



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS AO
FIBROSSARCOMA NO GATO – ESTUDO RETROSPETIVO

RÚBEN MIGUEL DE SOUSA DINIS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da
Silva

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADORA

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2017

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS AO
FIBROSSARCOMA NO GATO – ESTUDO RETROSPETIVO

RÚBEN MIGUEL DE SOUSA DINIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da
Silva

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADORA

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2017

LISBOA

Agradecimentos

Os meus agradecimentos não se esgotam nas poucas palavras que escrevo aqui pois serão sempre insuficientes para descrever e reconhecer todo o apoio que recebi.

Queria começar por agradecer a todos os meus amigos que me apoiaram neste repto. Em especial ao Sr. Luís Ruivo, à Tia Chambel, à Lara Oswald, ao Jeroen “PaellaMan”, ao Sr. Miguel Veiga, ao Sr. Tiago Amaral, ao Sr. Afonso Canguero, ao Sr. Rui Felizardo, à minha madrinha Faips, à Andrea Pires, à Mariana Borges e à Sandrine, a todos um muito obrigado!

Quero agradecer aos meus colegas estagiários, começando pela senioridade, que me mostraram o caminho a seguir durante o estágio e se tornaram amigos fora deste, quero agradecer à Catarina Duarte “estagiária sénior número 1”, à Lara Baptista e ao Gonçalo “Espírito Santo”. Muito obrigado Ricardo Dias e Susana Silva pela companhia, amizade e toda a ajuda que me deram, vocês transformaram o estágio em dois dias!

Quero agradecer a todos com quem me cruzei no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, aos médicos veterinários fantásticos e fantásticas, aos enfermeiros e enfermeiras estupendos e a todos na receção. Quero agradecer à minha orientadora Doutora Lisa Mestrinho pela paciência que teve e pelo apoio e orientação que me deu. Quero agradecer ao meu co-orientador Dr. Gonçalo Vicente pela sua orientação tanto na escrita da dissertação como no dia-a-dia ao longo do estágio. Em especial quero agradecer ao Dr. Ricardo Marques, pela confiança que proporcionou, pelas consultas que ficaram na memória e por ter sido um exemplo de boa disposição e profissionalismo, um muito obrigado, foi um privilégio!

Quero também agradecer a todos os colegas da grande Residência Luís de Camões pelo convívio, pela diversão e, em inúmeras ocasiões nestes últimos tempos, por cederem teto e abrigo ao mendigo!

Obrigado a todos.

AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS AO FIBROSSARCOMA NO GATO – ESTUDO RETROSPETIVO

Resumo

Os fibrossarcomas são neoplasias mesenquimatosas que ocorrem sobretudo na pele e tecido subcutâneo, sendo comuns na espécie felina. A excisão cirúrgica agressiva com amplas margens é o tratamento de eleição que pode ser associado a radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia adjuvantes ou neoadjuvantes. Devido às características invasivas destes tumores, o prognóstico é reservado em relação ao controle local, no entanto mesmo perante múltiplas recidivas a sobrevivência tende a ser prolongada. Torna-se por isso imperativo avaliar variáveis que possam ajudar o clínico e o dono a prever o sucesso terapêutico ou o curso da doença, e determinar que tratamentos complementares possam beneficiar o animal.

O presente estudo retrospectivo teve como objetivo a avaliação de fatores de prognóstico, em 38 casos clínicos submetidos a cirurgia associado ou não a tratamento quimioterápico.

A idade mediana foi de 10,3 anos, não houve predisposição de género, os gatos eram maioritariamente de raça Europeu Comum e a localização anatómica mais frequente foi a interescapular (32,4%). A recidiva ocorreu em 31,6% dos casos e a metastização em 7,9%. A mediana do intervalo livre de doença não foi atingida e a mediana do tempo de sobrevida foi de 761 dias.

Não foi identificada uma associação entre o intervalo livre de doença e as variáveis: idade no momento do diagnóstico, género, localização tumoral, avaliação pré-cirúrgica com tomografia computadorizada, ocorrência de deiscência de sutura cirúrgica, realização de quimioterapia e estatuto das margens histológicas. O estadiamento clínico foi o único fator de prognóstico identificado com influência no intervalo livre de doença. Os casos com tumores de menores dimensões (menores ou iguais a 5 cm; T1 e T2) apresentaram intervalos livres de doença mais longos que casos com tumores de maiores dimensões (maiores que 5 cm; T3).

Os resultados obtidos sugerem que o tamanho tumoral está associado ao intervalo livre de doença, no entanto, outros estudos, com amostras e acompanhamento maiores, são necessários para apoiar estes resultados.

Palavras-chave: Fibrossarcoma felino, Prognóstico, Intervalo livre de doença, Análise estatística.

EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH FIBROSSARCOMA IN CAT - RETROSPECTIVE STUDY

Abstract

Fibrosarcomas are mesenchymal neoplasms occurring mainly in the skin and subcutaneous tissue, being common in the feline species. Aggressive surgical excision with wide margins is the treatment of choice that may be associated with adjuvant or neoadjuvant radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy. Due to the invasive characteristics of these tumors, the prognosis is reserved in relation to the local control, however even in the case of multiple relapses the survival tends to be long. It is therefore imperative to evaluate variables that may help the clinician and the owner to predict the therapeutic success or course of the disease and determine which complementary treatments may benefit the animal.

The present retrospective study had as objective the evaluation of prognostic factors, in 38 clinical cases submitted to surgery associated or not to chemotherapeutic treatment.

The median age was 10.3 years, there was no gender predisposition, the cats were mostly of European Common breed and the most frequent anatomic location was the interscapular (32.4%). Recurrence occurred in 31.6% of cases and metastasis in 7.9%. The median disease free interval was not reached and the median survival time was 761 days.

No association was identified between the disease free interval and the variables: age at diagnosis, gender, tumor location, pre-surgical evaluation with computed tomography, surgical suture dehiscence, use of chemotherapy and histological margins status. Clinical staging was the only prognostic factor identified with influence on the disease free interval. Cases with smaller tumors (less than or equal to 5 cm, T1 and T2) had longer disease-free intervals than cases with larger tumors (greater than 5 cm, T3).

The results suggest that tumor size is associated with the disease free interval, however, other studies, with larger samples and follow-up, are necessary to back up these results.

Key words: Feline fibrosarcoma, Prognosis, Disease free interval, Statistical analysis.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice Geral.....	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de Abreviaturas e Siglas	x
I. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR.....	1
II. FIBROSSARCOMA NO GATO	4
1. Introdução	4
1.1. Sarcomas de tecidos moles.....	4
1.2. Fibrossarcoma felino.....	5
2. Fatores de risco e causais	5
2.1. Fatores intrínsecos.....	6
2.2. Fatores extrínsecos	6
2.2.1. Biológicos.....	6
2.2.1.1. Vírus	6
2.2.1.2. Parasitas	7
2.2.2. Físicos.....	7
2.2.2.1. Agentes inoculados	7
2.2.2.2. Traumatismo físico.....	8
2.2.2.3. Radiação	9
3. Apresentação clínica.....	9
3.1. Fibrossarcoma dos tecidos moles	9
3.1.1. Fibrossarcoma em local de injeção	9
3.1.2. Fibrossarcoma viral.....	10
3.1.3. Fibrossarcoma nem viral nem em local injeção (espontâneo).....	10
3.1.4. Fibrossarcoma por corpo estranho	11
3.1.5. Fibrossarcoma ocular e extraocular	11
3.1.6. Fibrossarcoma oral.....	12
3.1.7. Fibrossarcoma nasal.....	12
3.1.8. Fibrossarcoma gástrico ou intestinal	13
3.1.9. Fibrossarcoma no ouvido médio	13
3.1.10. Fibrossarcoma na bexiga e uretra.....	13
3.2. Fibrossarcoma do esqueleto	13

4. Diagnóstico	14
4.1. Clínico	14
4.2. Microscópico	15
4.2.1. Citologia	15
4.2.2. Biópsia	15
4.2.2.1. Grau histológico de malignidade	16
4.3. Imagiologia e estadiamento	18
5. Tratamento	19
5.1. Abordagem cirúrgica	19
5.2. Abordagem médica	21
5.2.1. Radioterapia	21
5.2.2. Quimioterapia	22
5.2.3. Imunoterapia	26
6. Prognóstico	27
III. AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS AO FIBROSSARCOMA NO GATO – ESTUDO RETROSPETIVO	36
1. Objetivos	36
2. Materiais e métodos	36
2.1. Desenho do estudo	36
2.1.1. Critérios de inclusão	36
2.1.2. Critérios de exclusão	36
2.2. Recolha de dados	37
2.2.1. Variáveis	37
2.2.1.1. Idade no diagnóstico	37
2.2.1.2. Localização tumoral	37
2.2.1.3. Dimensão tumoral	38
2.2.1.4. Estadiamento clínico	38
2.2.1.5. Tomografia computadorizada	38
2.2.1.6. Deiscência da sutura cirúrgica	38
2.2.1.7. Quimioterapia	38
2.2.1.8. Margens histológicas	39
2.2.1.9. Recidiva e metastização	39
2.2.2. Variáveis de sobrevivência	39
2.2.2.1. Intervalo livre de doença e tempo de sobrevida	39
2.3. Processamento dos dados	39
2.4. Análise estatística	40
3. Resultados	42
3.1. Caracterização da amostra	42

3.1.1. Idade, gênero e raça	42
3.1.2. Histórico	42
3.1.3. Localização e dimensão dos tumores	42
3.1.4. Estadiamento clínico	43
3.1.5. Tomografia computadorizada	43
3.1.6. Deiscência da sutura cirúrgica	43
3.1.7. Tratamento	43
3.1.8. Variáveis histológicas	43
3.1.9. Margens histológicas	43
3.1.10. Recidiva e metastização	44
3.1.11. Eutanásia e morte	44
3.2. Análise de fatores associados ao intervalo livre de doença.....	45
3.2.1. Intervalo livre de doença da amostra	45
3.2.2. Intervalo livre de doença dos animais em estudo por grupo de idade no momento de diagnóstico.....	45
3.2.3. Intervalo livre de doença dos animais em estudo por gênero.....	46
3.2.3.1. Fêmea <i>versus</i> Macho	46
3.2.3.2. Castrado (a) <i>versus</i> Inteiro (a).....	47
3.2.4. Intervalo livre de doença por localização tumoral	48
3.2.5. Intervalo livre de doença dos casos em estudo de acordo com o estadiamento clínico	50
3.2.6. Intervalo livre de doença dos casos em estudo de acordo com realização de tomografia computadorizada no estadiamento pré-cirúrgico.....	52
3.2.7. Intervalo livre de doença dos casos em estudo segundo a ocorrência de deiscência da sutura cirúrgica	53
3.2.8. Intervalo livre de doença dos casos em estudo submetidos e não submetidos a quimioterapia.....	55
3.2.9. Intervalo livre de doença de acordo com as margens histológicas.....	56
3.3. Análise do tempo de sobrevida da amostra	58
3.3.1. Tempo de sobrevida dos animais em estudo por ocorrência <i>vs</i> ausência de recidiva.....	59
4. Discussão.....	61
5. Conclusão	68
IV. Bibliografia.....	69
V. Anexos.....	80

Índice de Figuras

Figura 1 – Curva Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 38 casos de fibrossarcoma (mediana não alcançada).	45
Figura 2 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 16 gatos com idade menor que 10,3 anos (mediana não alcançada) e 17 gatos com idade maior ou igual a 10,3 anos (mediana não alcançada).....	46
Figura 3 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 15 fêmeas (mediana de 426 dias) e 18 machos (mediana não alcançada).	47
Figura 4 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 22 animais castrados (mediana de 426 dias) e 11 animais inteiros (mediana não alcançada).	48
Figura 5 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 37 casos de fibrossarcoma consoante as diferentes localizações.	50
Figura 6 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 7 casos classificados como T1 (mediana não alcançada), 12 casos classificados como T2 (mediana não alcançada) e 4 casos classificados como T3 (mediana de 209 dias).	51
Figura 7 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 22 casos que não realizaram TC (mediana não alcançada) e 16 casos que realizaram (mediana não alcançada).....	53
Figura 8 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 32 casos nos quais não ocorreu deiscência de sutura cirúrgica (mediana não alcançada) e 6 casos nos quais ocorreu deiscência de sutura cirúrgica (mediana de 426 dias).....	54
Figura 9 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 29 casos que não realizaram quimioterapia (mediana não alcançada) e 9 casos que realizaram quimioterapia (mediana de 426 dias).	56
Figura 10 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 18 casos com margens histológicas limpas (mediana não alcançada), 6 casos com margens histológicas mínimas (mediana de 364 dias) e 2 casos com margens histológicas contaminadas (mediana de 319 dias).	58
Figura 11 – Curva Kaplan-Meier de sobrevida pós cirúrgica em 33 animais com fibrossarcoma (mediana 761 dias).	59
Figura 12 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida de acordo com a ocorrência ou não de recidiva tumoral.	60

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Sistema de graduação histológica da malignidade de sarcomas de tecidos moles (Liptak & Forrest, 2012)	17
Tabela 2 – Localização anatômica dos fibrossarcomas estudados (N=37)	42
Tabela 3 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD por localização anatômica.....	49
Tabela 4 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia e o número de dias livres de doença correspondentes a cada localização.	49
Tabela 5 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas de ILD por estadiamento T.	50
Tabela 6 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença por estadiamento T.....	51
Tabela 7 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD de acordo com a realização ou não de TC.	52
Tabela 8 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a realização ou não de TC.....	52
Tabela 9 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD de acordo com a ocorrência ou não de deiscência de sutura.....	53
Tabela 10 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença correspondentes de acordo com a ocorrência ou não de deiscência de sutura.	54
Tabela 11 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas de ILD de acordo com a realização de quimioterapia.	55
Tabela 12 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença correspondentes a cada grupo de acordo com a realização de quimioterapia.	55
Tabela 13 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD de acordo com as margens histológicas.	57
Tabela 14 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com as margens histológicas.	57
Tabela 15 – Sistematização do número de animais, mortes e medianas de TS correspondentes a cada grupo de acordo com a ausência ou ocorrência de recidiva.	59
Tabela 16 – Sistematização dos eventos 1 ^a e última morte, probabilidade de sobreviver 365 após a cirurgia e o número de dias vivos após cirurgia correspondentes a cada grupo de acordo com ausência ou ocorrência de recidiva.	60

Índice de Anexos

Anexo I – Tabela com dimensões comparativas de tumores	80
Anexo II – Exemplo da tabela de dados dos casos de fibrossarcoma.....	81
Anexo III – Tabela de dados histológicos	85
Anexo IV – Protocolo para a administração de vacinas a gatos (VAFSTF Report, 2001).....	87

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACVS – *American College of Veterinary Surgeons*
ALVAC – Estirpe vacinal *canarypox*
ARN – Ácido ribonucleico
cm – Centímetro(s)
Cx – Cirurgia
DICC₅₀ – 50% Dose infecciosa em cultura de células
DLD – Dias livres de doença
DVAC – Dias vivo após cirurgia
FeLV – *Feline leukemia virus* (vírus da leucemia felina)
FeSV – *Feline sarcoma viruses* (vírus do sarcoma felino)
fIL-2 – Interleucina 2 felina
FIV – *Feline immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência felina)
Gy – Gray
HEV – Hospital Escolar Veterinário
hIL-2 – Interleucina 2 humana
IFN- γ – *Interferon gamma* (interferão-gama)
IL-2 – Interleucina 2
ILD – Intervalo livre de doença
IU – *International units* (unidades internacionais)
kg – Quilograma
m² – Metro quadrado
mg – Miligrama
MHC – *Major histocompatibility complex* (complexo maior ou principal de histocompatibilidade)
ml – Mililitro
n – Número da amostra
NA – Não alcançada
NYVAC – Estirpe vacinal do vírus *copenhagen vaccinia*
PAAF – Punção aspirativa de agulha fina
PFU – *Plaque-forming units* (unidades formadoras de colônias)
PPLD – Probabilidade de permanecer livre de doença
PS – Probabilidade de sobreviver
p-value – Probabilidade de significância
rFeIFN- ω – *Recombinant feline interferon- ω* (interferão ómega felino recombinante)
RM – Ressonância magnética
SI – Sem informação
TC – Tomografia computadorizada
TS – Tempo de sobrevida
V – Volt(s)
VAFTF – *Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force*
© – Copyright
® – Marca registada

I. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) decorreu no Hospital Escolar Veterinário (HEV) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-ULisboa), com a duração de 6 meses - de 29 de Setembro de 2014 a 27 de Março de 2015. Durante este período de tempo o discente acompanhou a equipa veterinária deste hospital, corpo clínico e docente, na prática de clínica e cirurgia de pequenos animais de companhia.

Foi atribuído ao discente um horário diário rotativo que abrangia períodos diurnos, noturnos e feriados. Em termos horários foram realizados turnos diários de 8 horas intercaladas com um dia de 12 horas e/ou 24 horas à semana. Ao todo foram realizadas 1116 horas, tendo excedido o mínimo de 500 horas obrigatórias, alocadas às diferentes áreas de serviços prestados no local, nomeadamente a medicina interna (consultas) com 496 horas, imagiologia, cirurgia com 248 horas e internamento com 372 horas. Foram ainda realizadas horas extraordinárias incontabilizáveis.

A casuística ao longo do estágio englobou vários animais de companhia entre eles o cão (*Canis familiaris*) e o gato (*Felis catus*), que representaram a maioria dos animais consultados, e uma minoria de animais exóticos/novos animais de companhia como o porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*), o coelho (*Oryctolagus cuniculus*), a chinchila (*Chinchilla lanigera*), o hamster anão (*Phodopus spp.*), a ratazana doméstica (*Rattus norvegicus*), a iguana verde (*Iguana iguana*), o piriquito-comum (*Melopsittacus undulatus*), o papagaio cinzento (*Psittacus erithacus*), o canário (*Serinus canaria*), o mini pig (*Sus scrofa domesticus*), e vários répteis (tartarugas terrestres, aquáticas, e pitons).

Na área de medicina interna, houve oportunidade de participar em consultas de primeira opinião, consultas de referência, consultas de segunda opinião, consultas de seguimento e consultas de urgência. Muitos dos animais vieram já designados para as diferentes especialidades disponíveis tais como a oftalmologia, a cardiologia, a neurologia, a endocrinologia, a gastroenterologia, a ortopedia, o comportamento animal, a dermatologia, a oncologia, os animais exóticos, entre outras. Nas consultas acima referidas foi possível acompanhar o médico veterinário ou enfermeiro, recolher a anamnese, realizar o exame físico geral, efetuar a contenção dos animais, colher amostras para análises laboratoriais (sangue, urina e fezes), proceder à administração de fármacos profiláticos (desparasitantes e vacinas) e terapêuticos (antibióticos, anti-inflamatórios e outros), assistir e efetuar procedimentos (abdominocentese, limpeza de feridas, biópsias e recolha e análise de citologias), colaborar na

prescrição de receitas médico-veterinárias e acompanhar a realização de exames complementares de diagnóstico (radiografias, ecografias, eletrocardiografias, mielografias e tomografias computadorizadas). Enquadrada nesta área encontra-se a especialidade de oncologia na qual o discente assistiu e participou ativamente em consultas de oncologia e sessões de quimioterapia, colocando cateteres endovenosos e recolhendo sangue. Posteriormente acompanhou a preparação e administração de fármacos quimioterápicos.

Na área da cirurgia e anestesia, o aluno participou assistindo a cirurgias ou participando nestas como anestesista (controlando constantes vitais e regulando a anestesia volátil), circulante (preparando o local de cirurgia, instrumentos cirúrgicos e material necessários), ajudante de cirurgião (passando instrumentos ao cirurgião, estancando pequenas hemorragias e efetuando suturas) e, numa fase mais avançada, como cirurgião com a supervisão do cirurgião responsável.

