tamanho do tumor facilitando a sua excisão cirúrgica. Quando aplicada pós cirurgicamente, pode ser com o objetivo de garantir realmente margens limpas, já que o estudo histológico nunca é feito em toda a margem, sendo a sua avaliação da margem suscetível a erro; ou quando a avaliação histopatológica declarar oficialmente que não foram obtidas margens limpas; ou então quando se opta por fazer apenas uma cirurgia conservativa de forma a não traumatizar tanto os tecidos completando-se o tratamento com radioterapia. Esta última opção é controversa, um estudo de Cohen (2001) coloca a hipótese de que a realização de cirurgia conservativa seguida de radioterapia seria uma melhor opção para prevenir o aparecimento de recidivas, já que a a realização de grandes margens aumenta o trauma e com isso a reação inflamatória, que julga-se ser o gatilho para o aparecimento destes sarcomas. Neste estudo não houve grandes diferenças na recorrência quando comparados os animais que sofreram cirurgias radicais associadas a radioterapia em relação aos que realizaram cirurgias conservativas seguidas de radioterapia. Este estudo não é totalmente conclusivo devido ao tamanho da amostra. Seja qual for o tempo escolhido para a aplicação da mesma existem fatores determinantes no sucesso final, que são a dose a ser administrada, as frações em que essa dose é dividida, o volume dado em cada fração e o intervalo entre a cirurgia e o início da radioterapia (Hahn *et al.*, 2007; LaRue, 2007). A unidade utilizada na radioterapia é o gray (Gy) 1 Gy equivale a 1 joule por quilograma (D. E. Thrall, 2002). As doses administradas em gatos com sarcomas nos locais de inoculação variam entre os 48 Gy e os 69Gy (Cronin *et al.*, 1998; Hahn *et al.*, 2007; Mayer *et al.*, 2009). A determinação da dose total normalmente é definida pela tolerância dos tecidos saudáveis

ao desenvolvimento de lesões tardias. As lesões na radioterapia são determinadas como precoces e retardadas, as precoces estão associadas a tecidos de rápida proliferação como a mucosa oral, epitélio intestinal e estruturas epiteliais da pele e dos olhos. Estes efeitos são auto-limitantes e tendem a resolver-se espontaneamente em questão de pouco tempo. Já as retardadas surgem algum tempo após a finalização do tratamento e envolvem tecidos de proliferação mais lenta como ossos, pulmões, coração, rins e medula óssea. As lesões mais frequentemente encontradas são fibroses, necrose, perda de função e até mesmo morte. Assim sendo e de forma a preservar a qualidade de vida do animal as doses devem ser mesuradas consoante a probabilidade do aparecimento destas lesões. Para ajudar a diminuir os danos provocados aos tecidos normais, recomenda-se que a dose total seja dividida em frações. Ao dividirmos a dose total em frações menores é possível dar ao animal uma dose alta com baixos efeitos secundários e com maior resposta tumoral (LaRue, 2007). Nos sarcomas associados a locais de inoculação estão descritos vários protocolos mas em geral dividem a dose total em frações que variam entre os 2 e os 4 Gy (Cohen *et al.*, 2001; Cronin *et al.*, 1998; Hahn *et al.*, 2007; Mayer *et al.*, 2009). Outro fator importante na radioterapia é o tempo. O tempo desde a cirurgia até o início da radioterapia ou do fim da radioterapia até a cirurgia, deve ser o mais breve possível de forma a evitar a proliferação de células tumorais. Atualmente há protocolos que descrevem intervalos de duas a quatro semanas (Hahn *et al.*, 2007) e outros de dois dias (Cohen *et al.*, 2001). O tempo de espera normalmente é prolongado devido as complicações na cicatrização das feridas cirúrgicas promovidas pela radioterapia. O tempo que decorre entre cada fração administrada também é importante pois no intervalo entre cada há proliferação dos tecidos normais como mucosa e pele mas também das células tumorais que ainda não foram destruídas. Pensa-se que a proliferação das células tumorais após quatro semanas de tratamento sofra um processo de repopulação acelerada que poderá ser significativa no desenvolver do tumor (LaRue, 2007).

Quimioterapia

Os benefícios da quimioterapia nos casos de sarcomas associados a locais de inoculação não estão completamente esclarecidos. Atualmente estudos mostram que uma abordagem multimodal é a melhor forma de tratar estes casos (Hahn *et al.*, 2007). A doxorubicina é o quimioterápico mais utilizado, apesar de isoladamente não apresentar sucesso, tem demonstrado ser uma mais-valia quando em combinação com radioterapia e cirurgia. É importante lembrar que a doxorubicina é mais tóxica em animais pequenos como é o caso dos gatos já que a sua eliminação aparenta estar retardada nos mesmos. Assim recomenda-se que a dose administrada seja de 1 mg/Kg com intervalos de 3 semanas (Hahn *et al.*, 2007; Ogilvie, 1998). Também estão descritos protocolos que combinam a doxorubicina na dose de 20 mg/m² de superfície corporal com a ciclofosfamida

na dose de 100 mg/m² de superfície corporal cada 3 semanas até perfazer um total de 4 ciclos (Cohen *et al.*, 2001), os fármacos são sempre administrados por via endovenosa de forma lenta, durante cerca de 30 minutos. Fármacos como carboplatina (Kobayashi & Hauck, 2002). e mitoxantrona (Williams *et al.*, 2001) também demonstraram serem benéficos.

O recurso a lomustina na dose de 32 a 59 mg/m² cada 21 dias, tem apresentado uma resposta positiva, principalmente em casos de recidivas (Fan & Kitchell, *et al.*, 2002).

Atualmente houve um aumento na utilização de quimioterapia metronômica, que consiste numa administração contínua de uma dose baixa e fixa de quimioterápicos com intervalos reduzidos no tratamento. Aparentemente é eficaz na inibição da angiogénese tumoral (Elmslie, Glawe, & Dow, 2008). Apesar de atualmente não haver referências na literatura desta terapêutica nestes sarcomas, existem publicações de tratamentos com quimioterapia metronômica feita em cães com sarcomas de tecidos moles que apenas foram parcialmente excisados. Neste estudo, Elmslie (2008), recorreu a doses baixas de ciclofosfamida e piroxicam, os resultados revelaram um aumento considerável do tempo livre de doença em comparação com os cães não tratados. O estudo deste tipo de terapêutica em gatos, poderá abrir novos campos no tratamento dos sarcomas de inoculação. Apesar do uso de anti-inflamatórios não esteroides, AINES, em gatos ainda ser controverso devido ao seu metabolismo único, em que há uma deficiência na enzima glucoronil transferase que leva a uma semi-vida prolongada destes anti-inflamatórios. Estudos mostram que na dose e na frequência correta o uso de AINES como o piroxicam, não tem um tempo de semi-vida prolongado já que são eliminados por enzimas oxidativas. Assim sendo o seu uso a longo prazo é tolerável (Lascelles & Court, 2007).

Imunoterapia

A imunoterapia tem vindo a ganhar espaço no tratamento oncológico, já que cada vez mais está mais evidente e precisa. Baseia-se na capacidade do sistema imunitário de reconhecer e eliminar células cancerígenas através da deteção de pequenas diferenças dessas células em relação as células normais. A interleucina-2, é uma citocina importante como fator de crescimento para as células T (Biller, 2007), e tem sido estudado o seu efeito no caso dos sarcomas nos locais de inoculação felinos. Estudos em que se recorreu a utilização de vetores como o ALVAC do vírus *canarypox* e a vetores da vacina atenuada NYVAC que expressam a interleucina-2 humana ou felina, mostraram uma menor recorrência destes sarcomas quando a terapêutica era associada a cirurgia e radioterapia (Jourdier *et al.*, 2003; Kirpensteijn, 2006). Outro estudo de Quintin-Colonna *et al.* (1996) mostrou uma diminuição da recorrência de casos tratados com injeções de células

xenogênicas que secretam grandes quantidades de interleucina-2 humana quando comparados com os casos tratados apenas com cirurgia e radioterapia. Apesar de ainda precisarmos de maiores estudos quanto a eficácia da imunoterapia em sarcomas associados aos locais de inoculação esta terapêutica aparenta ser uma promissora opção (Kirpensteijn, 2006).

1.2.5 Fatores de prognóstico

Os fatores de prognóstico dos sarcomas associados aos locais de inoculação não estão padronizados. Os fatores atualmente avaliados não devem ser tidos em conta como entidade única mas sim como conjunto de fatores de forma a obter um prognóstico mais preciso. O tamanho e a mobilidade dos sarcomas em cães são considerados importantes fatores de prognóstico (Dennis *et al.*, 2011). No caso dos sarcomas associados aos locais de inoculação em gatos, estudos indicam que o tamanho também poderá ser preditivo de prognóstico, já que tumores com menos de 2 centímetros, têm melhor prognóstico (Dillon *et al.*, 2005). A mobilidade do mesmo poderá ser também indicativo do grau de invasão do mesmo, que quanto maior, mais exigente será a precisão cirúrgica. A questão que se coloca quanto ao tamanho é a melhor forma de avaliar o mesmo. Estes sarcomas tendem a ser muito invasivos e infiltrativos, sendo difícil de avaliar o real envolvimento dos tecidos subjacentes através da observação a vista desarmada. A utilização de recursos complementares como tomografia computadorizada e ressonância magnética permite uma maior precisão quanto ao tamanho e avaliação dos tecidos envolvidos. Este conhecimento além de nos dar uma maior exatidão quanto ao tamanho irá permitir um planejamento mais detalhado da cirurgia, aumentando assim a probabilidade de sucesso e de um prognóstico mais favorável.

Outro fator importante é a localização anatômica. Animais cujo os sarcomas emergem a nível dos membros tem um maior tempo livre de doença quando comparados com aqueles que apresentam uma localização interscapular ou lombar. Isso pode-se atribuir a maior dificuldade no tratamento dos tumores com localização interescapular e lombar em comparação com a eficácia da amputação nos casos dos sarcomas localizados nos membros (Hershey *et al.*, 2000; Shaw *et al.*, 2009). Como sabemos estes tumores exigem a realização de cirurgias radicais ou pelo menos a obtenção de margens amplas para alcançar-se margens limpas. Dado isso, o tamanho da excisão cirúrgica e o número de intervenções cirúrgicas são fatores de prognóstico muito importantes. Há maior recorrência local em casos de cirurgias conservativas do que em cirurgias radicais (Shaw *et al.*, 2009). As cirurgias radicais como a amputação de membros garantem uma maior segurança na obtenção de margens limpas quando em comparação com cirurgias radicais na zona

interescapular, onde é necessário a remoção dos processos espinhosos, e escapulectomia parcial (Hershey *et al.*, 2000).

No entanto, e apesar das recomendações para o tratamento de excelência dos sarcomas nos locais de inoculação envolverem a realização de cirurgias radicais, existem estudos que sustentam que estas cirurgias poderão potencializar a recorrência dos sarcomas. Já foi discutido que a inflamação local poderá ser o gatilho para o desenvolvimento dos sarcomas nos locais de inoculação, assim sendo alguns autores defendem que a realização de cirurgias com margens extensivas poderá criar uma maior inflamação local potenciando a recorrência destes tumores. Tendo em conta esta hipótese Cohen *et al.* (2001) descreve a realização de cirurgias conservativas de forma a diminuir a inflamação local, expondo, os pacientes, em seguida a um tratamento com radioterapia. Os seus resultados não mostram diferenças significativas no tempo de sobrevida destes animais comparados com os que realizaram cirurgias radicais. Mais estudos serão necessários para desenvolver esta hipótese. Pode-se é ter como certo que o tempo livre de doença é um indicativo da eficácia do tratamento cirúrgico. Sendo que quanto maior o número de cirurgias terapêuticas realizadas para tratar recorrências, menor é o tempo livre de doença (Hershey *et al.*, 2000).

Nos sarcomas de tecidos moles caninos a presença de margens histológicas limpas é considerado o principal fator de prognóstico (McSporran, 2009) assim como nos sarcomas de tecidos moles humanos (Coindre, 2006). As margens são definidas como qualquer região do material biopsado, adjacente ou em continuidade com o tecido que persiste *in vivo*. (Kamstock *et al.* 2011). No caso dos sarcomas associados aos locais de inoculação felinos, a avaliação das margens também são cruciais para a definição de um prognóstico. As margens podem ser classificadas como incompletas, quando existem células neoplásicas em continuidade com pelo menos uma margem cirúrgica em qualquer plano; Proximais quando a margem cirúrgica criada esta a menos de 3 mm das células tumorais, ou quando a margem criada não contém tecido saudável depois da pseudocapsula; Completas quando a distância entra a margem cirúrgica criada e as células neoplásicas é de pelo menos 3 mm (Dennis M., McSporran K., *et al.* 2011).

Kobayashi *et al.* (2002) e Cronin *et al.* (1998) consideram a presença de margens completas o único fator de prognóstico realmente significativo. Estudos de Giudice *et al.* (2010) mostram que 69% de tumores que foram removidos com margens incompletas recorreram, já no caso dos tumores cujas margens foram classificadas como completas apenas 19% recorreram.

O fato das margens classificadas como completas ainda apresentarem uma elevada percentagem de recorrência poderá dever-se ao fato das células tumorais se disseminarem de forma assimétrica e infiltrativa, o que dificulta uma avaliação precisa das margens. Outro fator que dificulta a atuação do patologista é a ausência de identificação das margens por parte dos cirurgiões. O tecido após ser fixado em formol pode encolher até 50% em alguns casos o que enfatiza a importância da identificação das margens, principalmente as suspeitas (Ehrhart, 2007). Por fim a ausência de protocolos específicos para a avaliação das margens cirúrgicas nestes casos é outro fator limitante para a criação de um prognóstico preciso apenas baseado neste parâmetro (Giudice *et al.*, 2010). As medidas utilizadas como guia para a determinação das margens são adaptadas da medicina humana que acabam por não ser adequadas devido a diferença de tamanho apresentada pelos nossos pacientes (Ehrhart, 2007).

Em medicina humana, o sistema de graduação é considerado dos principais fatores de prognóstico tanto quanto à possível recorrência como ao aparecimento de metástases. No caso dos sarcomas felinos associados a locais de inoculação a credibilidade do grau histológico, tem vindo a ser questionada (Giudice & Stefanello 2010). Alguns estudos como o realizado por Giudice *et al.* (2010) demonstram a existência de lapsos na correlação entre o grau histológico e a percentagem de recorrência. Assim como Rowland (2008) publicou uma carta ao editor onde questionava o fato de o estudo publicado por Romanelli *et al.* (2008) onde 72% dos seus sarcomas associados a injetáveis estavam classificados como grau I sendo que raramente estes sarcomas apresentam um baixo grau. Estas discrepâncias poderão dever-se a fatores como a dificuldade de obter um diagnóstico preciso dos sarcomas associados aos locais de inoculação. A sua classificação requer um extenso conhecimento da história médica do animal, já que parte do diagnóstico baseia-se em características clínicas como a história de injetáveis (Shaw *et al.*, 2009). O próprio número de injetáveis é um fator de risco, pois quanto maior o número de injetáveis administrado num local maior é a probabilidade de desenvolver a neoplasia (Martano *et al.*, 2010).

As informações clínicas deverão posteriormente ser associadas a aspetos histológicos específicos destes sarcomas. Como ambos os critérios nem sempre estão disponíveis, a diferenciação de sarcomas associados a locais de inoculação dos sarcomas felinos não associados a locais de inoculação poderá se perder. Sendo assim poderemos estar a avaliar quanto ao grau histológico tumores não associados aos locais de inoculação, que são de menor grau, como se fossem sarcomas de inoculação, levando ao aparecimento

errôneo de supostos sarcomas felinos associados aos locais de inoculação de baixo grau. Por isso o seu valor prognóstico nunca deverá ser tido em conta como uma entidade única.