O aluno assistiu a procedimentos cirúrgicos gerais (sendo os mais comuns as ovariectomias, castrações, remoção de nódulos cutâneos e mastectomias), a cirurgias ortopédicas (resolução de roturas de ligamento cruzado anterior e luxação da patela, resolução de hérnias lombares e cervicais com as suas diferentes técnicas, entre outras), a microcirurgias oculares como resolução de cataratas, e cirurgias dentárias (extrações dentárias e destartarizações). Ainda no serviço de cirurgia o aluno teve ainda oportunidade de assistir a endoscopias.

No serviço de cirurgia, existiu o seguimento do animal ao longo de todas as etapas desde a admissão, anestesia, cirurgia, recobro e comunicação com os proprietários no momento da alta.

Especificamente na área da anestesia houve oportunidade de proceder à seleção dos anestésicos (para indução e manutenção da anestesia quando assim era o caso) e fármacos profiláticos (antibióticos e anti-inflamatórios) a empregar, efetuar os cálculos das doses, efetuar a sua preparação, preparar o sistema de fluidoterapia adequado, estabelecer um acesso venoso para a administração dos fármacos e dos anestésicos, preparar a máquina anestésica (quando era empregue anestesia volátil), e proceder à anestesia *per se* (induzir administrando os anestésicos fixos, proceder a intubação endotraqueal e conectar o tubo à máquina anestésica). No seguimento ocorria a preparação do campo cirúrgico (tricotomia, lavagem e desinfeção apropriada à cirurgia).

Na área do internamento (internamentos de gatos, cães e unidade especial de doenças infecto-contagiosas) foram efetuados turnos de 12 horas ou 24 horas, como já foi referido previamente, durante os quais houve um seguimento mais detalhado dos animais hospitalizados. Parte importante das tarefas consistiam na monitorização dos internados -

avaliação de constantes vitais como a frequência cardíaca, frequência respiratória, pulso, temperatura, tempo de repleção capilar e coloração de mucosas -, várias vezes ao dia, com registo na ficha clínica. Procedia-se também diariamente ao exame físico geral dos internados conjuntamente com os médicos veterinários. Outras tarefas incluíam a preparação e distribuição da alimentação e água, limpeza de jaulas, passeios, preparação de medicação e sua administração (parentérica [subcutânea, endovenosa, intramuscular e ocular] e entérica), ajudar na contenção para realização de procedimentos médico-veterinários (limpeza e desinfecção de feridas, colocação de pensos, renovação de cateteres endovenosos, algáliação, colheita de fluidos orgânicos para análises, entre outros), acompanhar a deslocação dos animais para efetuar exames radiográficos e ecográficos de acompanhamento e participar na entrega/alta dos animais aos donos explicando o tratamento prescrito pelos médicos veterinários.

Concluindo, o estágio curricular desenvolvido no HEV integrou parte essencial da minha curva de aprendizagem médico-veterinária, tendo sido uma experiência bastante positiva, uma vez que permitiu uma integração e aprofundamento dos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, um aperfeiçoamento do trabalho em equipa e da interação com o público no contexto hospitalar.

II. FIBROSSARCOMA NO GATO

1. Introdução

Os avanços do conhecimento científico e dos cuidados médicos têm permitido um aumento da longevidade humana e em paralelo este fenômeno também tem sido verificado nos animais de companhia. Consultas de rotina, programas de vacinação e dieta, têm permitido que os animais atinjam hoje em dia uma maior longevidade (Day, 2010). Este aumento de longevidade tem conduzido ao aparecimento e reconhecimento de doenças relacionadas com a idade, entre as quais algumas neoplasias (Kraft, 1998; Paepe et al., 2013) que segundo Brøden, Flagstad e Kristensen (2007) são a causa de 26% da mortalidade ocorrida em gatos.

1.1. Sarcomas de tecidos moles

Existe um vasto leque de neoplasias na espécie felina que podem ser classificados, consoante as células de origem, em epiteliais, mesenquimatosos, de células redondas e melanocíticos (Ehrhart, Kamstock, & Powers, 2012a; Ryan, Wouters, Van Nimwegen, & Kirpensteijn, 2012).

O fibrossarcoma encontra-se incluído num grande grupo de tumores denominado sarcomas de tecidos moles (Liptak & Forrest, 2012), neoplasias de células fusiformes de origem mesenquimatosa também classificados consoante a linha celular predominante (Krygier & Lewis, 2009). Este grupo de tumores é heterogéneo, tendo origem nos diferentes tipos de tecido mesenquimatosos (muscular, adiposo, neurovascular, fascial, e fibroso) encontramos tumores como fibrossarcoma, schwannoma maligno, neurofibrossarcoma, hemangiopericitoma, lipossarcoma, mixossarcoma, mesenquimoma maligno, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, sarcoma das células sinoviais, sarcoma anaplásico de células gigantes, linfangiossarcoma, sarcoma histiocítico e hemangiossarcoma (Liptak & Forrest, 2012; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Marcos, Peleteiro, Pissarra & Santos, 2011). Embora estes sarcomas de tecidos moles possam surgir em qualquer localização no corpo, a pele e tecido subcutâneo mantêm-se os locais com maior incidência (Ryan et al., 2012), representando cerca de 7 a 18 % dos tumores nestas localizações (Buracco, 2015).

Os sarcomas podem variar consideravelmente na apresentação clínica, tratamento e prognóstico (Krygier & Lewis, 2009). No entanto muitos deles possuem um comportamento biológico semelhante com tendência para apresentar uma pseudocápsula (composta por células normais e neoplásicas [Buracco, 2015]), uma consistência branda a firme, sendo localmente invasivos - infiltram planos fasciais ou mesmo mais profundos -, estando, por isso, associados a um elevado grau de recidiva pós-cirúrgica, especialmente após cirurgia

conservadora (Buracco, 2015). A metastização é baixa a moderada e pode ocorrer até cerca de 25,7% dos casos (Davidson et al., 1997), ocorrendo sobretudo por via hematogénea mas também, menos frequentemente, por via linfática (Buracco, 2015; Liptak & Forrest, 2012).

1.2. Fibrossarcoma felino

O fibrossarcoma é um tumor maligno com origem em células mesenquimatosas, nomeadamente fibroblastos (Ehrhart et al., 2012a). A maioria dos fibrossarcomas ocorre na pele, tecido subcutâneo ou cavidade oral (Liptak & Forrest, 2012).

Compilando dados de 4 estudos diferentes (Bostock, 1977; Carpenter, Andrews & Holzworth, 1987; Jörger, 1988; Miller et al., 1991), Hauck (2012) conseguiu aferir uma incidência de 17,9% de fibrossarcomas em 1225 casos de tumores cutâneos em gatos, sendo assim o quarto tipo de tumor cutâneo mais frequente nesta espécie.

No que diz respeito aos fibrossarcomas da pele e tecidos subcutâneos, os locais anatómicos onde surgem com mais frequência variam de acordo com os estudos: membros e cabeça (Miller et al., 1991), região interescapular (Marcos et al., 2011), e locais mais comuns para a administração de injetáveis, tronco e parede costal (Bacon, 2011). Os locais menos frequentes são a glândula mamária, o pavilhão auricular, a pleura, osso, globo ocular (Ehrhart, Ryan & Fan, 2012b; Salvado, 2010; Straw, 2005).

Estes tumores não estão associados a qualquer predisposição de género ou raça, possuindo os animais afetados uma mediana de idade de 10 anos (Liptak & Forrest, 2012; Miller, 1991).

Clinicamente, estes tumores apresentam-se como nódulos ou massas solitárias (Fan, Clifford, de Lorimier & Garrett, 2013; Marcos et al., 2011) mas também podem ser multifocais em gatos mais jovens com idade inferior a 5 anos (Fan et al., 2013; Blackwood, 2011).

2. Fatores de risco e causais

Alguns fibrossarcomas têm uma etiologia identificada (Bacon, 2011). Assim, quanto à etiologia, os fibrossarcomas podem ser divididos por três grupos: fibrossarcoma induzido pelo vírus do sarcoma felino, fibrossarcoma associado aos locais de injeção, e os fibrossarcomas espontâneos (não virais, nem vacinais). Independentemente da sua etiologia estes tumores apresentam taxas de recidiva que variam de 14 a 62% (Dillon et al., 2005; Phelps et al., 2011). Na oncogénese do fibrossarcoma encontram-se identificados fatores de risco e causais - intrínsecos e extrínsecos.

2.1. Fatores intrínsecos

Apesar de ser universalmente aceite que as neoplasias têm uma componente genética na sua origem - hereditária ou não (Modiano, 2012) -, no caso do fibrossarcoma felino existem alguns estudos genéticos nos quais foram identificadas alterações no gene supressor de tumores p53 (Mayr et al., 1995; Mayr, Reifinger, Alton & Shaffner, 1998; Mayr et al., 2000). Este gene é importante em mecanismos responsáveis pela supressão tumoral, prevenção da acumulação de mutações possivelmente oncogénicas e instabilidade genética (Argyle & Khanna, 2012). Alterações neste gene interveniente na ativação dos mecanismos acima descritos e na regulação da apoptose celular podem resultar na evasão a esta e levar a crescimento celular descontrolado e transformação tumoral (Argyle & Khanna, 2012; Modiano, 2012).

Outro fator intrínseco relaciona-se com a resposta inflamatória, especialmente importante nos fibrossarcomas vacinais (Carroll, Dubielzig & Schultz, 2002) e fibrossarcomas oculares com história de traumatismo (Woodward, 2011).

Apesar de no cão estar descrita predisposição de certas raças para ocorrência de fibrossarcoma (Dhaliwal & Anthony, 2010; Liptak & Forrest, 2012), como já foi referido acima tal predisposição não está descrita na espécie felina (Miller et al., 1991; Liptak & Forrest, 2012).

2.2. Fatores extrínsecos

2.2.1. Biológicos

Existem vários organismos que estão implicados no desenvolvimento de fibrossarcoma.

2.2.1.1. Vírus

Em gatos infetados com o vírus da leucemia felina (FeLV) existe a possibilidade de ocorrer recombinação genética de porções de ARN viral com certos genes do indivíduo, proto-oncogenes (Macy & Henry, 2012), dando origem aos chamados vírus do sarcoma felino (FeSV), capazes de induzir a transformação tumoral de fibroblastos (Hardy, 1981). Existem vários isolados destes FeSV resultantes das combinações genéticas do FeLV com os diferentes genes felinos (Besmer, 1983; Hardy, 1981). Apesar de haver transmissão natural do FeLV, já a transmissão de FeSV apenas está descrita experimentalmente por inoculação de extratos tumorais em gatinhos, pelo que novos casos de fibrossarcoma induzido pelo FeSV são resultantes da recombinação *de novo* em gatos infetados com FeLV (Hardy, 1981).

Macy e Henry (2012) referem ainda que existem estudos a associar a infeção com o vírus da imunodeficiência felina (FIV) a fibrossarcomas, no entanto sublinham que a natureza dessas associações aguarda uma investigação mais aprofundada.

2.2.1.2. Parasitas

Existem alguns parasitas que podem surgir na espécie felina que estão implicados na origem de fibrossarcomas noutras espécies. É o caso de *Spirocerca lupi* em cães (Nivy, Caldin, Lavy, Shaabon, Segev & Aroch, 2014; Ranen, Lavy, Aizenberg, Perl, & Harrus, 2004; Ranen, Dank, Lavy, Perl, Lahav & Orgad, 2008) e *Cysticercus fasciolaris* em ratos, forma larvar da *Taenia taeniaformis* do gato (Kumar et al., 2006; Mustacchi, 2010). Como referido os relatos existentes são de desenvolvimento de fibrossarcoma noutras espécies.

2.2.2. Físicos

O traumatismo resultante de alguns atos médico-veterinários na inoculação subcutânea de agentes constitui um fator importante de risco no desenvolvimento de fibrossarcoma felino.

2.2.2.1. Agentes inoculados

2.2.2.1.1. Vacinas

No final da década de 80, nos Estados Unidos da América, começou a ser investigada a associação entre reações inflamatórias que ocorriam em locais de vacinação e ocorrência de sarcomas nesses locais (Hendrick, 1998). Esta associação, circunstancial de início, entre a vacinação obrigatória de gatos contra a raiva que havia sido imposta e o surgimento de fibrossarcomas começou a ser investigada. Hendrick, Goldschmidt, Shofer, Wang e Somlyo (1992) publicaram um dos primeiros artigos investigando as vacinas e os seus adjuvantes com alumínio, utilizadas nos anos anteriores. No ano seguinte num estudo retrospectivo foi estabelecida uma relação causal e temporal entre as vacinações, para FeLV e raiva, e o desenvolvimento de sarcomas e foi identificada que esta relação seria exponencial, ou seja, o risco de desenvolvimento de sarcomas seria maior com um maior número de vacinações na zona em questão (Kass, Barnes, Spangler, Chomel & Culbertson, 1993, citado por Hendrick, 1998). Estes fibrossarcomas vacinais tinham maiores dimensões, maior agressividade e maior taxa de recidiva que outros fibrossarcomas noutras regiões, e também ocorriam em gatos mais jovens (Hendrick et al., 1994). O período desde a vacinação até ao desenvolvimento de fibrossarcomas vacinais está referido desde 4 semanas até 10 anos, sendo acompanhado por forte inflamação em redor do tumor (Liptak & Forrest, 2012). Outro estudo investigou práticas na medicina preventiva associadas a vacinações como o gauge da agulha, o uso de frascos multidoses, mistura de vacinas na mesma seringa, e tipo de seringa afirmando que a associação destes fatores com o desenvolvimento tumoral era inexistente e que apenas o uso de vacinas a uma temperatura mais baixa poderia aumentar o risco de desenvolvimento tumoral (Kass et al., 2003). No mesmo estudo Kass et al. (2003) não encontraram diferenças entre marcas ou diferentes fabricantes de vacinas, dentro da mesma classe antigénica, FeLV e

raiva felina, na indução de sarcomas, nem conseguiram denotar maior probabilidade de desenvolvimento de sarcomas com o uso de vacinas com adjuvantes *versus* vacinas sem adjuvantes. Baseado nos seus resultados Kass et al. (2003) assumem que as vacinas por si só não são suficientes para causar o desenvolvimento de fibrossarcoma, sendo assim mais um dos intervenientes nessa oncogénese.

Além de casos descritos após vacinação contra FeLV e raiva felina, De Man e Ducatelle (2007) relataram o desenvolvimento de fibrossarcoma bilateral, em ambos hemitórax, num gato vacinado anualmente com vacinas combinadas para parvo-, herpes- e calicivírus felinos (Feliniffa-P® e Corifelin-HC®, e numa ocasião 3 anos antes do sucedido com Felocell-CVR®). De Man e Ducatelle (2007) ainda citam que Lester, Clemett e Burt (1996) e Burton e Mason (1997) também descreveram o desenvolvimento de sarcomas após a administração de vacinas para parvo-, herpes- e calicivírus. Kass et al. (2003) também relataram casos associados a vacinas combinadas para parvo-, herpes- e calicivírus.

2.2.2.1.2. Outros fármacos injetáveis

Está descrito noutros estudos o uso de produtos farmacêuticos injetáveis no local antes do desenvolvimento de fibrossarcomas como o lufenuron (Esplin, Bigelow, McGill & Wilson, 1999, citados por Liptak & Forrest, 2012; Srivastav, Kass, McGill, Farver & Kent, 2012), amoxicilina, penicilina, acetato de metilprednisolona a longo prazo, praziquantel, acepromazina, enrofloxacina, quetamina e dexametasona (Kass et al., 2003). No entanto, a frequência de administração destes produtos foi demasiado baixa para retirar conclusões acerca da sua influência no desenvolvimento tumoral (Kass et al., 2003).

2.2.2.1.3. Outros produtos

Outros materiais também têm sido implicados como causas possíveis de desenvolvimento tumoral. Um caso de sutura não absorvível usada numa laparotomia (Buracco, Martano, Morello & Ratto, 2002), um caso de uma esponja cirúrgica retida (Haddad, Goldschmidt & Patel, 2010), um caso de um tubo GIF usado para administração subcutânea de fluidos (McLeland, Imhoff, Thomas, Powers & Quimby, 2013) e vários relatos associados a presença de microchips para identificação animal (Carminato, Vascellari, Marchioro, Melchiotti & Mutinelli, 2011; Daly et al., 2008; Srivastav et al., 2012).

2.2.2.2. Traumatismo físico

Uma história de traumatismo físico, por exemplo lutas entre gatos ou o calibre da agulha, como acima referido, no local do tumor tem sido investigada como fator desencadeador de

desenvolvimento tumoral (Kass et al., 2003). Woodward (2011) também sugere a hipótese de que o traumatismo associado a inflamação crónica e eventual predisposição genética da espécie felina esteja relacionado com a origem de sarcomas. Alguns sarcomas oculares felinos são exemplos de tumores com história de traumatismo local (Dubielzig, Everitt, Shadduck & Albert, 1990; Woodward, 2011; Zeiss, Johnson & Dubielzig, 2003).

2.2.2.3. Radiação

A realização de sessões convencionais de radioterapia para manejo de tumores primários pode aumentar o risco de desenvolvimento outros de tumores secundários. Num estudo em cães, ocorreu em menos de 5% dos casos, com os sarcomas secundários a ocorrerem 3 a 5 anos após a radioterapia (McEntee, 2010).

3. Apresentação clínica

Os sinais associados ao fibrossarcoma felino podem variar consoante as diversas etiologias e localizações anatómicas onde este pode surgir. Outras características inerentes a esses sarcomas, por exemplo dimensão e tecidos adjacentes, poderão também influenciar a apresentação clínica.

3.1. Fibrossarcoma dos tecidos moles

3.1.1. Fibrossarcoma em local de injeção

Os fibrossarcomas em local de injeção, de vacinas e outros injetáveis, são normalmente diagnosticados em gatos mais jovens que em gatos com fibrossarcomas não relacionados com injetáveis (Bowl, 2015; Hendrick et al., 1994). Hendrick et al. (1994) referiram uma média de idade de 8,1 anos. Estudos mais recentes apontam para uma idade média de 9,6 anos (Shaw et al., 2009) ou 10,5 anos (Wilcock, Wilcock & Bottoms, 2012). Surgem em zonas tipicamente usadas para vacinação (Hendrick et al., 1994). Antes de entrada em vigor das recomendações de 1996, referentes a alteração de protocolos vacinais, elaboradas pela *Vaccine Associated Feline Sarcoma Task Force* (VAFSTF), os locais mais comuns referidos eram a zona interescapular, membro pélvico direito, parede torácica direita e esquerda, e zonas de tecido mole paravertebral (Shaw et al., 2009). Seguindo estas recomendações, e após 1996, a proporção de tumores na região interescapular, e em ambos os lados da parede torácica diminuiu significativamente, contudo houve aumento de tumores diagnosticados no membro torácico direito e em ambos os membros pélvicos associados à sua parede abdominal adjacente (Shaw et al., 2009). São massas localmente invasivas de tamanho variável que podem ter um crescimento rápido podendo aumentar vários centímetros em poucas semanas,

isto apesar de o tempo entre a última vacinação e detecção de fibrossarcoma poder ser de 4 semanas até 10 anos (Liptak & Forrest, 2012; Martano, Morello & Buracco, 2011). Apresentam-se normalmente como massas únicas móveis ou aderentes, indolores, sólidas e/ou císticas (Bowl, 2015; McEntee, 2010). A detecção destas pelos donos podem ser influenciadas pela sua localização anatômica, frequência com que o dono escova e procede à limpeza da pelagem do animal, pelo comprimento e densidade da pelagem e condição corporal geral do animal (McEntee, 2010).