O valor da radioterapia como fator de prognóstico é um conceito recente e ainda limitado. O número reduzido de locais aptos para a aplicação deste tratamento é um dos entraves. No entanto, alguns dos estudos existentes, defendem que a realização de radioterapia pré ou pós cirúrgica pode garantir uma maior sobrevida a gatos com sarcomas de inoculação (Bregazzi *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 2001; Cronin *et al.*, 1998; Mayer *et al.*, 2009).

Um crescente interesse tem surgido acerca do valor prognóstico da mutação do gene supressor de tumor, proteína 53 (p53), no desenvolvimento dos sarcomas felinos associados a locais de inoculação. O gene p53 codifica uma proteína que atua a nível da regulação do ciclo celular. Ele permite que perante uma agressão o ADN, repare os seus erros, antes de voltar a replicar. Quando há mutação deste gene, o ciclo celular continua a ocorrer, sem que ocorra a reparação, levando à proliferação de células aberrantes e potencializando possíveis transformações malignas (Hershey, Dubielzig, Padilla, & Helfand, 2005). Esta mutação, já descrita em Humanos, foi detetada em casos de sarcomas associados aos locais de inoculação (Hershey *et al.*, 2005; Mayr *et al.*, 2000; Nieto, Sanchez, Martinez, & Rollan, 2003) tendo sido encontrada em 81% dos casos avaliados por Hershey *et al.* (2005). Não só foi encontrado nas células com características tumorais mas como também em tecido saudável num raio de 5 centímetros de distância do tumor. Este achado é uma mais-valia para determinação de prognóstico e para a determinação da implementação de terapias adjuvantes caso essa mutação esteja presente nos tecidos remanescentes (Hershey *et al.*, 2005).

1.3 Objetivos

O objetivo desta dissertação é avaliar que fatores poderão ser considerados de prognóstico em gatos diagnosticados histologicamente com sarcomas associados aos locais de inoculação e comparar os resultados obtidos com os dados da literatura. Os fatores avaliados envolvem dados epidemiológicos dos animais, dados imagiológicos obtidos por tomografia computadorizada, assim como dados obtidos por histopatologia.

Os objetivos específicos são caracterizar epidemiologicamente os sarcoma de inoculação da nossa amostra; avaliar o impacto da tomografia computadorizada pré-cirúrgica na taxa de recidiva, e avaliar a taxa de sobrevida em animais operados.

Materiais e Métodos

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, onde se compara os dados obtidos de determinados parâmetros de uma amostra, com os dados existentes na literatura.

2.2 Local

Treze casos procedem do Hospital Veterinário do Porto (HVP), e treze casos correspondem a clínicas localizadas na zona de Lisboa, Amadora e Margem Sul.

2.3 Período de estudo

Foram selecionados casos desde o ano 2005 até ao ano 2011.

2.4 Seleção da amostra

Foram incluídos neste estudo felinos com um diagnóstico histológico de sarcomas associados aos locais de inoculação e que sofreram pelo menos uma intervenção cirúrgica podendo alguns deles apresentar estudo imagiológico.

2.5 Parâmetros avaliados

- ✓ Sexo.
- ✓ Raça.
- ✓ Idade.
- ✓ Localização do tumor.
- ✓ Histologia do tumor, onde foram agrupados segundo o índice mitótico de acordo com a literatura (Dennis *et al.*, 2011; E.J. Ehrhart, 2007; McSparran, 2009) : 0 a 9, de 10 a 19, ou superior a 19 figuras mitóticas por 10 campos de observação (obj 40x); Se havia presença ou ausência de tecido necrosado; Quanto as margens histológicas, foram classificadas como completas se tivessem pelo menos 3mm ou incompletas se tivessem menos.
- ✓ Dimensões dos tumores, onde foi retirada a medida no maior eixo possível.
- ✓ Sobrevida dos animais que realizaram TC.
- ✓ Número de recidivas.
- ✓ Sobrevida dos animais operados.
- ✓ Metastização.

2.6 Recolha de dados

Os dados obtidos resultam de uma pesquisa inicial nas listas de cirurgia do HVP, de 2005 até 2011 inclusive, em que foram explorados os termos: remoção de massa, remoção de nódulo, remoção de tumor, excisão de massa, excisão de nódulo, excisão de tumor.

Selecionou-se apenas os pacientes que correspondiam a felinos. Em seguida foi feito um estudo do histórico médico de cada paciente de forma a selecionar os casos que correspondiam realmente a sarcomas associados a locais de inoculação. De forma a realizar esse estudo recorreu-se a base de dados do programa de gestão QVET® e aos arquivos físicos de cada paciente existente no HVP. Os estudos histológicos obtidos foram realizados pelo *Inno Laboratório Veterinário* e pelo *Laboratório de Analisis Echevarne*. Aquando dos que apresentavam exames imagiológicos associados, mais especificamente tomografias computadorizadas, foi-nos possível recolher as imagens completas através da base de dados do programa eFilm™ *software* da *Merge Healthcare*, onde foram procurados os pacientes pelos respetivos nomes e código de registo criados no QVET®. Ainda de forma a poder obter mais dados, efetuou-se contacto telefónico diretamente com os proprietários de forma a poder confirmar frequência e número de vacinações, se ocorreram recidivas, e datas de falecimento. Juntou-se a estes casos os pacientes operados a sarcomas pela Dr.^a Lisa Mestrinho desde o ano de 2007 até 2011. Destes pacientes também foi feita uma recolha de dados clínicos, histopatológicos e imagiológicos. Os dados foram recolhidos da sua base de dados pessoal e selecionados de forma a ser compatível com as necessidades do estudo em questão.

Assim sendo foi-nos possível obter informações acerca da data de nascimento dos pacientes, idade em que surgiram os primeiros sinais clínicos, idade em que foi realizada a cirurgia, localização anatómica, doenças concomitantes, exames complementares realizados e data de falecimento quando aplicável. Os relatórios histopatológicos permitiram obter informações acerca das dimensões macroscópicas da peça enviada, tipo de tecido envolvido, índice mitótico, presença ou ausência de tecido necrosado, infiltrados inflamatórios e presença de margens limpas. Através dos registos tomográficos, pode-se obter informações acerca do tamanho da massa, dos tecidos envolvidos e do grau de infiltração.

Apesar dos nossos esforços não foi possível obter uma amostra homogénea, já que o histórico referente a vacinação e outros fármacos administrados via subcutânea, nem sempre estarem disponíveis, assim como informação acerca de cirurgias prévias por vezes também estarem omissas. Os dados imagiológicos não estão disponíveis para todos os animais já que nem todos os proprietários optaram pela realização dos mesmos. As informações obtidas através dos proprietários por vezes não estiveram ao nosso alcance, já que muitos deles não tinham conhecimento de certas questões e com outros não foi possível estabelecer contacto.

2.7 Processamento dos dados

Os dados obtidos foram tabelados em folha de cálculo através do programa *Microsoft Office Excel 2007*®. No qual cada animal foi identificado através de um código e onde foram registados os dados referentes as seguintes variáveis: idade atual, sexo, vacinação, leucemia felina, raiva, panleucopénia felina, herpesvírus e calicivírus felinos, com ou sem *clamídia* ou *Bordetella bronchiseptica*, quando foi detetado, idade aquando da cirurgia, localização, dimensões macroscópicas da peça submetida a histopatologia, dimensões obtidas por imagiologia, índice mitótico, presença de tecido necrosado, infiltrados linfocíticos, estado das margens, recidiva e estudo imagiológico por tomografia computadorizada. Sendo que na tabela cada linha irá representar um caso de sarcoma associado aos locais de inoculação e cada coluna a uma das variáveis anteriormente citadas. Posteriormente os dados foram inseridos no programa *SPSS Statistic v.17.0* onde as diferentes variáveis foram processadas.