3.1.2. Fibrossarcoma viral

A ocorrência de fibrossarcoma viral é muito rara, representando cerca de 2% de todos os fibrossarcomas felinos (Bacon, 2011; Morris & Dobson, 2001b). Pode ocorrer em gatos com apenas alguns meses mas ocorre sobretudo em indivíduos com menos de 3 ou 5 anos de idade (Fan et al., 2013; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Morris & Dobson, 2001b). Estes gatos são positivos ao FeLV e FeSV (Blackwood, 2011; Cullen, Page & Misdorp, 2002). Os tumores têm uma apresentação normalmente multicêntrica surgindo como múltiplos nódulos cutâneos ou subcutâneos em qualquer local anatômico (Bacon, 2011; Fan et al., 2013; Head, Else & Dubielzig, 2002; Morris & Dobson, 2001b). São nódulos firmes à palpação que podem crescer rapidamente duplicando de tamanho em 12 a 72 horas e que podem infiltrar tecidos subjacentes ou ulcerar e metastizar em cerca de um terço dos casos (Bacon, 2011; Blackwood, 2011; Jacobs, Messick & Valli, 2002; Morris & Dobson, 2001b). São normalmente tumores indolores, que podem tornar-se dolorosos quando envolvem ou estão em contiguidade com estruturas sensíveis (Morris & Dobson, 2001b).

3.1.3. Fibrossarcoma nem viral nem em local injeção (espontâneo)

Os chamados fibrossarcomas espontâneos costumam surgir em gatos adultos e idosos com uma mediana de idade de 10 anos (Miller et al., 1991). A sua causa permanece desconhecida (Straw, 2005). Podem ocorrer em qualquer região anatômica, sendo localmente invasivos com baixo potencial para metastizar. São massas subcutâneas solitárias, moles com tendência a tornarem-se mais firmes, com crescimento gradual ao longo de meses, e geralmente não são dolorosas (Straw, 2005). Com o aumento de tamanho a massa pode ulcerar e ficar infetada (Straw, 2005).

3.1.4. Fibrossarcoma por corpo estranho

A gata referente ao caso relatado por Buracco et al. (2002) de fibrossarcoma induzido por remanescentes de uma sutura não absorvível a nível da linha média ventral não demonstrou quaisquer sinais clínicos, tendo a massa sido detetada visualmente pelo dono.

No caso relatado por Haddad et al. (2010) relativo à retenção de uma esponja cirúrgica (gaze) no local de prévia ovariectomia, o achado da massa abdominal foi acidental, sem sinais clínicos associados, tendo a gata sido apresentada à consulta devido a uma fratura num membro posterior, portanto um motivo alheio ao fibrossarcoma.

O fibrossarcoma relatado por McLeland et al. (2013) desenvolvido ao nível da entrada, interescapular, e ao longo do percurso subcutâneo, torácico, de dois tubos de fluidos subcutâneos (GIF), que permaneceram 4 anos e 5 meses, respetivamente, foi detetado numa avaliação de rotina de doença renal crónica, apresentando-se como uma massa interescapular ulcerada de difícil cicatrização. Até então o gato, de 20 anos, apresentava história de complicações menores (acumulações de fluido subcutâneo junto ao tubo, redução do fluxo através deste e algum grau de desconforto), infeção crónica, dor no local relacionada com administração de fluidos e apresentava baixa condição corporal.

Nos casos de fibrossarcomas no local de implantação de microchips não foram registados sinais clínicos. Foram considerados achados de rotina no exame físico ou detetados visualmente pelos donos pelo efeito de massa subcutânea destes tumores (Carminato et al., 2011; Daly et al., 2008; Srivastav et al., 2012).

3.1.5. Fibrossarcoma ocular e extraocular

Os sarcomas são considerados os segundos tumores primários intraoculares mais frequentes (Stiles, 2013). Num estudo de Dubielzig et al. (1990) os fibrossarcomas foram os tumores oculares mais diagnosticados. Ocorrem sobretudo em gatos com idade compreendida entre 7 e 15 anos (Smith, 2006; Stiles, 2013). Surgem em gatos com história de doença ocular, muitas vezes de etiologia traumática, cerca de alguns meses até 10 anos antes do diagnóstico tumoral (Dubielzig et al., 1990; Smith, 2006; Stiles, 2013). Não foi encontrada predisposição de raça ou de género (Zeiss et al., 2003). Podem existir sinais de uveíte crónica, queratite, edema e pigmentação da córnea, hemorragia intraocular, glaucoma secundário, buftalmia e exoftalmia (Dubielzig et al., 1990; Smith, 2006; Stiles, 2013). O principal sinal referido pelos donos é a discoloração esbranquiçada do olho afetado (Dubielzig et al., 1990). Pode levar a cegueira unilateral se houver infiltração neoplásica das estruturas oculares e do nervo ótico ou bilateral se houver envolvimento do quiasma ótico e cérebro (Dubielzig et al., 1990). Podem também

estar presentes sinais neurológicos (Dubielzig et al., 1990). Podem ocorrer metástases nos linfonodos regionais, pulmões, fígado e outros órgãos (Grahn & Peiffer, 2013).

O fibrossarcoma também pode ocorrer na órbita com exoftalmia não dolorosa ou ligeiramente dolorosa e tumefação dos tecidos peri-oculares com história de progressão lenta (Bernays, 2006a).

Nas pálpebras, o fibrossarcoma ocorre em gatos velhos, surgindo como pequenos nódulos dérmicos ou subcutâneos que podem ulcerar. Em gatos jovens esta ocorrência está relacionada com a infecção pelo FeSV (Bernays, 2006b; Stiles, 2013).

3.1.6. Fibrossarcoma oral

Os tumores da cavidade oral representam cerca de 3% de todos os tumores felinos (Forrest, 2013; Liptak & Withrow, 2012). O fibrossarcoma, com 13% dos casos, é o segundo tumor mais frequente na cavidade oral (Liptak & Withrow, 2012; Moore, 2009; Stebbins, Morse & Goldschmidt, 1989). Ocorre em animais com mediana de idade de 10 anos, sem predisposição de gênero ou raça (Liptak & Withrow, 2012; Stebbins et al., 1989). Está descrita a ocorrência a nível da gengiva, palato, lábio, faringe e língua (Head et al. 2002). Liptak e Withrow (2012) apontam para a gengiva como local predileto, apresentando-se como uma massa firme que pode ser visível ou não. A visualização desta massa por parte dos donos é a causa principal de apresentação à consulta. Pode ocorrer hipersialia, halitose e ocasionalmente disfagia quando o tumor, devido às suas dimensões, impede ou torna dolorosa a abertura da boca ou o seu encerramento (Liptak & Withrow, 2012; Moore, 2009). É um tumor localmente invasivo, frequentemente invadindo o osso, que não costuma metastizar regionalmente ou à distância (Head et al. 2002). A recidiva local é a maior causa de morte nestes animais (Liptak & Withrow, 2012; Moore, 2009).

3.1.7. Fibrossarcoma nasal

Os fibrossarcomas na cavidade nasal representam cerca de 1 a 2% de todas as neoplasias no gato, ocorrendo em animais mais velhos com idades entre os 8 a 10 anos (Forrest, 2013; Rand, 2006). São localmente invasivos, podendo invadir tecidos circundantes, osso e conchas nasais levando à sua destruição (Forrest, 2013). O diagnóstico ocorre tarde em relação ao curso da doença, sendo que o animal apresenta-se à consulta com sinais similares a rinite como corrimento nasal purulento, epistaxis e espirros. Podem provocar obstrução da cavidade nasal (Forrest, 2013; Rand, 2006).

3.1.8. Fibrossarcoma gástrico ou intestinal

A ocorrência destes fibrossarcomas é rara. Apresentam-se como massas abdominais palpáveis, ou não, em gatos velhos. Os sinais clínicos irão depender da sua localização específica - vômito ou diarreia, aguda ou crônica -, sendo comum a ocorrência de letargia, depressão, anorexia e perda de peso (Zoran, 2006a,b).

3.1.9. Fibrossarcoma no ouvido médio

A ocorrência de fibrossarcoma no ouvido médio foi relatada e portanto este tumor deve ser considerado como um diagnóstico diferencial em gatos velhos com história de otite crônica, sinais de doença vestibular (periférica ou central), síndrome de Horner ou dor ao abrir a boca (Vernau & Dickinson, 2006).

3.1.10. Fibrossarcoma na bexiga e uretra

Apesar de raro este fibrossarcoma pode ocorrer sobretudo em gatos com mais de 10 anos de idade. Podem ser massas palpáveis na bexiga, através de palpação abdominal, ou na uretra, através de exame rectal. Conduzem a alterações na micção tais como estrangúria, polaquiúria e hematúria. Pode ocorrer obstrução do fluxo urinário a nível do trígono da bexiga ou uretra com ocorrência de sinais de urémia pós-renal (vômito, anorexia e depressão) (Bartges, 2006).

3.2. Fibrossarcoma do esqueleto

Os tumores ósseos primários são raros no gato, sendo mais comum a ocorrência de invasão secundária do osso a partir de tumores de tecidos moles (Schulz, 2013). A incidência de todos os tumores ósseos em gatos é de 4,9 por 100000 gatos (Dorn et al., 1968 citado por Ehrhart et al., 2012b). Podem ocorrer tumores no esqueleto axial ou apendicular. O fibrossarcoma é, em termos de ocorrência, o segundo tumor primário mais comum nos gatos, sendo o primeiro o osteossarcoma (American College of Veterinary Surgeons [ACVS], 2015; Ehrhart et al., 2012b; Schulz, 2013). Pouco se sabe acerca do comportamento biológico dos fibrossarcomas ósseos, sendo que se crê que tenham uma taxa de metastização baixa (Ehrhart et al., 2012b). Em tumores no esqueleto apendicular a claudicação é primeiro sinal mais frequente podendo ser acompanhada de tumefação e até dor na região (ACVS, 2015; Schulz, 2013). Os sinais em tumores localizados no esqueleto axial variam consoante o osso afetado sendo mais comum a presença de efeito massa ou tumefação dolorosa da região. Pode ocorrer dificuldade em comer em tumores na mandíbula, défices neurológicos em tumores no crânio ou vértebras, e claudicação em tumores situados nas costelas, escápula ou bacia (ACVS, 2015; Schulz, 2013). Quigley e Leedale (1983) estudaram 3 gatos com fibrossarcomas ósseos. Num caso em

que o tumor se localizava no úmero ocorreu claudicação progressiva que culminou em fratura patológica, noutra situado na maxila ocorreu tumefação facial e ulceração da gengiva e noutra a nível do sacro ocorreu destruição tumoral de 2 segmentos sacrais e de vértebras coccígeas, resultando em paralisia da cauda e paraplegia.

4. Diagnóstico

Para todos os tumores, um diagnóstico preciso é essencial para que seja efetuado o melhor tratamento adequado a cada caso (McEntee, 2010), para debater a resposta terapêutica de uma forma mais realista e debater o prognóstico com o cliente (Rassnick, 2010). O sucesso do tratamento e o prognóstico irão depender da natureza e extensão da doença, portanto a determinação do tipo histológico, grau, tamanho, localização e relação anatómica do tumor com os tecidos adjacentes é de extrema importância (Morris & Dobson, 2001a).

4.1. Clínico

A avaliação inicial de cada gato com suspeita de fibrossarcoma deve sempre incluir uma anamnese o mais minuciosa possível, exame físico e análises laboratoriais (McEntee, 2010). Na anamnese será importante averiguar a idade, a possível existência de traumatismos prévios no local de suspeita de fibrossarcoma, o historial de vacinação com dados sobre os tipos de vacinas e locais de inoculação, o historial de administração de medicamentos injetáveis, nomeadamente os intermusculares, subcutâneos e intradérmicos, história de cirurgias prévias no local em questão, e presença de microchip para identificação animal (Hirschberger & Huttinger, 2010; McEntee, 2010). Se for verificada a história de administração de injetáveis no local de ocorrência da massa em questão poderemos suspeitar de fibrossarcoma em local de injeção (Hendrick et al., 1994), contudo se estiverem presentes múltiplos nódulos cutâneos ou subcutâneos em diferentes localizações anatómicas, de crescimento rápido, poderá ser necessário o teste para o FeLV e FeSV, pois a apresentação é sugestiva de tumores induzidos por estes vírus (Blackwood, 2011; Cullen, Page & Misdorp, 2002; Morris & Dobson, 2001b). O exame físico é importante para não só se fazer uma avaliação inicial do tamanho, localização, grau de dor, mobilidade e extensão do tumor mas também para detetar se mais massas se encontram presentes.

Poderá ser necessário efetuar-se análises hematológicas e/ou bioquímicas para descartar possíveis doenças concomitantes, sendo estes resultados úteis também no planeamento de eventual abordagem cirúrgica (Bowl, 2015; Hirschberger & Huttinger, 2010). Em fibrossarcomas pode estar presente eosinofilia e hipercalcémia maligna (Brockus, 2006; Scheck, Chew & Behrend, 2006).

4.2. Microscópico

4.2.1. Citologia

A colheita de células de massas tecidulares pode ser efetuada através de punção aspirativa de agulha fina (PAAF). O exame microscópico destas amostras pode fornecer informação acerca da população celular presente e morfologia de células individuais (Morris & Dobson, 2001a). Trata-se de um exame rápido, barato, fácil de efetuar e relativamente não invasivo com possibilidade de permitir diferenciar processos neoplásicos de não neoplásicos e excluir outros diagnósticos diferenciais. Pode fornecer informações acerca da natureza mesenquimatosa dos fibrossarcomas, no entanto, estes tumores são poucos exfoliativos, tratando-se portanto de uma técnica limitada dada a baixa celularidade disponível para avaliação (Blackwood, 2011; Hauck, 2012; McEntee, 2010; Morris & Dobson, 2001a).

No exame citológico observa-se uma população de células mesenquimatosas de perfil tendencialmente fusiforme, com elevado grau de anisocitose e anisocariose, citoplasma basófilo, normalmente escasso e pouco definido, que pode conter grânulos rosa (Friedrichs & Young, 2012; Gross et al., 2005; Marcos et al., 2011). Os núcleos podem ser centrais com formatos ovais ou fusiformes. Podem ter vacúolos e podem existir um ou mais nucléolos. A presença de vários núcleos e hipercromatismo nuclear são características de células de fibrossarcomas felinos (Gross et al., 2005). É frequente observar núcleos deformados com chanfraduras evidentes e por vezes células gigantes multinucleadas (Marcos et al., 2011).

4.2.2. Biópsia

O exame histológico de uma amostra representativa de tecido suspeito é o melhor método para diagnóstico de tumores (McEntee, 2012; Morris & Dobson, 2001a; Morrison, Starr & Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force, 2001).

A biópsia permite a avaliação dos componentes celulares dos tumores, da sua arquitetura e da sua relação com os tecidos adjacentes. Podem ser realizadas biópsias percutâneas com agulhas cortantes, por exemplo “tru-cut” para tecidos moles, agulhas *Jamshidi* ou *Michele Trepphine* para tecido ósseo, com *punch* para tumores a nível da pele e mais superficiais, e biópsias incisionais. As biópsias excisionais não estão recomendadas em fibrossarcomas felinos dado estes serem tumores infiltrativos cujo envolvimento e extensão aos tecidos adjacentes pode ser difícil de avaliar no exame físico (Blackwood, 2011; Ehrhart et al., 2012a; Liptak & Forrest, 2012; McEntee, 2010; Morris & Dobson, 2001a; Morrison et al., 2001). As biópsias têm que ser cuidadosamente planeadas de forma a obter-se uma amostra representativa, evitar complicações desnecessárias e contaminação de tecidos adjacentes e para que o percurso e

cicatriz da biópsia possa ser extirpada no procedimento cirúrgico subsequente (McEntee, 2010).

A análise histopatológica não só fornece um diagnóstico definitivo, por fornecer informação acerca do tipo celular, mas também permite avaliar a arquitetura tecidual, grau e contagem de mitoses contribuindo na previsão de um provável comportamento biológico em termos de invasão local e metastização à distância (Morris & Dobson, 2001a).

No exame microscópico é possível observar células neoplásicas e estroma no qual se identificam relações com tecidos, estruturas vasculares e linfóides adjacentes. As células neoplásicas são fusiformes e estão predominantemente organizadas em feixes entrelaçados de dimensões variadas (Friedrichs & Young, 2012; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross et al., 2005). Podem ocorrer aglomerados celulares com forma ondulada ou espiralada, existindo uma grande variação na celularidade (Gross et al., 2005). Pode existir mucina e focos de metaplasia condroide e óssea. É característico a presença, leve a moderada, de infiltrado linfoplasmocitário periférico até mesmo em fibrossarcomas sem história de inoculação de injetáveis na região. A presença de macrófagos, com agregados intracitoplásmicos azulados e acinzentados na periferia, neutrófilos, necrose central ou multifocal, ulceração e hemorragia observam-se sobretudo em fibrossarcomas em locais de injeção (Gross et al., 2005). Estes são caracterizados pela presença de células tumorais menos diferenciadas, pelo maior número de mitoses aberrantes e maior número de células gigantes comparando com os fibrossarcomas espontâneos (Gross et al., 2005).

4.2.2.1. Grau histológico de malignidade

O grau histológico pode orientar o clínico na escolha de tratamento, assim como fornecer informações valiosas para o prognóstico (Powers, Hoopes & Ehrhart, 1995). Em humanos, a graduação dos sarcomas de tecidos moles foi estabelecida como sendo um dos principais fatores de prognóstico (Russel et al., 1977; Trojani et al., 1984). Este sistema de graduação originalmente criado para avaliar sarcomas de tecidos moles em humanos (Coindre, Bui, Bonichon, de Mascarel & Trojani, 1988; Trojani et al., 1984) foi adaptado para os sarcomas de tecidos moles caninos (Kuntz et al., 1997) e posteriormente aplicado a sarcomas felinos associados a locais de injeção (Couto, Griffey, Duarte & Madewell, 2002; Giundice et al., 2010; Romanelli, Marconato, Olivero, Massari & Zini, 2008).

O grau é determinado por três parâmetros aos quais é atribuída uma pontuação: diferenciação celular, contagem de mitoses e presença e extensão de necrose tecidual. Consiste em três graus, crescentes, de malignidade, I, II e III, sendo a pontuação um somatório final da pontuação independente atribuída a cada parâmetro (Tabela 1).

Tabela 1 – Sistema de graduação histológica da malignidade de sarcomas de tecidos moles (Liptak & Forrest, 2012)

Pontuação	Diferenciação Tumoral	Média de contagem de mitoses por 10 campos de ampliação de (400x)	Necrose Tumoral (área total da amostra)
1	Células semelhantes ao tecido mesenquimatoso adulto normal	0-9	Ausente
2	Células pouco diferenciadas, mas com fenótipo histológico específico	10-19	<50% de necrose
3	Células indiferenciadas, sem semelhança com tecido mesenquimatoso normal	≥ 20	≥ 50% de necrose
Grau I – pontuação acumulada ≤ 4; Grau II – pontuação acumulada de 5 a 6; Grau III – pontuação acumulada ≥ 7			

A graduação de tumores pode ser subjetiva e a reprodutibilidade entre patologistas pode variar. Além disto, a entrega ao patologista de uma amostra pequena, por vezes não representativa, associada ao cariz heterogêneo destes tumores, com variações nas áreas de populações celulares, pode ser uma das razões da ausência de consenso na graduação histológica (Ehrhart et al., 2012a).

Existem vários estudos que questionam o uso deste sistema de graduação para o fibrossarcoma felino, uma vez que não encontraram correlação entre o grau histológico, obtido segundo este esquema, e o prognóstico avaliado em termos de tempo de sobrevida (McEntee, 2010; Phelps, Kuntz, Milner, Powers & Bacon, 2011) ou recidiva local (Giundice et al., 2010; Romanelli et al. 2008). No entanto, avaliando a diferenciação tumoral como único parâmetro, foi estabelecida correlação com a recidiva local (Giundice et al., 2010) e ocorrência de metástases (Romanelli et al. 2008).

A contagem de mitoses, outro dos parâmetros incluídos na graduação histológica, também foi associada ao prognóstico – maior tempo médio de sobrevida em gatos com contagem de mitoses menor que 6 mitoses por campo (Bostock & Dye, 1979).

Muitos autores sugerem melhoramentos no sistema de graduação através da inclusão da avaliação de outras características morfológicas e clínicas destes tumores (Giundice et al., 2010; Hirschberger & Huttinger, 2010; Romanelli et al., 2008; Rowland, 2008; Schulman, 2008).

Por vezes pode existir dificuldade em distinguir fibrossarcomas com diferenciação baixa de outros tumores em circunstâncias semelhantes de diferenciação. É o caso do neurofibrossarcoma, hemangiopericitoma (Liptak & Forrest, 2012), leiomiossarcoma, sarcoma histiocítico, fasciite nodular, dermatofibroma e carcinoma de células fusiformes

(Gross et al., 2005). Nestes casos pode ser necessário recorrer-se a estudos imunohistoquímicos que auxiliem nesta diferenciação.

4.3. Imagiologia e estadiamento

O estudo imagiológico do tumor visa o seu estadiamento no sentido de identificar o tamanho e extensão, nomeadamente a presença de metástases regionais ou distantes (Hauck, 2012; McEntee, 2010). Os métodos utilizados são a radiografia, a ecografia, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a cintigrafia (Hauck, 2012).

Para pesquisa de metástases torácicas ou pulmonares, tecido mais frequentemente afetado (Liptak & Forrest, 2012), normalmente recorre-se à realização de 3 projeções radiográficas torácicas (Calfee, 2014).

A ecografia abdominal pode ajudar na determinação do local e extensão do tumor, na procura de metástases e pode ajudar na orientação na colheita de biópsias (McEntee, 2010).

Os meios imagiológicos mais avançados, tais como a tomografia computadorizada, com ou sem contraste, ressonância magnética e cintigrafia permitem um estudo mais detalhado das massas tumorais uma vez que os tecidos podem ser examinados em finas secções eliminando-se assim a sobreposição de estruturas presente nas radiografias. (Ferrari et al, 2015; McEntee, 2010). No caso da tomografia computadorizada é possível também produzir-se imagens a partir de diferentes ângulos rotacionais enriquecendo-se a informação recebida. Os dados recolhidos por estes meios imagiológicos podem então ser compilados em imagens tridimensionais permitindo uma melhor representação das estruturas anatómicas e das suas relações entre si (D'Anjou, 2013).

A TC permite investigar as características dos tecidos circundantes dos sarcomas, entre elas a reação inflamatória peri-tumoral, predominantemente presente em fibrossarcomas associados a locais de injeção, que é considerada como parte ativa da neoplasia, devendo ser incluída dentro do campo de excisão cirúrgica e que não é detetável pela palpação no exame físico (Travetti et al., 2013).

De modo a melhorar-se a imagem do tumor em estudo, a injeção de contraste na tomografia computadorizada permite uma melhor caracterização da vascularização e das margens tumorais, evidenciando a presença de extensões inflamatórias ou tumorais em tecidos moles que passariam despercebidas sem este procedimento (Samii, 2013). McEntee (2010) refere que o volume tumoral, medido em estudos de sarcomas felinos recorrendo a TC com contraste, pode exceder em 2 a 5 vezes o volume medido durante o exame físico.

A ressonância magnética permite fornecer mais informação, a nível de contraste, para tecidos moles, comparativamente com a tomografia computadorizada, mas devido à localização

frequente do fibrossarcoma na região torácica, são necessárias sequências específicas, *gating*, respiratórias e cardíacas que aumentam o tempo de realização do procedimento e de exposição. Este facto, aliado ao maior custo da realização de ressonância magnética, ao menor tempo de realização de TC, que também permite avaliação simultânea do parênquima pulmonar para deteção de metástases, constituem desvantagens da ressonância face à TC (Travetti et al., 2013).

5. Tratamento

O tratamento deve-se adequar a cada caso, sendo importante basear-se esta escolha nas características inerentes do tumor, tais como o tipo histológico, a extensão e relação com os tecidos adjacentes e a presença ou ausência de metástases. A condição geral do animal e a existência de doenças concomitantes também são fatores importantes a ter em consideração, pois poderão limitar e influenciar a escolha terapêutica (Ehrhart & Culp, 2012).

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do fibrossarcoma felino incluem a excisão cirúrgica ou a associação desta com outras modalidades terapêuticas adjuvantes ou neoadjuvantes, tais como a radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (Ehrhart & Culp, 2012; Hirschberger & Huttinger, 2010; McEntee, 2010; Straw, 2005).

5.1. Abordagem cirúrgica

A excisão cirúrgica é o tratamento de eleição para o fibrossarcoma felino (Goldschmidt & Hendrick, 2002; McEntee, 2010; Straw, 2006) sendo considerada a melhor opção para alcançar o controlo local do tumor (McEntee, 2010). No entanto, esta opção terapêutica não é benéfica em casos de fibrossarcomas multicêntricos de origem viral (Bacon, 2011).

O objetivo consiste, sempre que possível, na cura por excisão completa (Ryan et al., 2012). De modo a alcançar este objetivo é não só essencial um bom conhecimento da biologia do tumor mas também realizar-se um planeamento pré-cirúrgico adequado, recorrendo-se a meios complementares de diagnóstico imagiológico – TC ou RM – para determinar a localização anatómica exata do tumor e sua relação com os tecidos adjacentes. Com esta informação torna-se possível definir as margens cirúrgicas adequadas a cada caso e elaborar-se um plano para a sua reconstrução cirúrgica (Ehrhart & Culp, 2012).

A experiência do cirurgião é um fator a ter em consideração, uma vez que a experiência favorece a obtenção de margens cirúrgicas limpas, uma vez que os cirurgiões mais experientes tendencialmente executam procedimentos cirúrgicos mais agressivos (Ryan et al., 2012). Um estudo relatou um tempo mediano de recidiva significativamente maior em tumores removidos em centros de referência comparativamente com os removidos por

veterinários referentes, embora a sobrevivência global fosse semelhante (Hershey, Sorenmo, Hendrick, Shofer & Vail, 2000).

A excisão completa na primeira cirurgia é de extrema importância pois esta representa a melhor oportunidade de alcançar-se a cura em comparação com a realização de sucessivas cirurgias, no caso de a primeira excisão ter sido incompleta (Ryan et al., 2012). Excisões incompletas podem aumentar a morbidade do animal, os custos dos tratamentos, o risco de recidiva e podem diminuir o tempo de sobrevivência (Dernell, Withrow, Kuntz & Powers, 1998; Giudice et al., 2010). Aliás num estudo, Giudice et al. (2010) relataram uma taxa de recidiva 3 vezes maior em animais com excisões incompletas *versus* animais com excisões completas, com 58% e 19% respetivamente.

Em fibrossarcomas nos gatos está indicada uma excisão cirúrgica agressiva com margens cirúrgicas amplas de 3 a 5 centímetros em redor do tumor e pelo menos um plano tecidual abaixo dos tecidos afetados (McEntee, 2010). Para se alcançar estas margens poderá ser necessária uma abordagem cirúrgica mais radical com miotomia e ostectomias – por exemplo escapulectomia parcial, hemipelvectomia, e amputação (McEntee, 2010; Ryan et al., 2012). Esta abordagem cirúrgica mais agressiva é especialmente indicada para casos de fibrossarcoma associado a locais de injeção (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Hirschberger & Huttinger, 2010; McEntee, 2010).

No decurso da excisão cirúrgica deve-se remover também os percursos e cicatrizes de biópsias em bloco com o tumor (Liptak & Forrest, 2012).

Nos casos em que a remoção completa do tumor não é possível devido à proximidade ou envolvimento de estruturas anatómicas importantes ou em estádios avançados, com presença de metástases, a realização de cirurgias agressivas ou radicais poderá já não possuir o efeito curativo desejado, pelo que a realização de cirurgias mais conservadoras com cariz paliativo pode ser uma opção (Ehrhart & Culp, 2012; Jermyn & Lascelles, 2010; Ogilvie & Moore, 1995; Ryan et al., 2012). A exérese marginal ou a citorredução do tumor são exemplos disso, especialmente se estes constituírem uma perturbação ao bem-estar do animal. Esta cirurgia de cariz paliativo visa proporcionar um maior conforto, dignidade e uma melhor qualidade de vida, pelo que a realização deste tipo de cirurgia não deverá ocorrer se esta comprometer o seu propósito (Ehrhart & Culp, 2012; Jermyn & Lascelles, 2010). Na remoção destes tumores é importante seguir os princípios da cirurgia oncológica de modo a evitar a disseminação de células tumorais no campo cirúrgico (Ehrhart & Culp, 2012; Jermyn & Lascelles, 2010). Fazer uma disseção cuidadosa evitando incidir o tumor, executar uma manipulação minimalista dos tecidos e substituir os instrumentos cirúrgicos utilizados na remoção do tumor no momento do encerramento da ferida e no começo da cirurgia reconstrutiva são

alguns dos princípios a seguir. Esta troca de instrumentos também é aconselhada a quando da remoção de vários nódulos tumorais em diferentes localizações anatômicas (Ehrhart & Culp, 2012; Jermyn & Lascelles, 2010).

Após a excisão, o tecido removido, onde se inclui o tumor, deve ser enviado para análise histopatológica (Bacon, 2011; Ryan et al., 2012). Esta irá não só permitir confirmar o diagnóstico inicial mas também avaliar a ausência ou presença de células tumorais nas margens da peça cirúrgica e assim diferenciar entre margens limpas, mínimas ou contaminadas. Saber se uma ressecção foi completa ou incompleta permitirá identificar animais que podem necessitar de tratamento cirúrgico adicional, tratamentos complementares como radioterapia e quimioterapia, ou uma combinação dos tratamentos enumerados (Bacon, 2011; Ryan et al., 2012).

5.2. Abordagem médica

5.2.1. Radioterapia

No tratamento dos fibrossarcomas felinos a radioterapia costuma ser parte integrante de uma terapêutica multimodal – adjuvante ou neoadjuvante –, sendo apenas paliativa como abordagem única (Hirschberger & Huttinger, 2010; Ladlow, 2013). Esta associação, em estudos com casos de fibrossarcoma associado a locais de injeção, levou a maiores intervalos livres de doença (ILD) e tempo de sobrevivência (TS) (Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Eckstein et al., 2009; Hahn, Endicott, King & Harris-King, 2007) em comparação com estudos relativos à execução de excisão cirúrgica isoladamente (Dillon, Mauldin & Baer, 2005; Hershey et al., 2000). No entanto, existem estudos sem o uso de radioterapia e com abordagens cirúrgicas mais radicais com ILD e TS semelhantes (Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011).

A radioterapia neoadjuvante costuma ser aconselhada em massas tumorais de grandes dimensões, onde o tamanho, aliado ao local anatômico onde se encontram, não permite o uso da técnica cirúrgica adequada sem comprometer o aspeto estético e funcional. A lógica assenta na redução do tamanho tumoral aliado à redução dos infiltrados microscópicos do tumor que invadem periféricamente os tecidos subcutâneos, reduzindo assim a possibilidade de ocorrerem células tumorais nas margens cirúrgicas (Ladlow, 2013; McEntee, 2010).

A radioterapia adjuvante costuma ser aconselhada em gatos nos quais foi efetuada uma excisão marginal ou conservadora, gatos com recidiva e em gatos com margens cirúrgicas incompletas ou contaminadas (Romanelli et al., 2008). A lógica assenta na redução ou eliminação das eventuais células tumorais remanescentes.

A radioterapia adjuvante resultou em bons resultados de 37 meses de ILD e 43 meses de TS (Eckstein et al., 2009) que ofuscam os demais relativos à aplicação neoadjuvante (Cronin et al., 1998; Mayer, Treuil & LaRue, 2009) comparativamente.

As doses totais administradas variam entre os 32 Gy e os 69 Gy, divididas em 4 a 21 frações que variam entre 3 a 8 Gy, diárias, em dias alternados ou até semanais (Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Kobayashi et al., 2002; Mayer et al., 2009; Romanelli et al., 2008). O campo irradiado costuma englobar pelo menos 3 centímetros de tecido presumidamente normal adjacente ao tumor ou cicatriz cirúrgica. Na radioterapia adjuvante o intervalo desde a cirurgia até o início da radioterapia pode variar de 2 dias (Cohen et al., 2001), 10 a 14 dias (Romanelli et al., 2008) ou 2 a 4 semanas (Hahn et al., 2007). Na radioterapia neoadjuvante o tempo desde o fim da radioterapia até a cirurgia varia entre 2 a 4 semanas (Cronin et al., 1998; Kobayashi et al., 2002).

5.2.2. Quimioterapia

A eficácia da quimioterapia no tratamento dos fibrossarcomas felinos ainda não está completamente esclarecida e o seu papel numa abordagem multimodal no tratamento destes sarcomas ainda é controverso (Bowl, 2015; Ladlow, 2013; Martano et al., 2011; Spugnini et al., 2007). É usada em tumores com alto grau, em tumores inoperáveis, em casos em que existe doença metastática ou numa abordagem multimodal conjuntamente com cirurgia e radioterapia. Podem ser usados protocolos com apenas um ou com combinações de vários agentes quimioterápicos.

A doxorubicina é o agente quimioterápico mais utilizado nos sarcomas felinos associados a locais de injeção. É normalmente empregue como adjuvante ou neoadjuvante à abordagem cirúrgica, à radioterapia, ou a ambos, utilizado como agente único ou em associação.

Num estudo de Poirier et al. (2002) com 33 gatos com sarcomas associados a locais de injeção macroscópicos foi comparado o uso de doxorubicina (1mg/kg por via endovenosa a cada 3 semanas até 5 ciclos) ou doxorubicina lipossomal (1-1,5mg/kg por via endovenosa a cada 3 semanas até 5 ciclos). Apesar de não se terem verificado diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos a taxa de resposta foi de 39%, com 5 gatos a responder completamente e 8 gatos a responder parcialmente com uma redução maior que 50% do tamanho tumoral. Esta resposta teve uma duração mediana de 84 dias. Neste mesmo estudo 75 gatos com presumida doença microscópica após a cirurgia foram tratados com quimioterapia (doxorubicina ou doxorubicina lipossomal) e o seu ILD (388 dias)

demonstrou ser significativamente maior que o ILD do grupo controlo histórico sujeito apenas a cirurgia (93 dias).

Um segundo estudo de Kleiter et al. (2010) utilizou doxorrubicina lipossomal concomitantemente com radioterapia paliativa, investigando a hipótese de que este composto provocaria um aumento da sensibilização à radiação por parte das células tumorais. A taxa e duração de resposta foram maiores em comparação com o estudo de Poirier et al. (2002). Kleiter et al. (2010) administraram uma dose de doxorrubicina lipossomal (1mg/kg diluído em 100 ml de 5% glucose por via endovenosa a uma taxa de infusão constante durante 20 minutos) antes da segunda dose de radioterapia (fracionada diariamente com uma mediana de 5 doses) no tratamento de 10 gatos com fibrossarcomas em estado avançado. A taxa de resposta foi de 70% com 2 gatos a responder completamente (sem tumor mensurável) e 5 gatos a responder parcialmente com uma redução maior que 50% do tamanho tumoral. Esta resposta teve uma duração mediana de 237 dias.

Num estudo de Barber et al. (2000) com 12 gatos com fibrossarcomas inoperáveis (a maioria recorrentes), a combinação de doxorrubicina (20-30mg/m² de superfície corporal por via endovenosa) e ciclofosfamida (50mg/gato por via oral dividida em 2 ou 4 doses) a cada 21 dias perfazendo uma mediana de 4 ciclos, levou a uma redução maior que 50% do tamanho tumoral em 50% dos gatos. Esta resposta teve uma duração mediana de 125 dias, tendo todos os gatos envolvidos desenvolvido doença progressiva.

O uso de doxorrubicina neoadjuvante e adjuvante à cirurgia foi investigado por Martano et al. (2005). Neste estudo esta associação terapêutica foi comparada com o uso de cirurgia isoladamente (20 gatos). Foram administrados, a 49 gatos, 4 ciclos de doxorrubicina (1mg/kg, por via endovenosa a cada 3 semanas) e após 10 dias da segunda dose de doxorrubicina foi realizada excisão cirúrgica radical em bloco. Apesar de os valores da taxa de recidiva e taxa de ocorrência de metástases terem sido ligeiramente superiores para o grupo de gatos que receberam a associação terapêutica, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos. Um achado deste estudo, na maioria dos casos, foi a redução de 10 a 30% do volume tumoral após a administração da primeira dose de doxorrubicina. Ainda neste estudo, em caso de recidiva e em modo paliativo, procedeu-se à administração de ciclofosfamida (50mg/m² de superfície corporal, por via oral, 4 dias por semana).

A doxorrubicina também tem sido empregue em conjugação com a cirurgia aliada à radioterapia. Bregazzi et al. (2001), Cohen et al. (2000) e Hahn et al. (2007) utilizaram protocolos com doxorrubicina após a administração de radioterapia pós-cirúrgica, no primeiro estudo, ou com sobreposição à radioterapia pós-cirúrgica nos últimos 2 estudos. No primeiro

estudo a doxorubicina (1mg/kg, por via endovenosa, a cada 3 semanas até perfazer 5 doses) foi administrada 2 a 4 semanas após a radioterapia. Neste estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o ILD ou TS do grupo de gatos submetidos a quimioterapia (18 gatos) e do grupo de gatos não submetidos (7 gatos). No segundo estudo foi utilizada a combinação de doxorubicina (20mg/m² de superfície corporal, por via endovenosa) e ciclofosfamida (100mg/m² de superfície corporal, por via endovenosa) ambos a cada 3 semanas até perfazer 4 ciclos. Os autores não encontraram diferenças na taxa de recidiva, taxa de metástases e TS entre os gatos submetidos a quimioterapia (26 gatos) e não submetidos a quimioterapia (50 gatos). No terceiro estudo a utilização de doxorubicina (1mg/kg, por via endovenosa de forma lenta ao longo de 30 minutos, a cada 3 semanas até perfazer 5 doses, com as 3 primeiras doses a coincidir com as últimas sessões de radioterapia) resultou num ILD significativamente maior para os gatos submetidos a quimioterapia (29 gatos) em comparação com gatos não submetidos (42 gatos). No entanto o TS não demonstrou ser diferente entre os dois grupos.

Cronin et al. (1998) utilizaram quimioterapia com doxorubicina (10mg/m² de superfície corporal, por via endovenosa, uma vez por semana até perfazer 1 a 4 ciclos) e radioterapia pré-cirúrgica (excisão realizada 2 a 4 semanas após a conclusão dos tratamentos referidos) e referiram que não identificaram relação entre o ILD e o uso concomitante de quimioterapia. Ainda neste estudo alguns sarcomas que recidivaram foram tratados com outros agentes quimioterápicos como a mitoxantrona ou carboplatina.

Além da doxorubicina e ciclofosfamida, a carboplatina é outro agente quimioterápico comumente utilizado.

Num estudo de Kobayashi et al. (2002), 19 gatos receberam carboplatina (150-250mg/m² de superfície corporal, por via endovenosa, a cada 3 semanas até atingir uma mediana de 2,6 doses) e radioterapia pré-cirúrgica. Os autores não encontraram uma relação significativa entre a administração de quimioterapia ou tipo de quimioterapia e ILD, mesmo apesar de os gatos tratados com carboplatina terem apresentado o melhor ILD em comparação com os outros grupos de tratamento que incluíram quimioterapia com outros agentes ou tratamento sem quimioterapia.

Outro fármaco usado é a ifosfamida. Num estudo prospetivo de Rassnick et al. (2006), o uso da ifosfamida em 27 gatos com sarcomas associados a locais de injeção, na dose de 900 mg/m² de superfície corporal por via endovenosa de forma lenta durante 30 minutos a cada 3 semanas e com uma mediana de 2 ciclos por gato, resultou na diminuição mensurável em mais de 50% do tamanho do tumor em 41% dos gatos, com uma duração de resposta mediana de 70 dias.

Além destes agentes quimioterápicos e combinações de modalidades terapêuticas já referidas, outros tipos de tratamento utilizando fármacos quimioterápicos associados a eletroterapia foram publicados.