2.8 Estudo estatístico

Realizou-se uma análise descritiva das diferentes variáveis, curvas de sobrevida através do método *Kaplan-Meier*, chi-quadrado (χ^2) como teste não paramétrico, assim como uma análise de frequência das diferentes variáveis. Os dados foram analisados com o *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.17.0*.

Resultados

3.1 Caracterização da amostra

Foram obtidos 26 gatos com história de sarcomas associados aos locais de inoculação.

3.1.1 Sexo dos animais

A amostra era constituída por quinze gatos do sexo feminino (58%) e doze do sexo masculino (42%) dos quais três são castrados. Acerca das fêmeas não nos foi possível diferenciar entre as ovariectomizadas ou inteiras.

3.1.2 Raça dos animais

Os animais estudados foram: dois siameses, um bosque da Noruega, um persa e os restantes eram europeus comuns.

3.1.3 Idade dos animais

As idades variavam de seis (3%) a vinte (3%) anos, sendo a média 10,54 anos e a mediana 10.

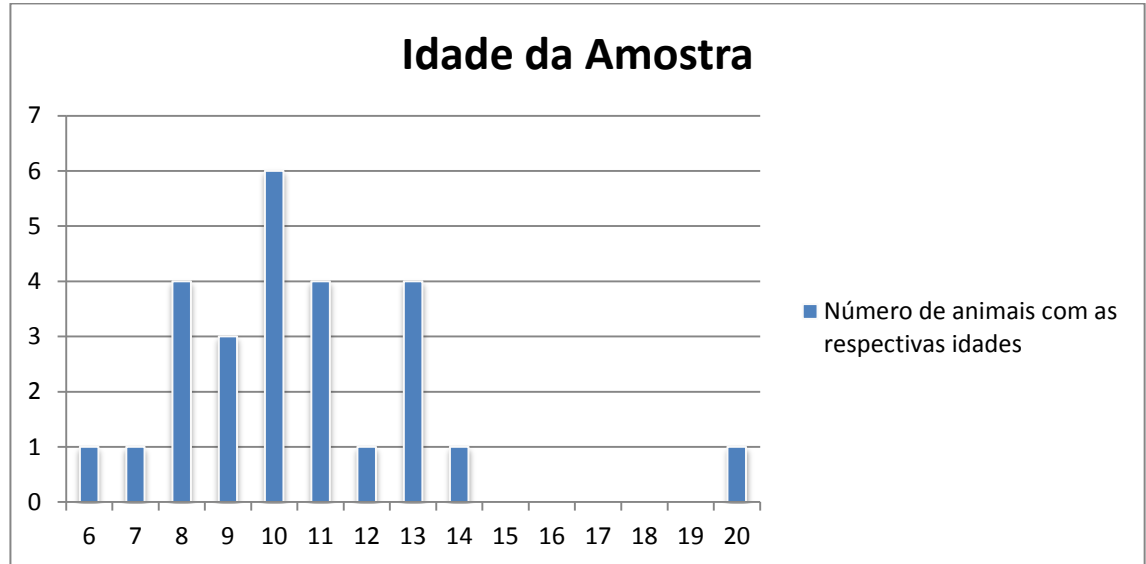


Figura 8 Gráfico com o número de animais consoante cada idade.

3.2 Localização dos tumores

Todos apresentavam massas com localização de possível associação com sarcomas de inoculação. 11 dos gatos (43%) apresentavam tumores na região interescapular, 7 (27%) na parede abdominal, 4 (15%) na escápula esquerda e 4 gatos (15%) com tumores no

flanco. Nenhum dos gatos envolvidos no estudo apresentava tumores nos membros ou a nível da escápula direita.

Tabela 2 Localizações mais frequentes dos casos estudados.

Localização	Número de Casos	Percentagem de Casos
Interescapular	11	43%
Parede Abdominal	7	27%
Flanco	4	15%
Escapula Esquerda	4	15%
Escapula Direita	-	-
Membros	-	-

3.3 Avaliação histológica

Apenas nos foi possível obter o estudo histológico completo de 14 dos 26 animais, sendo que os restantes apenas tinham nos seus registos o diagnóstico final sem os detalhes histológicos dos tumores.

3.3.1 Índice mitótico

Foi avaliado através de intervalos, em que 5 dos gatos (35%) apresentavam entre 0 e 9 figuras mitóticas, outros 5 (35%) entre 10 e 19 figuras mitóticas e 4 (30%) dos animais apresentaram mais de 19 figuras mitóticas.

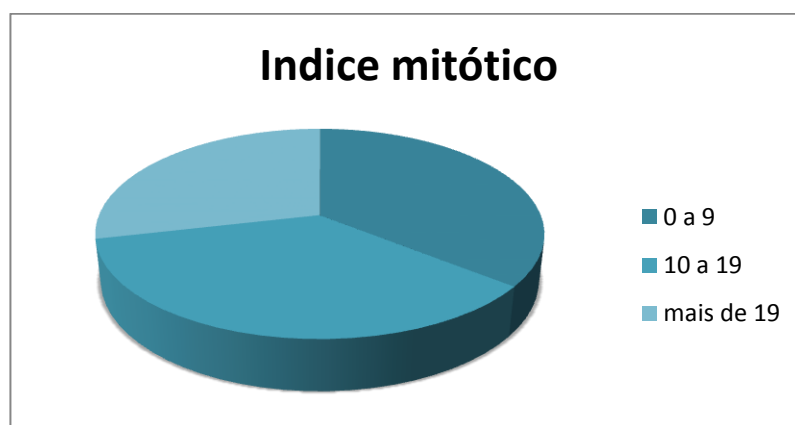


Figura 9 Distribuição dos casos segundo os intervalos de figuras mitóticas (n=14).

3.3.2 Necrose

Em todos os relatórios obtidos havia referência a presença de tecido necrosado, não sendo possível obter informação quantitativa acerca do mesmo.

3.3.3 Margens

Os gatos que apresentavam margens com uma distância superior a 3mm desde a margem criada cirurgicamente às células neoplásicas, foram qualificados com margens completas. Estes casos são representados por 96% da amostra (25 gatos) e obtiveram uma sobrevida média de 1500 dias. Os animais com margens incompletas, isto é, onde as células neoplásicas estão em continuidade com pelo menos uma margem cirúrgica em qualquer plano, representavam 4% da amostra (1 gato) e obteve uma sobrevida de 113 dias.

3.4 Dimensões dos tumores

Em relação ao tamanho apenas puderam ser avaliados 8 dos animais, sendo que a maior medida obtida foi de 6 cm, e a menor de 1,3 cm.

Tabela 3 Tempo de sobrevida em relação ao tamanho.

Medida no maior eixo (cm)	Tempo de sobrevida após cirurgia (dias)
1,3	433
3,4	1112
4,0	1120
4,0	1189
4,5	934
5	1100
6	489
6	927

3.5 Sobrevida dos animais que realizaram TC

Foi realizada avaliação imagiológica por tomografia computadorizada em 15 dos animais estudados (57%) obtendo uma sobrevida média de 932,56 dias (IC 95% 606,46-158,65). Já os animais que não realizaram TC (42% dos casos) apresentaram uma sobrevida média de 1066,44 dias (IC 95% 710,24-1422,64). Dois dos casos que realizaram tomografia computadorizada foi apenas após a ocorrência de recidiva tumoral para orientarmos uma segunda cirurgia.