Spugnini et al. (2007) investigaram a viabilidade e eficácia do uso intraoperatório ou pós-operatório de eletroquimioterapia com bleomicina, e a possibilidade de repetir o tratamento em caso de recidiva. O protocolo intraoperatório consistiu na administração de bleomicina (1,5 IU/ml, infiltrada localmente no leito tumoral e em 1 cm de margens em todas as direções), seguida da administração de 8 pulsos elétricos bifásicos a uma voltagem de 800 V/cm. Uma semana depois, foi repetido o tratamento mas com pulsos elétricos de 1300 V/cm. O protocolo pós-operatório consistiu em dois tratamentos locais de eletroquimioterapia com 1 semana de intervalo. A bleomicina foi infiltrada na sutura cirúrgica e em 3 cm de tecido aparentemente normal em redor a uma profundidade de 1,5 cm e os pulsos elétricos tinham uma voltagem de 1300 V/cm. Neste estudo, os gatos que receberam cirurgia com eletroquimioterapia tiveram um ILD maior (Intraoperatório: 19 gatos com 12 meses; Pós-operatório: 39 gatos com 19 meses) que os gatos que apenas receberam cirurgia (14 gatos com 4 meses). Baseados nos resultados, os autores sugerem que a eletroquimioterapia é uma adição bem tolerada e potencialmente útil na cirurgia para controlar fibrossarcomas de alto grau. Posteriormente, noutro trabalho, foi avaliada a capacidade da eletroquimioterapia permitir a utilização de cisplatina local em gatos, apesar da alta toxicidade deste agente quando administrado sistemicamente nesta espécie (Spugnini et al., 2011). O protocolo utilizado assemelha-se ao empregue no pós-operatório do estudo anterior, mas desta vez com cisplatina (0,5 mg/ml). O estudo concluiu que nos gatos que receberam esta associação terapêutica (64 gatos), o único parâmetro estatisticamente significativo, foi um aumento do controlo local do tumor em comparação com o grupo controlo que apenas recebeu tratamento cirúrgico (14 gatos). Apesar de o ILD mediano não ter sido atingido no primeiro grupo o tempo médio de recidiva foi de 666 dias e o ILD mediano no segundo grupo foi de 180 dias.

Wójcik et al. (2015) investigaram o uso de nanopartículas de ouro coloidal como sistema de entrega de doxorubicina, *in vitro*, a quatro linhas celulares de fibrossarcoma felino. Através do uso de nanopartículas de ouro estabilizadas por glutathione não covalentemente modificadas com doxorubicina (Au-GSH-Dox) conseguiram identificar um maior efeito citotóxico em 3 linhas celulares investigadas em comparação com doxorubicina livre. Estes resultados indicam que esta combinação da doxorubicina às nanopartículas de ouro poderá aumentar a eficácia da doxorubicina ajudando a ultrapassar a resistência a este agente quimioterápico em linhas celulares de fibrossarcoma felino.

Holtermann, Kiupel e Hirschberger (2016) avaliaram a eficácia e efeitos secundários do uso do inibidor da tirosina-quinase toceranib no tratamento de 18 gatos com sarcomas associados a locais de injeção inoperáveis, 14 deles fibrossarcomas. Os autores usaram uma dose mediana de 2,56 mg/kg (2,07-3,37 mg/kg) por via oral com tomas em dias alternados e seguiram os animais por 85 dias. Este estudo não demonstrou eficácia clínica uma vez que não ocorreu diminuição do tamanho tumoral que os autores esperavam.

Em contraste com os resultados do estudo anterior, um estudo de Katayama et al. (2004) demonstrou que *in vitro* o imatinib, um inibidor da tirosina-quinase, inibia, em linhas celulares de fibrossarcomas espontâneos e de fibrossarcomas felinos associados a locais de injeção, uma via de sinalização envolvida no crescimento tumoral, proteção celular da apoptose e no efeito de resistência aos quimioterápicos. Os autores também demonstraram que o imatinib inibia o crescimento de linhas celulares de fibrossarcomas felinos associados a locais de injeção em modelos *in vivo*, com ratinhos.

Lawrence et al. (2012) num estudo *in vitro* com duas linhas celulares de sarcomas associados a locais de injeção retiradas de um mesmo paciente, uma do tumor primário e outra de uma metástase pulmonar, obtiveram resultados semelhantes aos de Katayama et al. (2004) usando outro inibidor da tirosina-quinase, o masitinib, que demonstrou ter atividade anti-proliferativa e pro-apotótica nessas linhas celulares.

Outros estudos *in vitro* com duas e quatro linhas celulares de sarcomas felinos associados a locais de injeção verificaram a sensibilidade destas células à mitoxantrona (Williams, Banerji, Klausner, Kapur & Kanjilal, 2001) e à vincristina e placlitaxel (Banerji, Li, Klausner, Kapur & Kanjilal, 2002), respetivamente.

5.2.3. Imunoterapia

A imunoterapia tem vindo a ser cada vez mais estudada em fibrossarcomas felinos, tanto *in vivo* como *in vitro*. A sua utilização é sobretudo como neoadjuvante ou adjuvante às terapêuticas mais comuns no tratamento dos fibrossarcomas felinos.

Num estudo de Hampel et al. (2007) foi testada a segurança e viabilidade do interferão- ω felino recombinante (rFeIFN- ω) como neoadjuvante e adjuvante da cirurgia em 20 gatos com fibrossarcomas. Num protocolo de 12 injeções de 1×10^6 U/kg de rFeIFN- ω durante 5 semanas: 1 injeção intra-tumoral diária durante 3 dias consecutivos, na segunda semana uma quarta injeção intra-tumoral anterior à excisão cirúrgica do tumor com margens amplas de 3 cm. Nos 2 dias consecutivos foi administrada mais 1 injeção diária desta vez por via subcutânea no local da excisão cirúrgica do tumor e nas restantes 5 semanas de tratamento foram administradas por via subcutânea 2 injeções por semana. Ocorreu recidiva local em

9/20 (45%) dos casos e metastização pulmonar num caso. Aos 360 dias após a excisão cirúrgica, final do período de acompanhamento do estudo, 10/20 dos animais estavam livres de doença. Os autores concluíram que a imunoterapia com rFeIFN- ω era segura, bem tolerada e de fácil execução em contexto clínico e que o rFeIFN- ω é capaz de aumentar a expressão de moléculas do complexo maior (ou principal) de histocompatibilidade (MHC) de classe I em células de fibrossarcoma felino, enquanto que o interferão γ (IFN- γ) é capaz de modular a expressão de moléculas do MHC de classe I e II.

Num estudo de Jourdiier et al. (2003) em que foi empregue uma abordagem multimodal ao tratamento de fibrossarcomas felinos com cirurgia, radioterapia e imunoterapia, foi estudada a eficácia na prevenção de recidivas da administração local de dois poxvírus recombinantes, o ALVAC-fIL2, derivado de uma estirpe vacinal *canarypox* e que expressa interleucina-2 (IL-2) felina, e o NYVAC-hIL2, derivado de uma estirpe do vírus *copenhagen vaccinia* e que expressa IL-2 humana. Após a excisão cirúrgica do tumor e no início da radioterapia os gatos foram distribuídos por três grupos (compostos por 18 gatos cada): um grupo controlo em que os gatos não receberam imunoterapia, um grupo em que se administrou ALVAC-fIL2 e um grupo em que se administrou NYVAC-hIL2. A imunoterapia consistiu na administração consecutiva de 7 injeções subcutâneas, no local da excisão cirúrgica, de 5×10^6 DICC₅₀ de ALVAC-fIL2 ou $5 \times 10^{6.7}$ PFU de NYVAC-hIL2 em 0,5 ml de solução tampão. Na primeira semana foram administradas 2 injeções (dia 1 e 5, uma em cada dia) e as restantes foram administradas uma vez por semana no primeiro dia da semana 2, 3, 4, 6 e 8. A taxa de recidiva, ao fim de um acompanhamento clínico de 12 meses, no grupo controlo foi de 61% (11/18 gatos), no grupo que recebeu NYVAC-hIL2 foi de 39% (7/18 gatos) e no grupo que recebeu ALVAC-fIL2 foi de 28% (5/18 gatos). Comparando os grupos, este estudo demonstrou que a taxa de recidiva foi significativamente maior no grupo controlo do que nos grupos que receberam imunoterapia, o que leva os autores do estudo a reconhecer a sua viabilidade e a aconselharem estudos futuros com esta imunoterapia.

6. Prognóstico

Poder avaliar o prognóstico de um animal oncológico é não só de extrema importância para o animal mas também para o clínico e para o dono. Um prognóstico fiável é uma ferramenta importante no decurso das decisões clínicas e terapêuticas a tomar. O prognóstico obtém-se através da análise de fatores preditivos (Romanelli et al., 2008). Estes fatores poderão influenciar o desenlace da doença e assim, através da sua identificação, ajudar a prever o grande sucesso da terapêutica aplicada. Poderão ser fatores preditivos da ocorrência de um evento (ocorrência de recidiva local, ocorrência de metástases ou ocorrência de morte) e, por

consequente, ajudar a determinar se o animal terá um intervalo livre de doença mais breve ou mais prolongado, ou se o seu tempo de sobrevida tenderá a ser maior ou menor.

Em vários estudos de gatos com fibrossarcomas sujeitos a excisão cirúrgica, quer isoladamente ou associada a terapêuticas neoadjuvantes ou adjuvantes, a idade no momento do diagnóstico não demonstrou ser um fator preditivo de prognóstico, pois não influenciou a taxa de recidiva (Cohen et al., 2001), nem a taxa de metástases (Cohen et al., 2001), nem o intervalo livre de doença (Cohen et al., 2001; Davidson et al., 1997; Eckstein et al., 2009; Kobayashi et al., 2002) e nem teve influência no tempo de sobrevida (Cohen et al., 2001; Davidson et al., 1997; Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Mayer et al., 2009; Romanelli et al., 2008).

No estudo de Eckstein et al. (2009) a raça dos animais com sarcomas associados a locais de injeção também não foi considerada como um fator preditivo de prognóstico, uma vez que não demonstrou ter influência no intervalo livre de doença nem no tempo de sobrevida. Hahn et al. (2007) chegaram à mesma conclusão relativamente ao tempo de sobrevida.

Alguns estudos investigaram a influência do sexo do animal como possível fator de prognóstico. Eckstein et al. (2009) determinaram que este fator não influenciava o intervalo livre de doença nem o tempo de sobrevida. A maioria dos estudos suporta esta falta de influência do sexo do animal relativamente ao tempo de sobrevida (Hahn et al., 2007; Mayer et al., 2009; Phelps et al., 2011; Romanelli et al., 2008), no entanto, no estudo de Cohen et al. (2001), verificou-se que os machos castrados tinham um tempo de sobrevida significativamente mais curto em comparação com fêmeas castradas.

O peso do animal no momento do diagnóstico também demonstrou não ter influência no intervalo livre de doença (Eckstein et al., 2009; Kobayashi et al., 2002) nem no tempo de sobrevida (Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Mayer et al., 2009) em animais com sarcomas associados a locais de injeção.

Além de fatores intrínsecos do animal, existem ainda outros fatores que podem influenciar o prognóstico, nomeadamente os relacionados com as características do tumor e com o tratamento efetuado.

Para os fibrossarcomas de etiologia viral, embora raros, o prognóstico é normalmente reservado, devido à sua etiopatogenia - apresentação multicêntrica, rapidez de crescimento, invasão, capacidade de metastização e à sua limitação terapêutica (Macy & Henry, 2012; Morris & Dobson, 2001; Straw, 2005). Os fibrossarcomas associados a locais de injeção são biologicamente mais agressivos e possuem maior probabilidade de recorrer após a excisão cirúrgica comparativamente com os fibrossarcomas espontâneos ou não associados a locais de injeção (Doddy, Glickman, Glickman e Janovitz, 1996; Hendrick et al., 1994).

A dimensão e a localização anatômica podem influenciar a possibilidade de obtenção de uma excisão completa do tumor, uma vez que a capacidade marcadamente invasiva destes tumores requer a sua exérese cirúrgica com margem ampla e portanto a localização em que estes tumores se encontram inseridos e a sua relação com os tecidos adjacentes irá condicionar o procedimento cirúrgico e o tamanho da excisão cirúrgica (McEntee, 2010; Ryan et al., 2012). A dimensão tumoral mostrou ser um fator preditivo de prognóstico pós-cirúrgico para o tempo de sobrevida (Cohen et al. 2001, Dillon et al. 2005). Tumores de dimensão menor que 2 centímetros apresentaram um melhor prognóstico, com um tempo de sobrevida significativamente mais prolongado, em comparação com tumores de dimensão maior que 2 centímetros (Dillon et al. 2005). No estudo de Eckstein et al. (2009) a dimensão visível do tumor no grupo de gatos sujeitos a radioterapia paliativa fracionada também foi um fator de prognóstico, não só para o tempo de sobrevida mas também para o período livre de progressão da doença. Neste grupo os gatos sem tumores visíveis apresentaram um tempo de sobrevida e um período livre de progressão da doença significativamente mais prolongados que os gatos com doença macroscópica. No entanto, alguns autores não encontraram associação entre a dimensão do tumor e o tempo de sobrevida (Cronin et al., 1998; Hahn et al., 2007; Kobayashi et al., 2002; Phelps et al., 2011; Romanelli et al., 2008). Os diferentes métodos de medição do tumor podem ter influenciado estas discrepâncias entre os vários estudos. Na maioria dos estudos o método de medição não é mencionado, no entanto Romanelli et al. (2008) assumiram terem utilizado a craveira na maioria das medições e utilizado exames de tomografia computadorizada, técnica de eleição proposta por estes autores. McEntee & Samii (2000) compararam estas duas técnicas de medição e concluíram que em 85,7 % dos casos os volumes pré e pós-contraste do tumor, determinados por tomografia computadorizada, eram maiores do que os volumes determinados com base no exame físico, manualmente com craveira. A tomografia computadorizada auxiliou a detetar melhor a extensão real do tumor e com base nestas informações as recomendações terapêuticas foram frequentemente alteradas, tendo sido recomendado por exemplo aumentar a carga cirúrgica, adicionar radioterapia ou prosseguir apenas com quimioterapia paliativa (McEntee & Samii, 2000). Este planeamento mais detalhado da cirurgia ou da associação de terapêuticas a prosseguir, poderá aumentar a probabilidade de sucesso e de obter-se um prognóstico mais favorável.

Em vários estudos a localização anatômica dos fibrossarcomas não demonstrou ter valor prognóstico quanto ao tempo de sobrevida (Cohen et al., 2001; Davidson et al., 1997; Dillon et al., 2005; Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Hershey et al., 2000; Kobayashi et al., 2002; Romanelli et al., 2008). No entanto num estudo por Hershey et al. (2000) este fator

influenciou o intervalo livre de doença. Nesse estudo os gatos com sarcomas localizados nos membros posteriores tinham um intervalo livre de doença significativamente maior quando comparados com gatos com sarcomas noutras localizações anatómicas como nos flancos, na zona interescapular ou zona lombar. A amputação foi a técnica cirúrgica escolhida na maioria dos sarcomas localizados nos membros, e os autores presumem que a diferença apresentada tenha sido atribuível á maior eficácia desta técnica radical na obtenção de uma excisão completa do tumor.

O tipo de cirurgia (marginal, ampla ou radical) é por isso um ponto crítico no tratamento. A ocorrência de recidiva local pós-cirúrgica e o desenvolvimento de metástases está significativamente associada a intervalos livres de doença (Cohen et al., 2001) e a tempos de sobrevida mais curtos (Cohen et al., 2001; Phelps et al., 2011; Romanelli et al., 2008). Portanto, o objetivo da abordagem cirúrgica curativa deverá ser obter uma excisão completa. No estudo de Hershey et al. (2000) uma primeira excisão radical de fibrossarcomas resultou num intervalo livre de doença significativamente mais longo em comparação com primeiras excisões marginais ou amplas, tendo também este último tipo de excisão resultado em maior intervalo livre de doença em comparação com excisões marginais. A conclusão de Davidson et al. (1997) acerca da eficácia superior de excisões radicais, como a amputação de membros, na obtenção de uma excisão completa em comparação com excisão ampla de tumores na mesma localização suporta a conclusão de Hershey et al. (2000). No entanto, nem Hershey et al. (2000) nem Dillon et al. (2005) encontraram uma relação estatisticamente significativa, prognóstica, entre o tipo de excisão empregue e um maior tempo de sobrevida.

De entre os estudos mencionados nesta dissertação em que os autores optaram por empregar apenas a abordagem cirúrgica como tratamento de sarcomas felinos associados a locais de injeção, o estudo de Phelps et al. (2011), um estudo em que o protocolo compreendia efetuar excisões radicais com 5 centímetros de margens laterais e dois planos fasciais de profundidade, foi o estudo em que se obteve um maior intervalo livre de doença (tempo mediano de 309 dias) e um maior tempo de sobrevida (tempo mediano de 901 dias) para os animais estudados. Nesse estudo foram empregues vários tipos de cirurgia radicais, algumas requerendo apenas a excisão de tecido mole, outras requerendo osteotomias ou até amputações, e estes vários tipos foram comparados e os resultados indicaram que os tipos de cirurgia radical não tiveram diferente influência no resultado final do tratamento (Phelps et al., 2011).

No estudo de Kobayashi et al. (2002) a realização de uma excisão completa foi o único fator que afetou o prognóstico dos gatos em estudo. Os gatos com excisões completas tiveram um maior “tempo até o primeiro evento” (tempo desde o primeiro dia de tratamento até ocorrer

recidiva local, desenvolvimento de metástases ou a morte) em comparação com os gatos com excisões incompletas.

A excisão completa muitas vezes não é alcançada com excisão marginal, e tal pode resultar numa alta taxa de recidiva local e maior dificuldade em obter uma excisão completa em cirurgias subsequentes (Hershey et al., 2000). Davidson et al. (1997) também referem a importância de se obter uma excisão completa na primeira abordagem cirúrgica, salientando de novo que este objetivo se torna mais difícil de alcançar com o número crescente de cirurgias para tratar as recidivas. Além deste achado, Hershey et al. (2000) também verificaram que a maioria dos gatos apresentava um menor intervalo livre de doença com cada cirurgia sucessiva.

Cohen et al. (2001) fizeram uma comparação semelhante, compararam gatos que foram submetidos a mais que uma cirurgia antes da realização de radioterapia com gatos submetidos apenas a uma cirurgia antes da realização de radioterapia e chegaram à conclusão que os últimos não só tiveram uma taxa de recidiva mais baixa mas também tiveram um intervalo livre de doença significativamente mais longo. Contudo neste estudo não foram detetadas diferenças significativas no tempo de sobrevida entre os dois grupos de gatos. Outros estudos não detetaram diferenças significativas entre os grupos relativas ao intervalo livre de doença (Bregazzi et al., 2001; Cronin et al., 1998) nem relativas ao tempo de sobrevida (Bregazzi et al., 2001; Dillon et al., 2005; Romanelli et al., 2008). Apesar de não terem encontrado associação entre o número prévio de cirurgias e o resultado final do tratamento no grupo de gatos submetidos a radioterapia com intento curativo, Eckstein et al. (2009) detetaram que um número crescente de cirurgias anteriores à radioterapia estava significativamente associado a menores tempos de sobrevida em gatos submetidos a radioterapia paliativa fracionada grosseiramente.

Hershey et al. (2000) investigaram se haveria diferenças no prognóstico de gatos submetidos a cirurgia realizada por veterinários referentes *versus* gatos submetidos a cirurgia realizada por veterinários em instituições de referência. Nesta comparação, os gatos submetidos a cirurgia realizada por veterinários em instituições de referência apresentaram um intervalo livre de doença significativamente mais longo, tendo os autores atribuído este resultado ao facto de nessas instituições serem mais comumente praticadas excisões amplas ou radicais. Não obstante, não foram detetadas diferenças significativas nas curvas de sobrevivência.