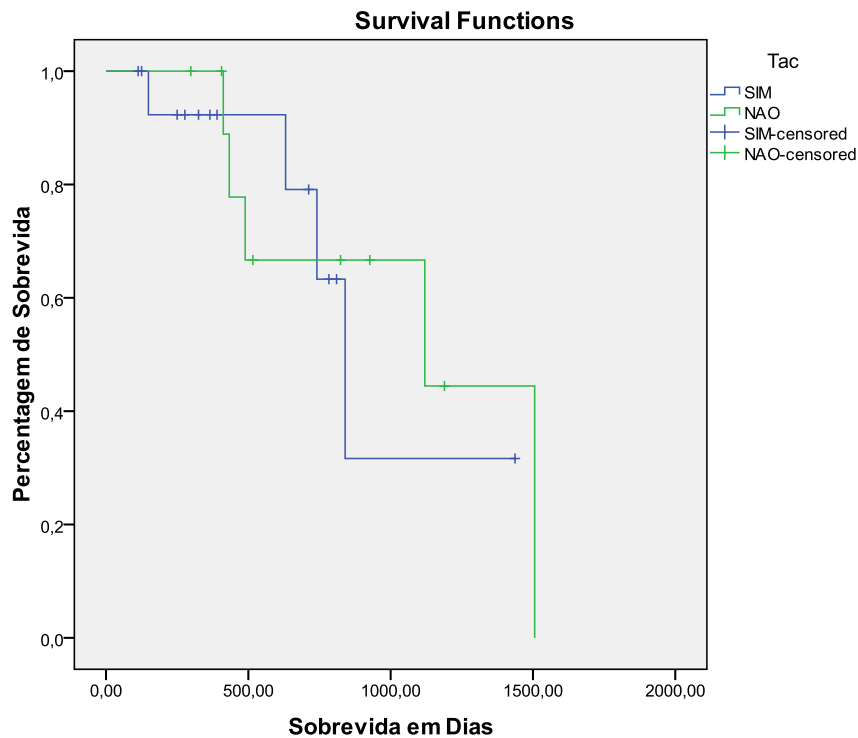


Figura 10 Curva Kaplan-Meier da sobrevida dos animais que realizaram TC em relação aos que não realizaram.

3.6 Recidivas

Do total dos gatos operados, apenas 4 recidivaram (15%). Dois dos casos apresentavam tumor com localização interescapular onde um deles apresentou margens sujas após a primeira cirurgia acabando por recidivar em 40 dias. O Segundo caso apesar do resultado histopatológico indicar margens limpas acabou por recidivar passado 18 meses. Um terceiro caso em que o tumor se encontrava na parede abdominal, apresentou recidiva ao fim de 32 meses. A última recidiva ocorreu em um tumor com localização axilar ao fim de 57 meses após a primeira cirurgia.

Tabela 4 Caracterização dos casos que recidivaram.

Animal	Localização	Margens	TC	Recidiva	2ª Cirurgia
A	Interescapular	Incompleta	Sim	Sim	Não
B	Axilar	Incompleta	Apenas para 2ª cirurgia	Sim	Sim
J	Parede Abdominal	Completa	Não	Sim	Sim
O	Interescapular	Completa	Apenas para 2ª cirurgia	Sim	Sim

3.7 Sobrevida dos animais operados

A Sobrevida mediana dos 26 gatos operados foi estimada em 1120 dias. Sendo a mais baixa apresentada neste estudo de 637,967 dias e a mais alta de 1602,033 dias. Dos 26 animais 9 faleceram durante o tempo estudado, sendo que nenhum deles faleceu por complicações associadas ao tratamento dos tumores ou a recidivas do mesmo.

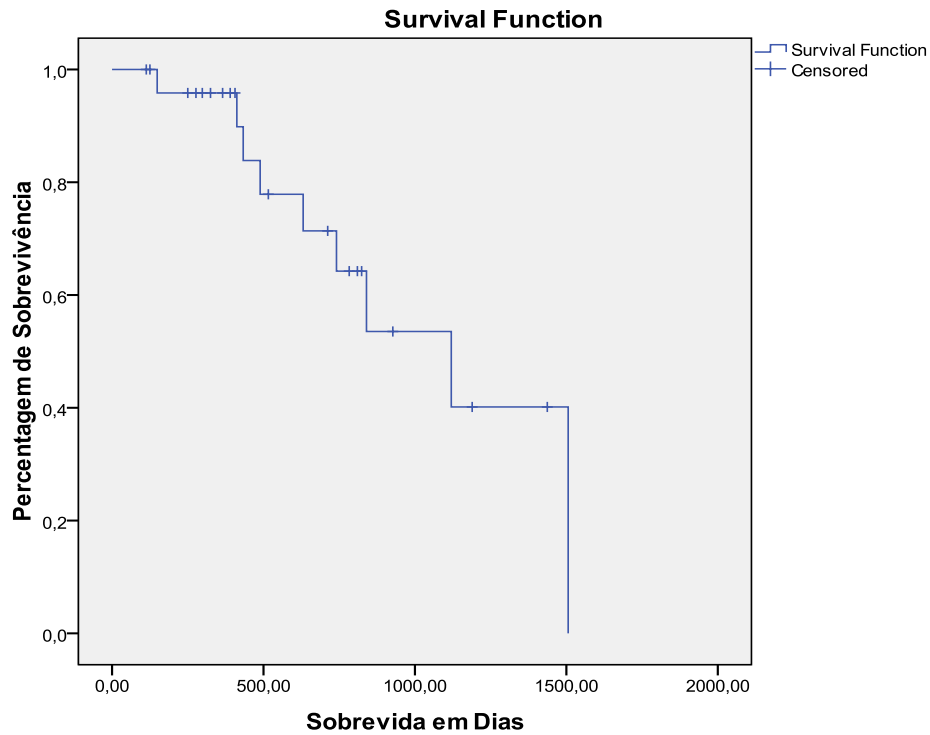


Figura 11 Curva Kaplan-Meier da sobrevida dos animais que foram operados.

3.8 Metastização

Nenhum dos casos estudados metastizou, sendo assim a nossa taxa de metastização de 0%.

Discussão

Ao longo deste estudo tentou-se avaliar diferentes fatores de prognóstico dos sarcomas associados aos locais de inoculação. Por ser um estudo retrospectivo, não foi possível controlar e padronizar a abordagem dos casos, o que levou a discrepâncias entre os fatores de prognóstico apresentados por cada um dos elementos. Sendo a nossa amostra baixa (n=26) e tendo em conta que nem todos apresentavam os fatores que pretendíamos avaliar, houve vários que não puderam ser processados, e alguns dos fatores processados não foram conclusivos.

Quanto aos resultados obtidos nenhum deles foi totalmente conclusivo. Apesar de neste estudo haver uma maior presença de fêmeas que de machos, a diferença existente não evidencia predisposição de sexo, o que é concordante com a bibliografia existente. A pré-disposição racial não foi possível avaliar neste estudo já que a maioria dos gatos assistidos nas clínicas em questão é de raça indeterminada, o que justifica a maior frequência nestes gatos. A idade média obtida foi de 10 anos o que também está em concordância com a literatura, na qual está descrito uma maior frequência em gatos adultos, sendo a idade média de 8 a 12 anos (Hershey *et al.*, 2000). Quanto ao fato de termos uma maior localização interescapular e uma menor frequência de tumores nos membros demonstra que ainda há alguma falta de esclarecimento e consciencialização clínica quanto aos locais de inoculação recomendados pela VAFSTF. Esta consciencialização é essencial para a aplicação de uma terapêutica adequada em casos de sarcomas, uma maior divulgação clínica do problema assim como da técnica profilática deverá ser posta em prática, pois a localização interescapular é das mais complicadas de resolver cirurgicamente com sucesso já que pode envolver procedimentos complexos como escapulectomia. Revelou-se um achado curioso o fato da escápula direita nunca estar afetada, sabemos que a amostra é muito baixa para chegar a algo concreto, mas pensamos poder estar associado ao fato da maioria das pessoas, incluindo os médicos veterinários serem destros. Esta hipótese necessitava de mais estudos de forma a ser comprovada. Quanto a existência de localizações mais aberrantes como a parede abdominal, a literatura defende que por vezes estes tumores podem ser encontrados em posições mais ventrais devido ao efeito da gravidade sobre os produtos inoculados (Gross, 2005).