Como referido anteriormente, a excisão completa é o objetivo de uma abordagem cirúrgica curativa, e esta é avaliada através da análise histológica das margens cirúrgicas dos tecidos extirpados, onde o patologista assume um papel fundamental (Giudice et al., 2010). Cabe ao patologista avaliar se as margens cirúrgicas definidas e executadas pelo cirurgião são

adequadas, ou seja, avaliar se na periferia do tecido extirpado existem células tumorais, e nesse caso avaliar e classificar a distância destas relativamente à margem criada. Existe uma grande variação na nomenclatura e de critérios utilizados para classificar as margens histológicas de sarcomas felinos. Contudo as margens podem ser classificadas como margens contaminadas, mínimas ou limpas. Margens contaminadas (também referidas como incompletas ou infiltradas) são geralmente definidas como contendo células neoplásicas na superfície de corte das margens cirúrgicas. No estudo de Giudice et al. (2010) as margens foram classificadas como infiltradas com base na presença de células neoplásicas nas margens analisadas. Margens mínimas (também referidas como marginais ou “clean but close”) têm sido variavelmente definidas como margens contendo células neoplásicas que embora não se estendam à margem de excisão estão a menos de 1 cm dessa margem (Eckstein et al., 2009; Romanelli et al., 2008) ou margens que não contêm tecido normal além da pseudocápsula (Romanelli et al., 2008). Margens limpas (também referidas como completas, não infiltradas ou amplas) têm sido variavelmente definidas de forma distinta consoante o autor: como margens em que existe mais que 1 cm de tecido normal, sem células neoplásicas, em redor do tumor (Eckstein et al., 2009); margens em que existe entre 1 a 3 cm de tecido normal em redor do tumor (Romanelli et al., 2008); margens em que não estão presentes células neoplásicas nas tiras de 3-4 mm de largura obtidas seguindo todo o perímetro da peça cirúrgica (Giudice et al., 2010). Alguns estudos fornecem poucos detalhes a respeito de como foram classificadas as margens cirúrgicas ou simplesmente referem que a excisão foi completa ou incompleta (Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Phelps et al., 2011).

Geralmente os estudos que utilizam as 3 classificações consideram que peças cirúrgicas com margens limpas ou mínimas correspondem a uma excisão completa e margens contaminadas correspondem a uma excisão incompleta (Eckstein et al., 2009; Romanelli et al., 2008).

Em alguns estudos (Cohen et al., 2001; Dillon et al., 2005), o cirurgião avalia se a excisão foi completa ou incompleta, no entanto existe pouca investigação sobre até que ponto há correlação entre esta avaliação feita macroscopicamente pelo cirurgião no momento da cirurgia e a avaliação histológica das margens cirúrgicas (Dennis et al., 2011). No estudo de Cohen et al. (2001) o resultado da avaliação histológica das margens confirmou a avaliação do cirurgião em 85% dos casos com margens completas e em 100% dos casos com margens incompletas, o que indica que a precisão geral do cirurgião na avaliação de integridade da excisão foi elevada, correspondendo aos resultados da avaliação histológica em 89% dos casos. Nos estudos de Dillon et al. (2005) e Cohen et al. (2001) esta avaliação do cirurgião não teve valor prognóstico em relação ao tempo de sobrevivência dos animais em estudo.

A presença de margens completas foi considerada fator de prognóstico em vários estudos (Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Giudice et al., 2010; Kobayashi et al., 2002). Cronin et al. (1998) chegaram à conclusão que gatos com células neoplásicas nas margens histológicas tinham um intervalo livre de doença significativamente mais curto que gatos com margens histológicas limpas. Davison et al. (1997) chegaram à mesma conclusão relativamente ao intervalo livre de doença e também verificaram que os gatos com margens limpas tinham um tempo de sobrevida significativamente mais longo que gatos com margens contaminadas. Giudice et al. (2010) verificaram que a recidiva local pós-cirúrgica do tumor era cerca de 10 vezes mais frequente em casos que foram classificados como tendo as margens histológicas infiltradas do que em casos com margens não infiltradas. Esta correlação, entre margens contaminadas e recidiva tumoral, confirma que uns dos fatores mais importantes no tratamento dos sarcomas associados a locais de injeção é a obtenção de margens limpas (Giudice et al., 2010). Neste estudo 69% dos casos com margens infiltradas e 19% dos casos com margens não infiltradas recidivaram. No estudo de Romanelli et al. (2008), o *status* das margens não teve valor prognóstico, e em cerca de 39% dos casos em que as margens foram classificadas como completas ocorreu recidiva. Embora a presença de margens contaminadas conduza com grande probabilidade à recidiva, a indicação da presença de margens limpas não descarta o risco de ocorrência de recidivas (Giudice et al., 2010; Kobayashi et al., 2002; Romanelli et al., 2008). Em parte pode ser devido aos constrangimentos laboratoriais e temporais que podem não permitir a avaliação da totalidade das margens cirúrgicas, à falta de indicação das margens de forma correta aos patologistas, e ao facto de uma margem negativa não indicar nada sobre a situação no tecido fora da fronteira de ressecção, que pode conter satélites ou *skips*, algo possível especialmente em tumores como os sarcomas associados a locais de injeção (Giudice et al., 2010; Kobayashi et al., 2002; Romanelli et al., 2008).

Além da avaliação das margens, o patologista também procede à gradação histológica dos sarcomas. Vários estudos investigaram a correlação entre o grau histológico e o prognóstico. No estudo de Davidson et al. (1997) não houve correlação significativa entre o grau histológico e o intervalo livre de doença, nem com o tempo de sobrevida. Apesar de no estudo de Phelps et al. (2011) ter sido verificada uma maior proporção de tumores com grau III, em comparação com tumores de grau I ou II, não foi demonstrada correlação significativa entre o grau histológico e o tempo de sobrevida dos gatos estudados. O estudo de Romanelli et al. (2008) demonstrou que gatos com tumores de grau histológico elevado (grau III) tinham maior probabilidade de desenvolver metástases do que os gatos com tumores de grau I ou II, o que por sua vez estava significativamente associado a um pior prognóstico com tempos de

sobrevida mais curtos e um risco de morte 3 vezes maior do que em gatos que não desenvolveram metástases. Nem Romanelli et al. (2008) nem Giudice et al. (2010) demonstraram uma correlação estatisticamente significativa entre o grau histológico e a ocorrência de recidiva local. No entanto, Giudice et al. (2010), ao analisarem individualmente a diferenciação celular, um dos parâmetros tidos em conta para calcular o grau histológico, observaram uma correlação estatística entre a variável “sarcomas pouco diferenciados” e aumento da recidiva local. Esta correlação pode ter sido enviesada pelo baixo número de tumores indiferenciados (Giudice et al., 2010). No estudo de Bostock e Dye (1979) a contagem de mitoses, um dos parâmetros incluídos na graduação histológica, demonstrou ter valor prognóstico, tendo gatos com contagem de mitoses menor que 6 mitoses por campo um maior tempo de sobrevida. No estudo de Eckstein et al. (2009), nem o grau histológico nem os seus parâmetros analisados individualmente demonstraram ter valor preditivo em relação ao intervalo livre de doença ou tempo de sobrevida.

A avaliação da expressão do gene supressor tumoral p53, que codifica uma proteína que atua a nível da regulação do ciclo celular, tem demonstrado valor prognóstico em gatos com sarcomas associados a locais de injeção (Hershey et al., 2005; Banerji & Kanjilal, 2006). A expressão aberrante do gene p53, cuja proteína mutante foi detetada por imunohistoquímica em 81% dos tumores analisados, está associada a um intervalo livre de doença significativamente mais curto (Hershey et al., 2005). Banerji e Kanjilal (2006) pesquisaram alterações somáticas no gene p53 através de sequenciação automática de ADN e detetaram perda de heterozigosidade somática no gene p53 nos tumores de 12 de 20 (60%) gatos e uma deleção alélica para este gene foi significativamente associada a uma rápida recidiva tumoral e a um tempo de sobrevida mais reduzido (Banerji & Kanjilal, 2006). Os resultados deste estudo também sugerem que gatos com alterações no gene p53 no tumor primário são susceptíveis de ter recidivas dentro de um ano após a cirurgia, mesmo após excisão cirúrgica agressiva (Banerji & Kanjilal, 2006).

O tratamento adjuvante com radioterapia pré ou pós-cirúrgica tem demonstrado ser vantajoso no tratamento de sarcomas associados a locais de injeção (Liptak & Forrest, 2012) conduzindo a intervalos livres de doença superiores aos alcançados por estudos em que a cirurgia foi o único meio terapêutico empregue (Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Eckstein et al., 2009). Contudo, em estudos em que as duas opções de tratamento foram comparadas lado a lado, a adição de radioterapia não demonstrou estender o intervalo livre de doença (Davidson et al., 1997) nem o tempo de sobrevida (Romanelli et al., 2008). Os resultados obtidos por Eckstein et al. (2009) foram no entanto superiores a todos os obtidos, ora por estudos que fizeram a comparação dentro do mesmo estudo ou por estudos

que só efetuaram cirurgia e que serviram de base de comparação para outros estudos. Eckstein et al. (2009) obtiveram, no grupo de animais que efetuaram tratamento radioterápico pós-cirúrgico com intenção curativa, um intervalo livre de doença mediano de cerca de 37 meses e tempo de sobrevida mediano de 43 meses. Quando a radioterapia era empregue, a presença de anemia acentuada demonstrou estar associada a um tempo de sobrevida menor em comparação com casos de anemia moderada sendo um fator de prognóstico desfavorável (Mayer et al., 2009). O mesmo estudo demonstrou um maior tempo de sobrevida para os gatos que foram submetidos a radioterapia pós-cirúrgica em comparação com gatos submetidos a radioterapia pré-cirúrgica. No estudo de Cohen et al. (2001) tanto o intervalo livre de doença como o tempo de sobrevida foram significativamente menores à medida que o tempo entre a cirurgia e o começo da radioterapia aumentava. Neste estudo, o intervalo desde o dia de diagnóstico até o início da radioterapia também foi significativamente associado ao tempo de sobrevida, tendo gatos que começassem a radioterapia mais cedo um tempo de sobrevida mais longo.

A adição de quimioterapia ou imunoterapia com interleucina-2 pode resultar num melhor prognóstico em certos casos (Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Jourdier et al., 2003; Poirier et al., 2002). No estudo de Eckstein et al. (2009), dentro do grupo de gatos com tumores macroscópicos submetidos a radioterapia paliativa fracionada grosseiramente a adição de quimioterapia resultou no aumento do tempo de sobrevida. No estudo de Hahn et al. (2007) o intervalo livre de doença para os gatos submetidos concomitantemente a radioterapia e quimioterapia foi significativamente mais longo em comparação com os gatos submetidos apenas a radioterapia.

Numa comparação efetuada por Poirier et al. (2002) entre um grupo de gatos com presumida doença microscópica após a cirurgia e submetidos a quimioterapia pós-cirúrgica e um grupo de gatos de um controlo histórico sujeito apenas a cirurgia, revelou um intervalo livre de doença significativamente maior para o grupo de gatos submetidos ao tratamento adicional com quimioterapia. Apesar de a adição de quimioterapia ter trazido benefícios nestes casos, já noutros estudos não foram encontradas associações semelhantes (Bregazzi et al., 2001; Cronin et al., 1998; Kobayashi et al., 2002; Martano et al., 2005; Romanelli et al., 2008).

Quanto à interleucina-2, esta foi empregue por Jourdier et al. (2003) numa abordagem multimodal ao tratamento de fibrossarcomas felinos juntamente com cirurgia e radioterapia. Este estudo demonstrou que a taxa de recidiva foi significativamente menor nos grupos de gatos que receberam imunoterapia em comparação com o grupo de gatos apenas sujeitos a cirurgia e radioterapia.

III. AVALIAÇÃO DE FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS AO FIBROSSARCOMA NO GATO – ESTUDO RETROSPETIVO

1. Objetivos

O objetivo desta dissertação de mestrado consistiu na identificação e na avaliação de possíveis fatores com influência no prognóstico pós-cirúrgico em gatos com fibrossarcoma espontâneo ou associado a locais de injeção.

Especificamente o presente estudo consistiu em:

- Determinar o intervalo livre de doença pós-cirúrgico e o tempo de sobrevivência da amostra em estudo;
- Identificar e estudar variáveis com provável impacto no intervalo livre de doença pós-cirúrgico, nomeadamente: variáveis clínicas, localização e dimensão do tumor, planeamento pré-cirúrgico realizado com auxílio da tomografia computadorizada, realização de quimioterapia, e tipo de margens histológicas da peça cirúrgica enviada para exame histopatológico;

2. Materiais e métodos

2.1. Desenho do estudo

Este estudo retrospectivo multicêntrico do tipo série de casos incluiu 33 gatos. As clínicas e hospitais veterinários que contribuíram para o estudo foram: Aniaid Clínica Veterinária (7 gatos), Hospital Veterinário do Arco do Cego (2 gatos), Hospital Escolar Veterinário (HEV) da Universidade de Lisboa (18 gatos), Clínica Veterinária de Sintra (2 gatos) e Instituto Veterinário do Parque (4 gatos).

2.1.1. Critérios de inclusão

Para este estudo foram selecionados todos os gatos com confirmação histológica de fibrossarcoma ou fibrossarcoma associado a local de injeção, submetidos a pelo menos um procedimento de excisão cirúrgica do tumor e acesso a informações do historial clínico relativas ao período de acompanhamento pré e pós-cirúrgico. Cada ocorrência de fibrossarcoma foi considerada um caso. Dos 33 gatos, 2 apresentaram 3 fibrossarcomas e 1 gato apresentou 2 fibrossarcomas, correspondendo a 38 casos clínicos em 33 gatos.

2.1.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão consistiram na ausência da realização de excisão cirúrgica do tumor, ausência de análise histopatológica, presença de diagnóstico histopatológico diferente da

suspeita inicial de fibrossarcoma, ausência informações sobre o acompanhamento do animal ou história clínica demasiado incompleta.

2.2. Recolha de dados

A partir do histórico clínico de cada animal foram registadas as seguintes variáveis: sexo, vacinação, data de nascimento, idade no diagnóstico histopatológico, raça, data de diagnóstico histopatológico, data de cirurgia, ocorrência de recidiva após a excisão, ocorrência de metástases, data de recorrência, data de segunda cirurgia, ocorrência de deiscência de sutura, localização tumoral, dimensões aproximadas (dimensões macroscópicas da peça registadas nos serviços de histopatologia, registadas pelo cirurgião ou médico referente ou dimensões obtidas por imagiologia), realização de tomografia computadorizada (TC), margens histológicas, diferenciação tumoral, contagem de mitoses, realização de quimioterapia, eutanásia e data de última consulta ou última data vivo.

De modo a completar informações em falta foram inquiridos alguns veterinários e cirurgiões assistentes dos gatos em estudo, foi consultado o programa QVET®, com frequência semanal, até dia 1 de Setembro de 2015 para verificar atualizações no historial clínico, e foram consultadas as requisições e fichas de preparação de relatórios histopatológicos existentes no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. Foram efetuados contactos telefónicos com os proprietários dos animais que detinham informação de contacto.

2.2.1. Variáveis

2.2.1.1. Idade no diagnóstico

De modo a facilitar a análise estatística na sua comparação de intervalos livres de doença entre grupos de idade no momento do diagnóstico, os gatos foram divididos em 2 grupos etários, menor que 10,3 anos e maior ou igual a 10,3 anos, consoante a mediana da amostra.

2.2.1.2. Localização tumoral

As localizações foram distribuídas por 10 grupos consoante as informações recolhidas. Enumeram-se a localização labial, palpebral, cervical, interescapular, parede costal, lombar, flanco, membro proximal, membro distal e perivulvar. As localizações parede costal e flanco englobam fibrossarcomas localizados em ambos hemiplanos. Não foi efetuada distinção entre localizações presentes nos membros anteriores e posteriores, sendo que estas localizações apenas se encontram subdivididas entre membro proximal e membro distal (divisão efetuada a

nível da articulação úmero-radio-ulnar e femoro-tibio-patelar). Não foi possível averiguar a localização num caso estudado.

2.2.1.3. Dimensão tumoral

Foi possível obter informação relativa à dimensão tumoral em 23 dos 38 casos de fibrossarcoma em estudo. As dimensões apresentadas correspondem à medida do maior eixo tendo sido registadas em centímetros. As dimensões de 2 casos foram estimadas e registadas como avelã e amêndoa e portanto foram convertidas em centímetros, 2 e 3 centímetros respetivamente, consoante a tabela no Anexo I.

2.2.1.4. Estadiamento clínico

Nos registos, nenhum dos gatos apresentava qualquer evidência de envolvimento dos linfonodos ou metástases na consulta inicial, como tal o estadiamento clínico neste estudo foi avaliado apenas com recurso à medida no eixo maior da dimensão do tumor. Foi utilizado um esquema de classificação previamente utilizado noutra estudo desenvolvido por Dillon et al. (2005) onde a dimensão tumoral foi também o único dado utilizado na classificação. Resumidamente, os tumores com diâmetro menor que 2 centímetros foram classificados como T1, tumores com diâmetro entre 2 e 5 centímetros foram classificados como T2, e tumores com diâmetro maior que 5 centímetros foram classificados como T3.

2.2.1.5. Tomografia computadorizada

A realização de TC foi registada, dicotomicamente, com sim e não, desde que efetuada no período pré-cirúrgico.

2.2.1.6. Deiscência da sutura cirúrgica

A informação referente à ocorrência ou não de deiscência da sutura cirúrgica foi retirada do historial clínico, quando efetuado o registo pelos clínicos assistentes.

2.2.1.7. Quimioterapia

A realização de quimioterapia foi registada, dicotomicamente, com sim e não. Foram considerados casos com realização de quimioterapia pré e pós-cirúrgica, apenas com realização de quimioterapia no pós-cirúrgico ou casos em que não estava discriminado o período em que esta foi empregue. Não foi feita distinção entre os grupos no momento de análise das variáveis de sobrevivência devido ao número reduzido de casos por grupo.

2.2.1.8. Margens histológicas

A informação referente às margens histológicas foi recolhida dos relatórios de anatomopatologia existentes e dados fornecidos em Excel. As margens histológicas foram agrupadas em margens limpas, mínimas ou contaminadas consoante a análise histopatológica da peça cirúrgica extirpada.

2.2.1.9. Recidiva e metastização

A informação referente a ocorrência ou não de recidiva e/ou metastização, foi recolhida do historial clínico e do contacto telefónico com os donos consoante o surgimento de um novo nódulo localmente ou á distância.

2.2.2. Variáveis de sobrevivência

2.2.2.1. Intervalo livre de doença e tempo de sobrevida

O intervalo livre de doença (ILD) e o tempo de sobrevida (TS) foram as variáveis de sobrevivência estudadas. O ILD corresponde ao intervalo de tempo, em dias, desde a realização da cirurgia até ocorrência de recidiva local. O TS corresponde ao intervalo de tempo, em dias, desde a realização da cirurgia até ao dia da morte do animal ou até ao dia da última consulta registada de acompanhamento.

2.3. Processamento dos dados

Os dados recolhidos foram inseridos em folhas de cálculo utilizando o programa *Microsoft Office Excel 2007*®. Para cada animal foram organizadas e computadas, quando existentes, as seguintes informações: nome, sexo, vacinação (dados omitidos neste estudo por carência destes), data de nascimento, idade aquando do diagnóstico histopatológico, raça, data de diagnóstico histopatológico, data de cirurgia, ocorrência de recidiva após a excisão, ocorrência de metástases, data de recidiva, intervalo livre de doença (ILD), data de segunda cirurgia, ocorrência de deiscência da sutura cirúrgica, localização tumoral, dimensões aproximadas, estadiamento clínico, margens histológicas, realização de tomografia computadorizada (TC), realização de quimioterapia, realização de eutanásia, data de última consulta ou data mais recente enquanto vivo, estado vivo ou morto no momento do encerramento do estudo e dias de acompanhamento após a cirurgia.