A literatura afirma que estes sarcomas tendem a ter um elevado índice mitótico (Banerji, 2006). Nos 14 casos avaliados apenas 4 casos (30%) apresentavam um índice mitótico superior a 19, sendo os restantes 70% dos casos associados a índices mitóticos baixos e moderados. No estudo dos STS de Dennis *et al* (2011) reforça-se a ideia que a

avaliação do índice mitótico não deve substituir o estudo do grau, e que apenas este tem valor prognóstico. No nosso estudo não foi possível classificar os casos segundo o grau, esta classificação seria importante realizar para poder avaliar o seu real valor prognóstico. Uma questão importante durante a avaliação histopatológica é a dificuldade de diagnosticar estes sarcomas histologicamente. Uma das características inicialmente descrita nos primeiros estudos destes sarcomas é a presença de hidróxido de alumínio que era usado como adjuvante de algumas vacinas (Kass *et al.*, 2003) e de material estranho quando se falou de sarcomas associados a suturas e *microchip* (Martano *et al.*, 2010). Atualmente as vacinas já não são coadjuvadas por estes elementos daí não ser mais possível identificar estas inclusões de alumínio. Dos casos estudados tampouco nos foi relatada a presença de material estranho. Assim sendo a classificação histológica de sarcomas de inoculação *per se* torna-se um desafio para o histopatologista. Outra característica destes sarcomas é a presença de linfócitos periféricos mas estes não podem ser considerados um achado patognomónico já que também estão evidenciados em granulomas inflamatórios, outros tipos de reações inflamatórias, assim como em sarcomas de origem não vacinal (Liptak, 2007). A avaliação quantitativa do tecido necrosado também não foi possível. Esse estudo implica uma avaliação da peça original, e os relatórios histopatológicos obtidos apenas referiam a presença do mesmo mas nunca o quantificavam. Seria importante obter essa informação para poder determinar o grau do tumor.

O estudo das margens indica uma maior sobrevida dos animais que apresentaram margens limpas. Este resultado é questionável já que apenas um dos casos apresentaram margens sujas sendo os restantes considerados limpos. Desses animais que foram considerados com margens limpas três recidivaram. Apesar de Bregazzi *et al.* (2001) afirmar que o tamanho das margens é um fator importante na recidiva, alguns autores divergem dessa opinião, considerando que a presença de margens limpas não garante a ausência de recidiva (Romanelli *et al.* 2008), isto porque as margens nunca são avaliadas na sua totalidade podendo assim algumas células malignas não serem detetadas durante a avaliação histológica. Apesar disso, todos concordam que nos casos em que se confirma a presença de células cancerígenas a probabilidade de recidiva é muito maior. Ainda no que respeita a avaliação das margens, para que o processo possa ser feito de forma mais adequada, seria importante rever a forma como as amostras são apresentadas ao histopatologista. Uma correta identificação das margens através da tingção dos tecidos ou da aplicação de suturas associada a uma adequada fixação em um suporte de superfície lisa e estável permite uma classificação mais precisa, já que vão permitir uma orientação da amostra e uma menor contração das margens, que pode chegar a 30%. A identificação de margens de maior preocupação por parte do cirurgião também é importante já que assim o

histopatologista poderá avaliar essa área de forma mais ampla e precisa (Kamstock *et al.* 2011). A classificação e denominação das margens é outro fator que pode variar de patologista para patologista. As margens podem ser classificadas como uma variável contínua ou categórica. Neste trabalho, as margens foram processadas como uma variável categórica onde os animais foram classificados com margens completas, ou incompleta. Segundo os *guidelines* de Kamstock *et al.* (2011) sempre que possível as margens devem ser avaliadas como uma variável contínua onde termos como margem completa, limpa, incompleta, suja, adequada e próxima devem ser evitados e substituídos pela medida que vai entre a presença de células tumorais e a margem profunda, ou então os centímetros que foram avaliados. Apesar de os casos terem sido avaliados por diferentes patologistas que seguiam diferentes metodologias, o elevado número de casos com margens limpas, reforçam a importância deste tipo de cirurgia ser realizada por um cirurgião experiente nesta área.

No estudo de STS em cães apresentado por Dennis M. *et al.* (2011) o tamanho e o volume da massa são classificados como um potencial fator de prognóstico. Neste estudo não foi possível associar o tamanho macroscópico dos tumores a sobrevivência dos animais. Primeiramente o número de animais avaliados em relação a este parâmetro era muito baixo (n=8) e apenas foi tida em conta a medida no maior eixo revelada pelo estudo histopatológico. O indicado seria a realização da medição da massa pré-cirurgicamente e comparar com as medidas histológicas e imagiológicas. Nos sarcomas de tecidos moles caninos o tamanho macroscópico superior a 5 cm está associado a um mau prognóstico (Dennis M., McSporran K., *et al.* 2011). Nos sarcomas de tecidos moles felinos ainda não existe um consenso. Couto *et al.* (2002) considera o tamanho macroscópico como fator prognóstico, já Romanelli *et al.* (2008) não obteve os mesmos resultados no seu estudo, afirmando assim que o tamanho não influencia diretamente no prognóstico. Contudo consideramos que a medida imagiológica é a de mais-valia já que é a única que permite avaliar o tamanho da massa em profundidade e determinar os tecidos envolvidos e as margens necessárias.

Apesar das recomendações para a inoculação de fármacos serem que estas sejam efetuadas nas porções distais dos membros, a prática clínica continua a ter preferência pela administração dorsal dos mesmos. Isto poderá ocorrer devido a incapacidade da informação atingir todos os clínicos, ou mesmo pela dificuldade por vezes encontrada pelos médicos veterinários em manipular os pacientes de forma a expor os membros. Inerente a causa, o nosso estudo mostrou que continua a haver uma prevalência desta localização. A resolução cirúrgica nesses casos apresenta alguma complexidade já que várias estruturas interagem

entre si, levando a que o tumor não fique limitado apenas ao tecido subcutâneo, acabando por invadir musculatura, estruturas ósseas e cartilagueas. Esse envolvimento complexo cria um problema na determinação dos tecidos envolvidos e na abordagem mais adequada a ter. A realização de tomografias computadorizadas veio revolucionar este quadro, já que dão acesso a informação precisa acerca do tamanho do tumor e das estruturas envolvidas. Esta informação permite uma preparação cuidada da abordagem cirúrgica. Como já referenciamos alguns estudos defendem que as obtenções de margens cirúrgicas amplas e radicais tendem a estar associadas a um maior tempo de sobrevida (Hershey *et al.*, 2000). Recorrendo a tomografia podemos definir com precisão o que são margens amplas para cada caso e determinar logo a partida se a obtenção das mesmas é viável ou não. Apesar disso o nosso estudo revela um menor tempo de sobrevida nos casos em que foram realizadas tomografias computadorizadas. Isto poderá dever-se a várias limitantes, primeiro de tudo apenas os tumores de maiores dimensões, mais aderentes, de maior complexidade e que eram recidivantes é que foram submetidos à tomografia computadorizada. Esses tumores tendem a ser mais complicados de remover com as margens adequadas, alguns para se obter margens limpas seria necessário remover o corpo vertebral o que não é viável optando-se assim pela cirurgia paliativa da massa ou então com margens inferiores. Outro fator que diminuiu o tempo de sobrevida dos animais com tomografia é a idade. A média dos nossos pacientes é de 10 anos de idade, a maioria dos animais a que se realizou o TC tinham mais de 10 anos e acabaram por falecer mais cedo, tanto por causas naturais como por doenças concomitantes. Outro fator que pode condicionar esta diferença na sobrevida é a experiência do cirurgião e a forma como este interpreta o TC. Os cirurgiões mais experientes tendem a conseguir com mais facilidade obter as margens indicadas pelo TC. Hershey *et al.* (2000) refere uma recorrência em menos de 66 dias quando a cirurgia não é realizada por um cirurgião certificado. Apesar dos resultados inconclusivos, consideramos o TC como uma boa ferramenta de prognóstico, pois permite determinar se a obtenção de margens amplas é possível ou não, mas devemos ter sempre em conta que está influenciado e dependente de outros fatores externos já aqui referenciados.