Nesta tabela, disponível no Anexo II, cada linha da tabela representa um caso de fibrossarcoma, identificado por um código, e cada coluna uma das variáveis anteriormente citadas. Sempre que em um animal se verificou recidiva e foi submetido a nova cirurgia, foi inserido como um novo caso, por isso 38 casos em 33 gatos.

Os dados foram posteriormente inseridos no programa *R i386 3.2.2.©* (Viena, Áustria) onde as diferentes variáveis foram processadas.

2.4. Análise estatística

A caracterização da amostra foi efetuada recorrendo a métodos de estatística descritiva utilizando o software *R i386 3.2.2. ©*. A distribuição da variável idade foi apresentada sob a forma de média, mediana, mínimo e máximo. A distribuição das variáveis sexo e raça foram apresentadas sob a forma de frequências absolutas (número) e frequências relativas (%). As variáveis localização e dimensão dos tumores foram descritas com recurso a frequências absolutas (número) e frequências relativas (%). Foi ainda descrita a média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo na variável dimensão. As variáveis estadiamento clínico, realização de tomografia computadorizada, ocorrência de deiscência de sutura cirúrgica, tratamento, classificação de margens histológicas, ocorrência de recidiva, metástases e informação referente a causa de morte foram apresentadas sob a forma frequências absolutas (número) e frequências relativas (%).

O intervalo livre de doença da amostra foi descrito utilizando frequências absolutas (número) dos casos, mediana, estatística descritiva consoante os dias em que ocorreu a recidiva (mínimo e máximo), média de ILD em animais com recidiva, frequência relativa (%) de animais livres de doença até 365 dias após a cirurgia e realizando-se uma curva de Kaplan-Meier.

Na análise de fatores associados ao intervalo livre de doença, além das análises descritas acima para o ILD geral, foi ainda aplicado o método *log-rank* para comparar as curvas de Kaplan-Meier obtidas em função das seguintes variáveis: idade no momento de diagnóstico (<10,3 vs ≥10,3 anos), género (fêmea vs macho; castrado vs inteiro), localização tumoral (cervical vs flanco vs interescapular vs labial vs lombar vs membro distal vs membro proximal vs palpebral vs parede costal vs perivulvar), estadiamento clínico (T1 vs T2 vs T3), realização de tomografia computadorizada (não vs sim), ocorrência de deiscência da sutura cirúrgica (não vs sim), realização de quimioterapia (não vs sim) e margens histológicas (limpas vs mínimas vs contaminadas). Foram ainda esquematizadas em tabelas algumas destas frequências absolutas (n) e frequências relativas (%).

O tempo de sobrevivência (TS) da amostra foi descrito utilizando-se frequências absolutas (número) e frequências relativas (%) de mortes, mediana, estatística descritiva consoante os dias em que ocorreram as mortes (mínimo e máximo), frequência relativa (%) para probabilidade de sobreviver 365 dias após a cirurgia e realizando-se uma curva de Kaplan-Meier. Na realização da análise de Kaplan-Meier, os animais com acompanhamento clínico

perdido ou que se encontravam vivos no dia do contacto telefónico, foram assinalados como censurados.

Foi analisada ainda a associação do TS consoante a ocorrência de recidiva (não vs sim) com recurso às análises descritas acima para o TS da amostra e complementando com a aplicação do método *log-rank* para comparar as curvas de Kaplan-Meier obtidas.

Foi utilizado um nível de significância de 0,05 para todos os testes de *log-rank*. A análise foi efetuada utilizando o programa de análise estatística *R i386 3.2.2*©.

Em cada fator estudado, o número da amostra (número) pode ser diferente, tendo em conta que não foi possível obter todos os dados necessários em todos os casos.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Idade, género e raça

O estudo retrospectivo compreendeu uma amostra de 38 casos clínicos em 33 animais. A idade média foi de 10,52 anos (mínimo de 2 anos e máximo de 16 anos) e a mediana de 10,3 anos. Dezoito gatos eram do sexo masculino (55%) e 15 do sexo feminino (45%). Treze machos eram castrados (72%) e 9 fêmeas esterilizadas (60%). Em relação á raça, 31 animais eram de raça Europeu Comum (94%) e 2 de raça Siamesa (6%).

3.1.2. Histórico

Não estava disponível informação acerca de qualquer ato vacinal em 21 animais. Em 12 animais existia no historial clínico informação relativa a vacinação antes do diagnóstico tumoral: “apenas recebeu as primeiras vacinas” (1 gato); “vacinas em atraso” (7 gatos); “vacinado anualmente para FeLV” (1 gato); “vacinas em dia (não vi boletim)” (1 gato); vacinado com RCPCh (1 gato) e vacinado com RCPCh + FeLV (1 gato).

3.1.3. Localização e dimensão dos tumores

Foram apuradas as localizações de 37 dos 38 casos de fibrossarcoma em estudo. Todos os fibrossarcomas estudados apresentavam localização subcutânea, com exceção de um caso com localização a nível óssea (fibrossarcoma osteolítico na extremidade distal do fémur). As localizações registadas estão apresentadas na Tabela 2, sendo que a localização mais frequente foi a interescapular com 12 casos (32,4%).

Tabela 2 – Localização anatómica dos fibrossarcomas estudados (N=37)

Labial N=1 (2,7%)	Lombar N=5 (13,6%)
Palpebral N=1 (2,7%)	Flanco N=4 (10,8%)
Cervical N=1 (2,7%)	Membro Proximal N=4 (10,8%)
Interescapular N=12 (32,4%)	Membro Distal N=2 (5,4%)
Parede Costal N=6 (16,2%)	Perivulvar N=1 (2,7%)

Legenda: N – número; % – percentagem.

Relativamente à dimensão tumoral, apurada em 23 dos 38 casos de fibrossarcoma em estudo (60,5%), a média obtida foi de 3,58 cm de medida no maior eixo, com mediana de 3 cm e um

desvio padrão de aproximadamente 2,50 cm. A maior medida obtida foi de 10 cm e a menor de 0,9 cm.

3.1.4. Estadiamento clínico

Foi encontrada informação referente à dimensão tumoral em 23 casos. Sete tumores (30,4%) foram classificados como T1 (diâmetro menor que 2 cm), 12 (52,2%) foram classificados como T2 (diâmetro entre 2 e 5 cm) e 4 (17,4%) foram classificados como T3 (diâmetro maior que 5 cm).

3.1.5. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC), para estadiamento e avaliação pré-cirúrgica, foi realizada em 16 dos 38 procedimentos cirúrgicos efetuados (42,1%).

3.1.6. Deiscência da sutura cirúrgica

Ocorreu deiscência da sutura cirúrgica em 6 dos 38 casos em estudo (15,8%).

3.1.7. Tratamento

Dos 38 casos de fibrossarcoma todos foram abordados cirurgicamente.

Em 9 de 38 casos (23,6%) foi realizada quimioterapia como tratamento adjuvante ao procedimento cirúrgico. Em 5 destes casos foram utilizados protocolos de quimioterapia com doxorrubicina, sendo que em 3 destes casos foi realizada quimioterapia no período pré e pós cirúrgico e nos outros 2 casos apenas no período pós cirúrgico.

Em 4 casos não existia informação acerca do quimioterápico utilizado, sendo que em 1 desses casos foi aplicada quimioterapia metronômica.

3.1.8. Variáveis histológicas

Não foi possível obter informação acerca da diferenciação tumoral em 19 casos, contagem de mitoses em 31 casos, presença de necrose em 33 casos. Nos casos em que esta informação foi obtida, esta encontra-se resumida na tabela presente no Anexo III.

3.1.9. Margens histológicas

Foram apuradas as margens histológicas de 26 dos 38 casos de fibrossarcoma em estudo. De acordo com a análise histopatológica das peças cirúrgicas extirpadas 18 foram classificadas como tendo margens limpas (69,2%), 6 com margens mínimas (23,1%) e 2 com margens contaminadas (7,7%).

3.1.10. Recidiva e metastização

Foram registados 12 casos de recidiva em 38 procedimentos cirúrgicos efetuados (31,6%). Foi verificada metastização em 3 dos 38 procedimentos realizados (7,9%), correspondendo a 3 animais. A metastização ocorreu a nível pulmonar, hepático e renal.

3.1.11. Eutanásia e morte

Dos 33 animais em estudo, 9 foram submetidos a eutanásia (27%). As causas identificadas foram recidiva tumoral (5 casos, 55,6%), diabetes descompensada (1 caso, 11,1%) e insuficiência renal (3 casos, 33,3%). Registou-se duas mortes naturais por consequência de tumor, fibrossarcoma (1 caso) e não identificado (1 caso).

3.2. Análise de fatores associados ao intervalo livre de doença

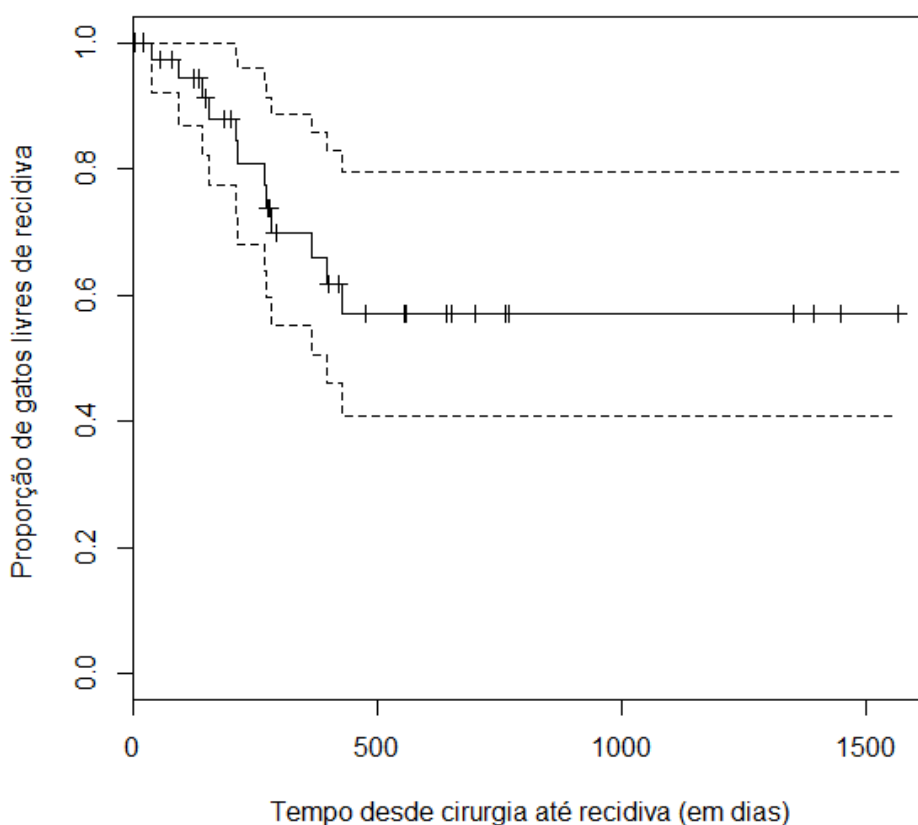
3.2.1. Intervalo livre de doença da amostra

Na Figura 1 está representada a curva de Kaplan-Meier para o ILD da amostra. A mediana do ILD dos 38 casos de fibrossarcoma estudados não foi atingida e a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 65,8% (IC 95%, 50,4-85,9%).

Dos 12 casos com recidiva a primeira ocorrência deu-se aos 37 dias e a última aos 426. Dos 38 casos o último animal sem recidiva encontrava-se livre de doença aos 1566 dias.

Neste estudo os casos em que se verificou recidiva tiveram um ILD médio de 237,9 dias. Os que não tiveram recidiva apresentaram uma média de 518 dias de acompanhamento clínico.

Figura 1 – Curva Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 38 casos de fibrossarcoma (mediana não alcançada).



3.2.2. Intervalo livre de doença dos animais em estudo por grupo de idade no momento de diagnóstico

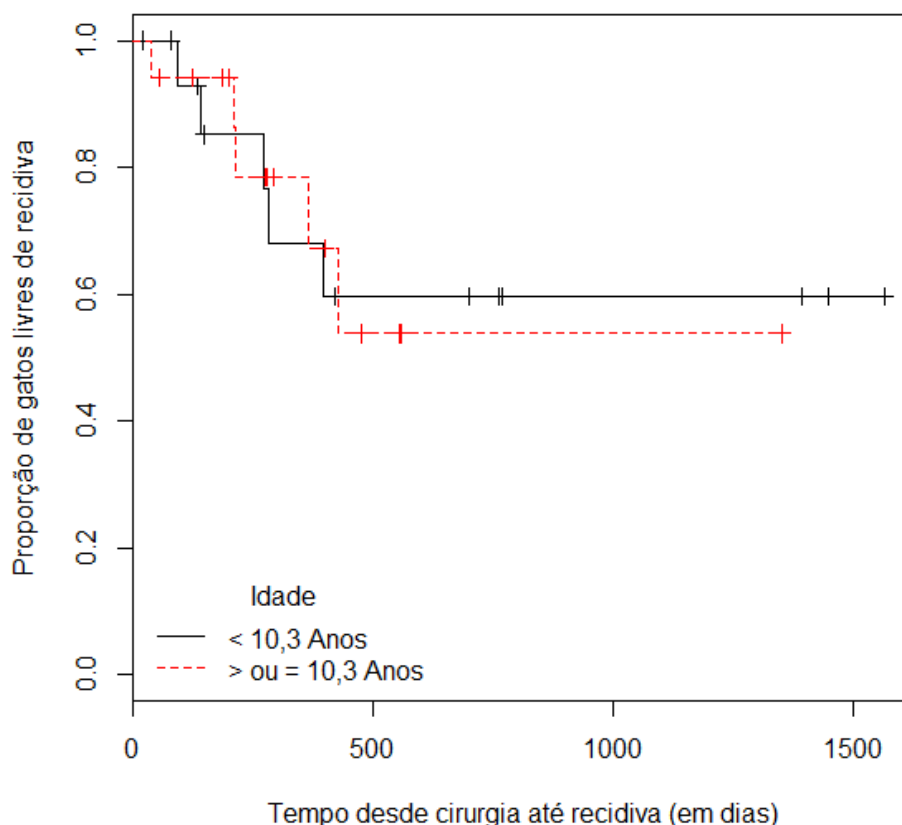
Neste estudo 16 animais (48,5%) correspondiam a animais com idade menor que 10,3 anos e 17 animais (51,5%) representavam casos de animais com idade maior ou igual a 10,3 anos. Em ambos grupos etários ocorreram 5 casos de recidiva tumoral.

No grupo dos animais com idade menor que 10,3 anos a primeira recidiva ocorreu aos 92 dias e a última aos 396 dias. Neste grupo a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 68,1% (IC 95%, 46,5-99,8%). Neste grupo um animal encontrava-se livre de doença aos 1566 dias.

No grupo dos animais com idade maior ou igual a 10,3 anos a primeira recidiva ocorreu aos 37 dias e a última aos 426 dias. Neste grupo a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 67,2% (IC 95%, 44,5-100%). Neste grupo um animal encontrava-se livre de doença aos 1351 dias.

A mediana do ILD, para ambos grupos etários não foi alcançada, não existindo diferenças estatisticamente significativas nas curvas de intervalo livre de doença entre estes dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,988$) (Figura 2).

Figura 2 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 16 gatos com idade menor que 10,3 anos (mediana não alcançada) e 17 gatos com idade maior ou igual a 10,3 anos (mediana não alcançada).



3.2.3. Intervalo livre de doença dos animais em estudo por género

3.2.3.1. Fêmea *versus* Macho

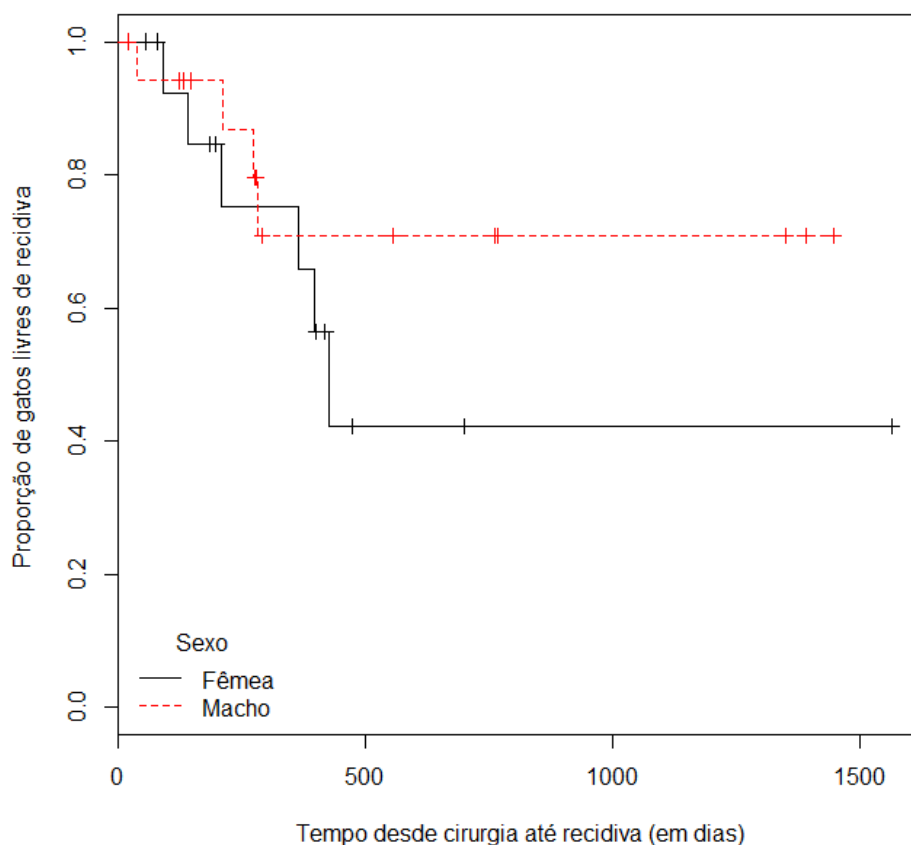
Neste estudo em 6 de 15 fêmeas (40%) e em 4 de 18 machos (22,2%) ocorreu recidiva.

No grupo das fêmeas a mediana do ILD foi de 426 dias. Neste grupo, a primeira recidiva ocorreu aos 92 dias e a última aos 426 dias. Entre as fêmeas a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 65,8% (IC 95%, 43,3-100%). Neste grupo um animal encontrava-se livre de doença aos 1566 dias.

No grupo dos machos a mediana não foi alcançada. Neste grupo, a primeira recidiva ocorreu aos 37 dias e a última aos 283 dias. Entre os machos a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 70,8% (IC 95%, 50-100%). Neste grupo um animal encontrava-se livre de doença aos 1448 dias.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas curvas de intervalo livre de doença entre estes dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,317$) (Figura 3).

Figura 3 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 15 fêmeas (mediana de 426 dias) e 18 machos (mediana não alcançada).



3.2.3.2. Castrado (a) versus Inteiro (a)

Neste estudo, em 33 animais, 22 (66,7%) encontravam-se castrados e 11 (33,3%) inteiros, ocorrendo recidiva em 8 animais castrados (36,4%) e 2 animais inteiros (18,2%).