Quanto a avaliação das recidivas apenas 15,38% dos casos recidivaram. Segundo Hendrick *et al.* (1994) mais de 60% recidivam, esta alta incidência poderá estar relacionada com a dificuldade de obter margens adequadas. Dos 4 casos que recidivaram dois apresentavam margens incompletas e 75% não tinham feito estudo imagiológico. Estes dados vêm a reforçar a importância da obtenção de margens adequadas e da realização do estudo imagiológico prévio de forma a orientar a abordagem cirúrgica. Tendo em conta o tamanho da amostra (n=4) não podemos considerar este resultado significativo.

Segundo a literatura a sobrevida dos animais que não são operados é inferior a um ano. Dos animais que são operados o tempo médio livre de doença é de 576 dias (Hershey, Sorenmo, Hendrick, Shofer, & Vail, 2000) e com cirurgia associada a radioterapia a sobrevida varia entre 600 e 730 dias. No nosso estudo foi obtida uma sobrevida média de 1120 dias, esta discrepância dos tempos referidos na literatura poderá estar influenciada pela baixa amostra do nosso estudo e pela variação das idades em que estes casos se apresentam. Apesar de não serem estatisticamente significativos, os resultados mostram uma elevada taxa de sucesso apenas com o tratamento cirúrgico destes sarcomas, defendendo assim que o tratamento cirúrgico é uma excelente opção para estes casos. Um estudo comparativo da sobrevida de animais tratados apenas com cirurgia e com cirurgia associada a radioterapia seria interessante, mas tendo em conta que atualmente o tratamento radioterápico em medicina veterinária não está disponível em Portugal o estudo não é viável.

Segundo a bibliografia 20% dos casos metastizam (Liptak, 2007), dos casos estudados nenhum deles metastizou. É no entanto difícil extrapolar uma justificação para esse fato com base numa amostra reduzida como esta. Um estudo prospetivo com uma amostra maior seria o indicado para que se possa comprovar se a taxa de metastização destes tumores é realmente mais baixa do que a descrita na literatura.

Conclusão

Apesar dos resultados obtidos, não nos é possível concluir quais os fatores estudados que realmente podem ser indicadores de prognóstico.

Sabemos que a vacinação é uma ferramenta indispensável, e assim sendo é necessária uma maior consciencialização dos médicos veterinários em relação aos locais de inoculação, já que ainda há uma frequência significativa da administração dos injetáveis na zona interescapular. A adaptação de um sistema de graduação próprio para medicina veterinária também é um objetivo a atingir, e se possível específico para espécie-alvo. Atualmente os sistemas usados são adaptados de medicina humana, e já foi demonstrado que os tumores não se comportam de forma igual entre as diferentes espécies. Ao longo do estudo bibliográfico também se verificou uma discrepância entre os fatores considerados prognóstico para os diferentes autores, a obtenção de um estudo mais controlado e com uma amostra significativa seria importante para podermos criar protocolos de prognóstico direcionados aos sarcomas de inoculação. A consciencialização da importância do estudo prévio à cirurgia também é de salientar-se, conhecer o tumor é o primeiro passo para o sucesso. Assim sendo a realização de exames complementares histológicos e imagiológicos devem, na opinião do autor, ser a base para a abordagem destes casos, junto com o tratamento cirúrgico, permitem obter maiores tempos livres de doença.

Bibliografia

- Aiken, S. W. (2003). Principles of surgery for the cancer patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 75-81.
- Argyle, D. J., Khanna, C. (2007). Tumor Biology and Metastasis. *Small Animal Clinical Oncology*. S. J. Withrow. Missouri, Saunders.
- AVMA Task Force. (1999). Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force Guidelines Diagnosis and Management of Suspected Sarcomas. Retrieved 1 de Abril, 2011, from <http://www.avma.org/vafstf/tfguidelines99.asp>
- Berg, J. (2003). Surgical Therapy. In C. Kuntz (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3 ed., Vol. 2, pp. 2324-2328). Philadelphia: Saunders.
- Biller, B. J., Dow, S. (2007). Immunotherapy of Cancer. In S. J. Withrow (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 211-235). Missouri: Saunders.
- Bregazzi, V. S., LaRue, S. M., McNiel, E., Macy, D. W., Dernell, W. S., Powers, B. E., et al. (2001). Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 218(4), 547-550.
- Canapp, S. O., Jr., Mann, F. A., Henry, C. J., & Lattimer, J. C. (2001). The use of a latissimus dorsi muscle flap for scapular reconstruction in a cat following fibrosarcoma excision. *J Am Anim Hosp Assoc*, 37(3), 283-289.
- Cohen, M., Wright, J. C., Brawner, W. R., Smith, A. N., Henderson, R., & Behrend, E. N. (2001). Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 219(11), 1582-1589.
- Coindre, J. M. (2006). Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*, 130(10), 1448-1453.
- Couto, S. S., Griffey, S. M., Duarte, P. C., & Madewell, B. R. (2002). Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet Pathol*, 39(1), 33-41.
- Cronin, K., Page, R. L., Spodnick, G., Dodge, R., Hardie, E. N., Price, G. S., et al. (1998). Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound*, 39(1), 51-56.

- Cullen, J. M., Page, R., Misdorp, W. (2002). An Overview of Cancer Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Tumors in Domestic Animals*. D. J. Meuten. Iowa, Blackwell: 19-20.
- Davidson, E. B., Gregory, C. R., & Kass, P. H. (1997). Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg*, 26(4), 265-269.
- Davis, K. M., Hardie, E. M., Lascelles, B. D., & Hansen, B. (2007). Feline fibrosarcoma: perioperative management. *Compend Contin Educ Vet*, 29(12), 712-714, 716-720, 722-719 passim.
- De Man, M. M., & Ducatelle, R. V. (2007). Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *J Feline Med Surg*, 9(5), 432-434.
- Dennis, M. M., McSporran, K. D., Bacon, N. J., Schulman, F. Y., Foster, R. A., & Powers, B. E. (2011). Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Pathol*, 48(1), 73-84.
- Dernell, W. S. and S. J. Withrow (1998). Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin Tech Small Anim Pract* 13(1): 17-21.
- Dillon, C. J., Mauldin, G. N., & Baer, K. E. (2005). Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 227(12), 1955-1957.
- Doddy, F. D., Glickman, L. T., Glickman, N. W., & Janovitz, E. B. (1996). Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol*, 114(2), 165-174.
- Dupre, G. (2007). *Success in Oncological Surgery*. Paper presented at the The 33rd Congress of the World Small Animal Veterinary Association, Dublin.
- E.J. Ehrhart, B. E. P. (2007). The Pathology of Neoplasia. In *Tumor Biology and Metastasis* (pp. 59). Missouri: Saunders El Sevier.
- Ehrhart, E. J., Powers, B.E. (2007). The Pathology of Neoplasia. In S. J. Withrow (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 54). Missouri: Saunders.

- Elmslie, R. E., Glawe, P., & Dow, S. W. (2008). Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Vet Intern Med*, 22(6), 1373-1379.
- Fan, T. M., B. E. Kitchell, et al. (2002). Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessment of a practical dosing regimen. *J Am Anim Hosp Assoc* 38(4): 357-363.
- Gross, T., L., Ihrke, P., J., Walder, E., J., Affolter, V.,K. (2005). Fibrous tumors. *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*, Blackwell Science Ltd: 729.
- Giudice, C., Stefanello, D., Sala, M., Cantatore, M., Russo, F., Romussi, S., et al. (2010). Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Vet J*, 186(1), 84-88.
- Gobar, G. M., & Kass, P. H. (2002). World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 220(10), 1477-1482.
- Hahn, K. A., Endicott, M. M., King, G. K., & Harris-King, F. D. (2007). Evaluation of radiotherapy alone or in combination with doxorubicin chemotherapy for the treatment of cats with incompletely excised soft tissue sarcomas: 71 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc*, 231(5), 742-745.
- Hansen, A. E., A. T. Kristensen, et al. (2011). Hypoxia-inducible factors--regulation, role and comparative aspects in tumourigenesis. *Vet Comp Oncol* 9(1): 16-37.
- Hedlund, C. S. (2007). Skin Tension and Elasticity. In Elsavier (Ed.), *Small Animal Surgery* (pp. 192-194). Missouri, USA: Mosby.
- Hendrick, M. J. (2002). MESENCHYMAL TUMORS. In D. Meuten, *Tumors in Domestic Animals* (pp. 84-85). Iowa: Blackwell.
- Hendrick, M. J., F. S. Shofer, et al. (1994). Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 205(10): 1425-1429.
- Hendrick, M. J., & Brooks, J. J. (1994). Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet Pathol*, 31(1), 126-129.

- Hershey, A. E., Dubielzig, R. R., Padilla, M. L., & Helfand, S. C. (2005). Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Vet Pathol*, 42(6), 805-811.
- Hershey, A. E., Sorenmo, K. U., Hendrick, M. J., Shofer, F. S., & Vail, D. M. (2000). Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 216(1), 58-61.
- Hottinger, H. (2006). *Principles of Surgical Oncology*. Paper presented at the Western Veterinary Conference, Houston, TX, USA.
- Jourdier, T. M., Moste, C., Bonnet, M. C., Delisle, F., Tafani, J. P., Devauchelle, P., et al. (2003). Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Ther*, 10(26), 2126-2132.
- Kamstock, D. A., Ehrhart, E. J., Getzy, D. M., Bacon, N. J., Rassnick, K. M., Moroff, S. D., et al. (2011). Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Vet Pathol*, 48(1), 19-31.
- Kass, P. H., Barnes, W. G., Jr., et al. (1993). Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 203(3): 396-405.
- Kass, P. H., Spangler, W. L., Hendrick, M. J., McGill, L. D., Esplin, D. G., Lester, S., et al. (2003). Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 223(9), 1283-1292.
- King, A. T., & Primrose, J. N. (2003). Principles of cancer treatment by surgery. 21(11), 284-288.
- Kirpensteijn, J. (2004). *Principles of Surgical Oncology*. Paper presented at the World Small Animal Veterinary Association Congress, Rhodes, Greece.
- Kirpensteijn, J. (2006). *Sarcomas of Soft Tissues*. Paper presented at the World Small Animal Veterinary Association Prague.
- Kobayashi, T., Hauck, M.L., et al. (2002). Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 43(5): 473-479.

- Kraft, W. and D. Danckert (1997). Development of the age structure of a cat population compared with the dog. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 25(6): 678-683.
- Kuntz, C. A., Dernell, W. S., Powers, B. E., Devitt, C., Straw, R. C., & Withrow, S. J. (1997). Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 211(9), 1147-1151.
- LaRue, S. M., Gillette E.L. (2007). Radiation Therapy. In S. J. Withrow (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 193-210). Missouri, USA: Saunders.
- Lascelles, B. D., M. H. Court, et al. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 34(4): 228-250.
- Lidbetter, D. A., Williams, F. A., Jr., Krahwinkel, D. J., & Adams, W. H. (2002). Radical lateral body-wall resection for fibrosarcoma with reconstruction using polypropylene mesh and a caudal superficial epigastric axial pattern flap: a prospective clinical study of the technique and results in 6 cats. *Vet Surg*, 31(1), 57-64.
- Liptak J.M., F. L. J. (2007). Soft Tissue Sarcomas. In S. J. Withrow (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 425-454). Missouri: Saunders.
- Madewell, B. R., Gieger, T. L., Pesavento, P. A., & Kent, M. S. (2004). Vaccine site-associated sarcoma and malignant lymphoma in cats: a report of six cases (1997-2002). *J Am Anim Hosp Assoc*, 40(1), 47-50.
- Manuila, A., Lewalle, P., Nicoulin, M., (Ed.) (2004) Dicionário Médico. Lisboa.
- Martano, M., E. Morello, et al. (2005). Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Vet J* 170(1): 84-90.
- Martano, M., Morello, E., & Buracco, P. (2010). Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. *Vet J*.
- Mayer, M. N., Treuil, P. L., & LaRue, S. M. (2009). Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound*, 50(6), 669-672.
- Mayr, B., Blauensteiner, J., Edlinger, A., Reifinger, M., Alton, K., Schaffner, G., et al. (2000). Presence of p53 mutations in feline neoplasms. *Res Vet Sci*, 68(1), 63-70.
- McSporran, K. D. (2009). Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Vet Pathol*, 46(5), 928-933.

- Miner, T. J., Jaques, D. P., Karpeh, M. S., & Brennan, M. F. (2004). Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer. *J Am Coll Surg*, 198(6), 1013-1021.
- Morrison, W. B., & Starr, R. M. (2001). Vaccine-associated feline sarcomas. *J Am Vet Med Assoc*, 218(5), 697-702.
- Nieto, A., Sanchez, M. A., Martinez, E., & Rollan, E. (2003). Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor-alpha in feline vaccine-associated sarcomas. *Vet Pathol*, 40(6), 651-658.
- Ogilvie, G. K. (1998). Chemotherapy and the surgery patient: principles and recent advances. *Clin Tech Small Anim Pract*, 13(1), 22-32.
- Okada, M., Kitagawa, M., Nagasawa, A., Itou, T., Kanayama, K., & Sakai, T. (2009). Magnetic resonance imaging and computed tomography findings of vertebral osteosarcoma in a cat. *J Vet Med Sci*, 71(4), 513-517.
- Parara, S. M., A. Manios, et al. (2011). Significant Differences in Skin Irritation by Common Suture Materials Assessed by a Comparative Computerized Objective Method. *Plastic and Reconstructive Surgery* 127(3): 1191-1198.
- Rassnick, K. M. (2006). *Feline Vaccine-Associated Sarcoma: The Problem Is Not Over Yet*. Paper presented at the American College of Veterinary Internal Medicine, Ithaca, Estados Unidos da América.
- Sandhu, G. S., Solorio, L., Broome, A.-M., Salem, N., Kolthammer, J., Shah, T., et al. (2009). Whole animal imaging. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2(4), 398-421.
- Shaw, S. C., Kent, M. S., Gordon, I. K., Collins, C. J., Greasby, T. A., Beckett, L. A., et al. (2009). Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 234(3), 376-380.
- Straw, R. C., Withrow, S. J., & Powers, B. E. (1992). Partial or total hemipelvectomy in the management of sarcomas in nine dogs and two cats. *Vet Surg*, 21(3), 183-188.
- Szentimrey, D. (1998). Principles of reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin Tech Small Anim Pract*, 13(1), 70-76.

- Thrall, D. E. (2002). Biologic Principles of Radiation Therapy. In C. j. Roantree (Ed.), *Cancer in Dogs and Cats Medical and Surgical Management* (second ed., pp. 375-380). Jackson.
- Thrall, M. A. (2007). Diagnostic Citology in Clinical Oncology. In S. J. Withrow (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 124-126). Missouri: Saunders.
- Trout, N. J. (2003). Principles of Plastic and Reconstructive Surgery. In M. M. Pavletic (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3 ed., Vol. 1, pp. 274-292). Philadelphia: Saunders.
- Vail, D. M., Withrow S. J., (2007). Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In S. J. Withrow (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 375-401). Missouri: Saunders.
- Williams, L. E., N. Banerji, et al. (2001). Establishment of two vaccine-associated feline sarcoma cell lines and determination of in vitro chemosensitivity to doxorubicin and mitoxantrone. *Am J Vet Res* 62(9): 1354-1357.
- Withrow, S. J. (2007). Surgical Oncology. In S. Elsevier (Ed.), *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 157-162). Missouri.
- Wouk, F. (2009). *Principles of Surgical Oncology in Dogs and Cats*. Paper presented at the World Small Animal Veterinary Association World Congress, São Paulo.