No grupo dos animais castrados a mediana do ILD foi de 426 dias. Entre os animais castrados a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 63,2%

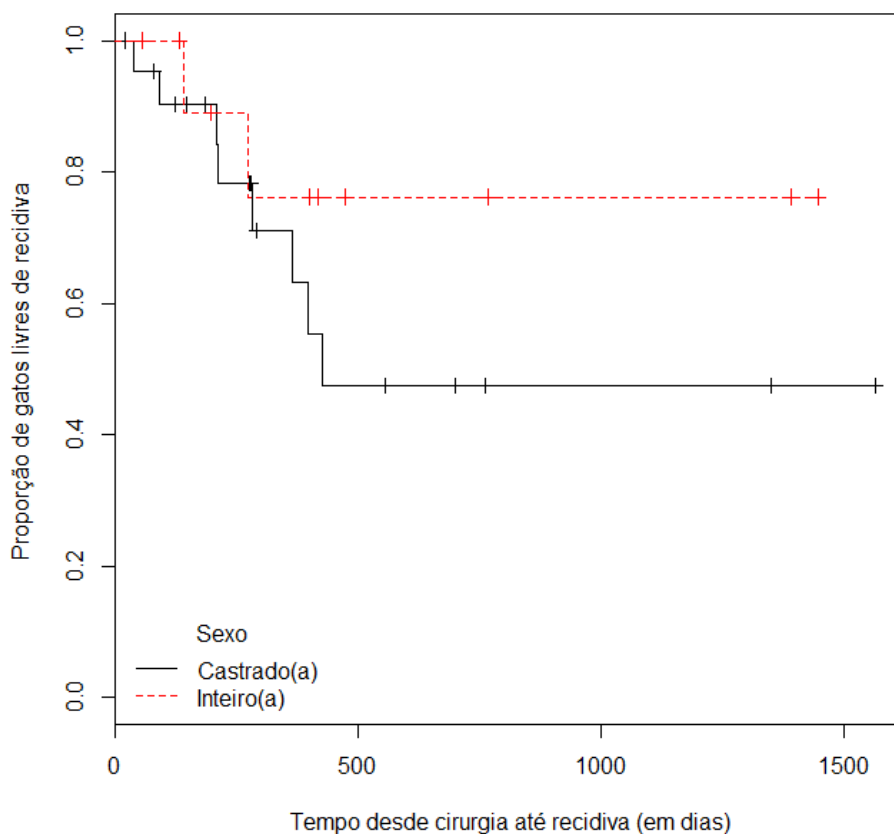
(IC95%, 43-98,8%). Neste grupo a primeira recidiva ocorreu aos 37 dias e a última aos 426 dias. Neste grupo um animal encontrava-se livre de doença aos 1566 dias.

No grupo dos animais inteiros a mediana não foi alcançada e dentro deste grupo a probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias, após a cirurgia, foi de 76,2% (IC95%, 52,1-100%). Neste grupo a primeira recidiva ocorreu aos 140 dias e a última aos 273 dias.

Neste grupo um animal encontrava-se livre de doença aos 1448 dias.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de intervalo livre de doença dos dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,296$) (Figura 4).

Figura 4 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 22 animais castrados (mediana de 426 dias) e 11 animais inteiros (mediana não alcançada).



3.2.4. Intervalo livre de doença por localização tumoral

Nos 37 casos em que existia registo da localização tumoral, ocorreram 12 recidivas.

As medianas do ILD foram alcançadas em 4 das localizações tumorais, sendo a menor evidenciada na localização lombar e a maior na localização flanco, 140 e 396 dias respetivamente. A Tabela 3 resume as restantes medianas e informações percentuais de recidiva por localização.

Tabela 3 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD por localização anatómica.

Localização	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por localização	Mediana de ILD (dias)
Cervical	1 (2,7%)	0	-	NA
Flanco	4 (10,8%)	2 (16,7%)	50%	396
Interescapular	12 (32,4%)	4 (33,3%)	33,3%	NA
Labial	1 (2,7%)	0	-	NA
Lombar	5 (13,6%)	2 (16,7%)	40%	140
Membro Distal	2 (5,4%)	1 (8,3%)	50%	273
Membro Proximal	4 (10,8%)	0	-	NA
Palpebral	1 (2,7%)	0	-	NA
Parede Costal	6 (16,2%)	3 (25%)	50%	283
Perivulvar	1 (2,7%)	0	-	NA

Legenda: n – número; ILD – intervalo livre de doença; % – percentagem; - sem percentagem; NA – não alcançada.

A primeira e última recidiva ocorreram no grupo de localização interescapular. Dos grupos que apresentaram recidiva, os casos com tumores no flanco apresentaram a maior probabilidade de permanecer livres de doença 365 dias após a cirurgia. A menor probabilidade foi registada no grupo com localização costal. O caso com maior número de dias livre de doença, 1566 dias, pertence ao grupo com localização interescapular (Tabela 4).

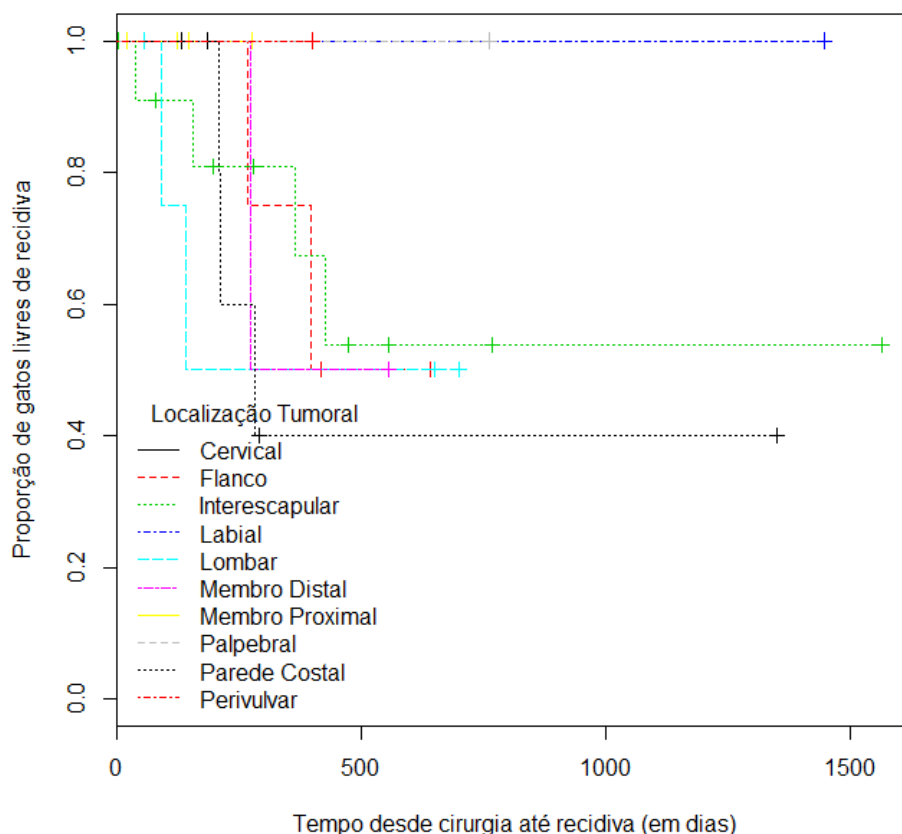
Tabela 4 – Sistematização dos eventos 1ª e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia e o número de dias livres de doença correspondentes a cada localização.

Localização	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD 365 dias	> N° de DLD
Cervical	-	-	-	184
Flanco	267	396	75%	640
Interescapular	37	426	67,3%	1566
Labial	-	-	100%	1448
Lombar	92	140	50%	700
Membro Distal	273	-	50%	555
Membro Proximal	-	-	-	276
Palpebral	-	-	100%	761
Parede Costal	209	283	40%	1351
Perivulvar	-	-	100%	399

Legenda: 1ª – primeira; % – percentagem; - sem dados; PPLD – probabilidade de permanecer livre de doença; > N° – maior número; DLD – dias livre de doença.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de intervalo livre de doença para os grupos de acordo com a localização por análise de *log-rank* (p=0,942) (Figura 5).

Figura 5 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 37 casos de fibrossarcoma consoante as diferentes localizações.



3.2.5. Intervalo livre de doença dos casos em estudo de acordo com o estadiamento clínico

Nos 23 casos em que foi possível fazer a classificação referente ao estadiamento clínico verificaram-se 8 recidivas.

Apenas foi alcançada a mediana do ILD no grupo T3 com 209 dias. A Tabela 5 sistematiza a informação relativa aos casos de acordo com o estadiamento clínico.

Tabela 5 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas de ILD por estadiamento T.

Estadiamento Clínico	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
T1	7 (30,4%)	2 (25%)	28,6%	NA
T2	12 (52,2%)	4 (50%)	33,3%	NA
T3	4 (17,4%)	2 (25%)	50%	209

Legenda: n – número; ILD – intervalo livre de doença; % – percentagem; NA – não alcançada.

A primeira recidiva ocorreu no grupo T3 e a última no grupo T2. No grupo T2 verificou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia. O caso com maior número de dias livre de doença, 761 dias, pertence ao grupo T2 (Tabela 6).

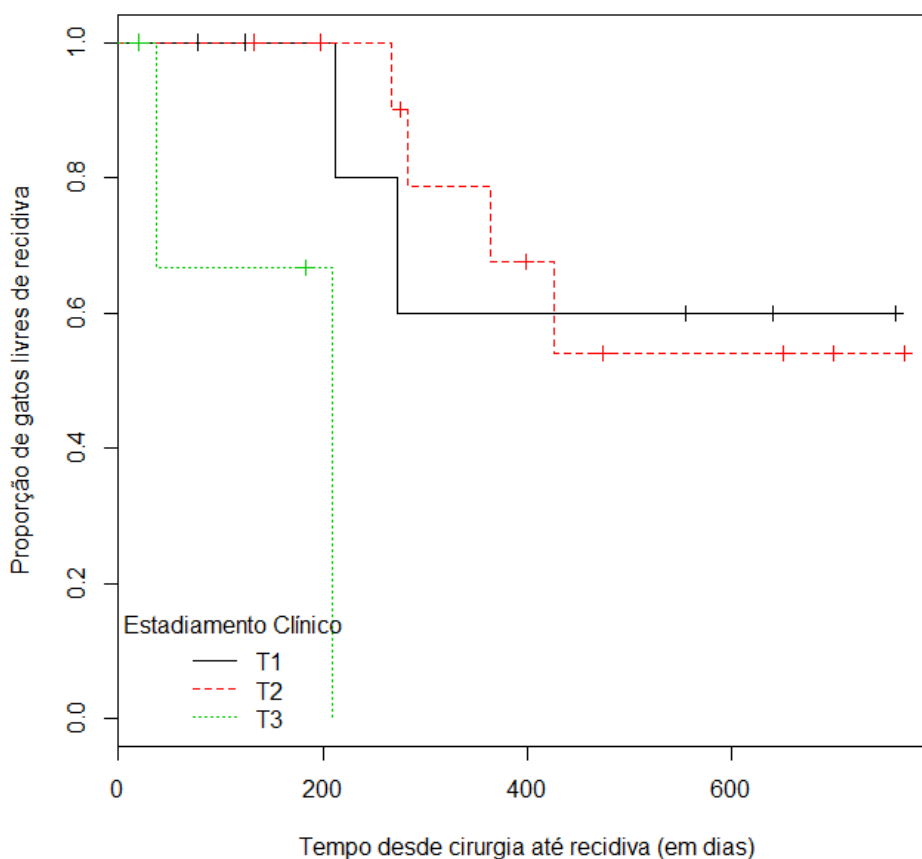
Tabela 6 – Sistematização dos eventos 1ª e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença por estadiamento T.

Estadiamento Clínico	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD 365 dias	> N° de DLD
T1	212	273	60%	761
T2	267	426	67,5%	769
T3	37	209	0%	209

Legenda: 1ª – primeira; % – percentagem; PPLD – probabilidade de permanecer livre de doença; > N° – maior número; DLD – dias livre de doença.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas curvas de intervalo livre de doença entre estes grupos de estadiamento clínico por análise de *log-rank* ($p=0,000101$) (Figura 6).

Figura 6 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 7 casos classificados como T1 (mediana não alcançada), 12 casos classificados como T2 (mediana não alcançada) e 4 casos classificados como T3 (mediana de 209 dias).



3.2.6. Intervalo livre de doença dos casos em estudo de acordo com realização de tomografia computadorizada no estadiamento pré-cirúrgico

Neste estudo, foi realizada TC em 16 casos (42,1%) para avaliação e estadiamento pré-cirúrgico. Em 22 casos (57,9%) não foi realizada TC.

A mediana de ILD para ambos grupos não foi alcançada, tendo ocorrido 6 casos de recidiva tumoral em cada grupo. No grupo dos animais que realizaram TC, a recidiva foi superior em termos percentuais (Tabela 7).

Tabela 7 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD de acordo com a realização ou não de TC.

Realização de TC	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Não	22 (57,9%)	6 (50%)	27,3%	NA
Sim	16 (42,1%)	6 (50%)	37,5%	NA

Legenda: TC – tomografia computadorizada; n – número; ILD – intervalo livre de doença; % – percentagem; NA – não alcançada.

A primeira e a última recidiva ocorreram no grupo que realizou TC. No grupo que não realizou TC registou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia. O caso com maior número de dias livre de doença, 1566 dias, pertence ao grupo que realizou TC (Tabela 8).

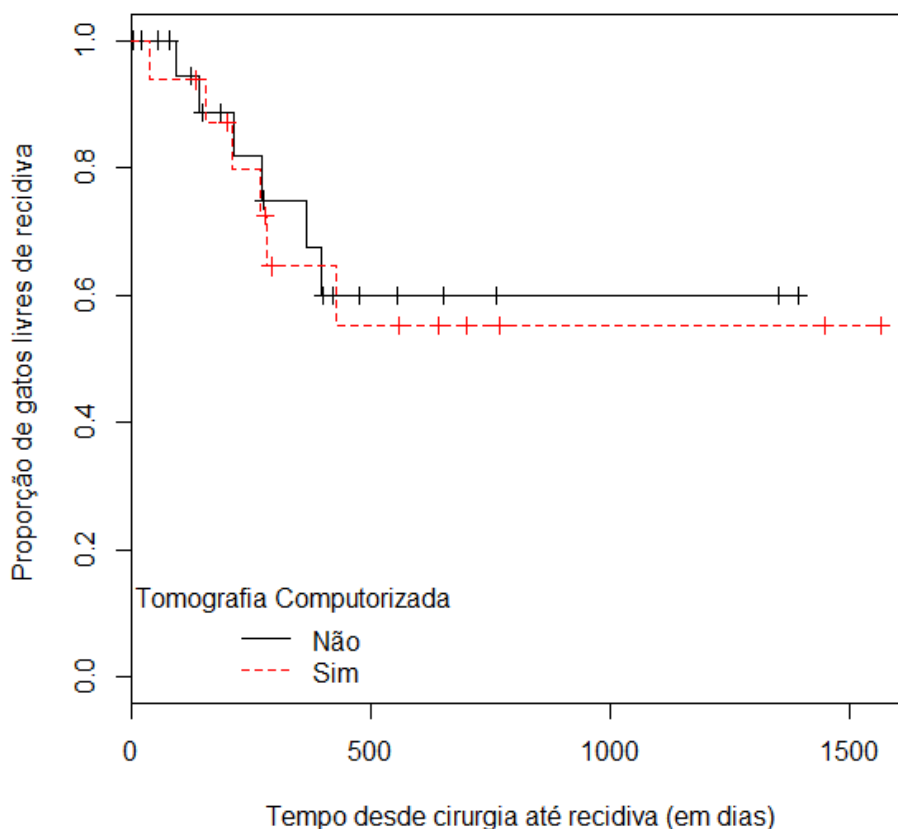
Tabela 8 – Sistematização dos eventos 1ª e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a realização ou não de TC.

Realização de TC	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD 365 dias	> N° de DLD
Não	92	396	67,4%	1392
Sim	37	426	64,5%	1566

Legenda: TC – tomografia computadorizada; 1ª – primeira; % – percentagem; PPLD – probabilidade de permanecer livre de doença; > N° – maior número; DLD – dias livre de doença.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de intervalo livre de doença para os dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,816$).

Figura 7 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 22 casos que não realizaram TC (mediana não alcançada) e 16 casos que realizaram (mediana não alcançada).



3.2.7. Intervalo livre de doença dos casos em estudo segundo a ocorrência de deiscência da sutura cirúrgica

Neste estudo apenas ocorreu deiscência de sutura cirúrgica em 6 dos 38 casos de fibrossarcoma (15,8%).

Foi alcançada a mediana do ILD no grupo dos casos nos quais ocorreu deiscência de sutura cirúrgica com 426 dias de intervalo livre de doença.

A Tabela 9 sistematiza a informação relativa aos grupos de acordo com a ocorrência de deiscência de sutura.

Tabela 9 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD de acordo com a ocorrência ou não de deiscência de sutura.

Deiscência de Sutura	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Não	32 (84,2%)	10 (83,3%)	31,3%	NA
Sim	6 (15,8%)	2 (16,7%)	33,3%	426

Legenda: n – número; ILD – intervalo livre de doença; % – percentagem; NA – não alcançada.

A primeira e última recidiva ocorreram no grupo dos casos nos quais ocorreu deiscência de sutura cirúrgica. No grupo onde ocorreu deiscência de sutura cirúrgica registou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia. O caso com maior número de dias livre de doença, 1566 dias foi verificado no grupo onde não ocorreu deiscência de sutura cirúrgica (Tabela 10).

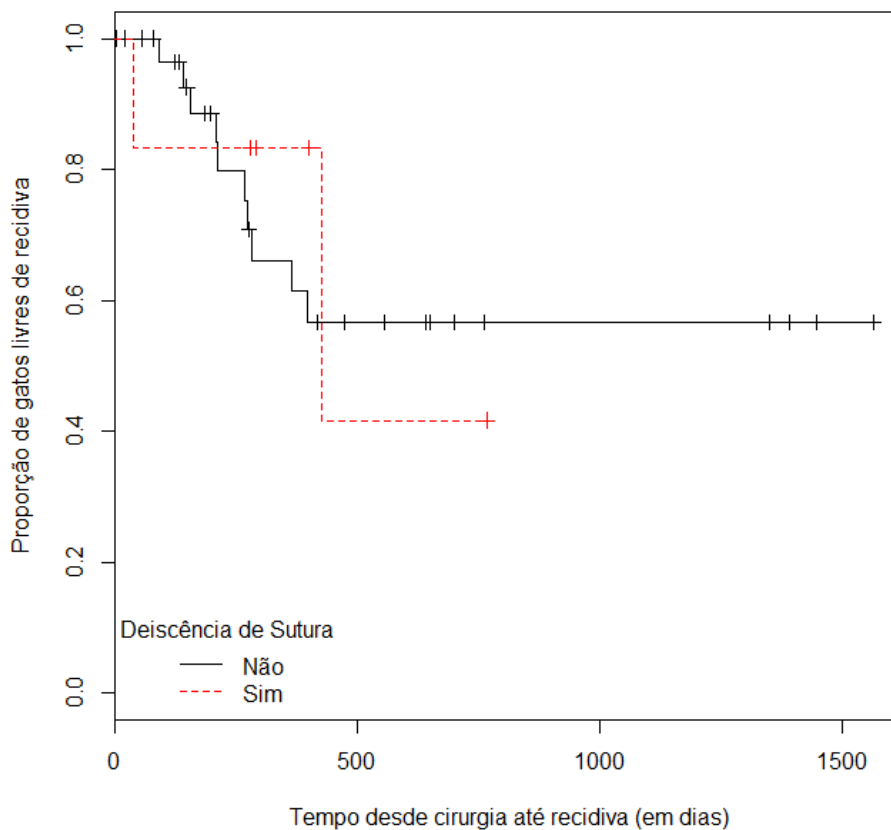
Tabela 10 – Sistematização dos eventos 1ª e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia e o número de dias livres de doença correspondentes de acordo com a ocorrência ou não de deiscência de sutura.

Deiscência de Sutura	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD 365 dias	> N° de DLD
Não	92	396	61,4%	1566
Sim	37	426	83,3%	769

Legenda: 1ª – primeira; % – percentagem; PPLD – probabilidade de permanecer livre de doença; > N° – maior número; DLD – dias livre de doença.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de intervalo livre de doença para os dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,856$).

Figura 8 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 32 casos nos quais não ocorreu deiscência de sutura cirúrgica (mediana não alcançada) e 6 casos nos quais ocorreu deiscência de sutura cirúrgica (mediana de 426 dias).



3.2.8. Intervalo livre de doença dos casos em estudo submetidos e não submetidos a quimioterapia

Neste estudo, em 9 dos 38 casos de fibrossarcoma (23,7%) foi realizada quimioterapia. No grupo de casos não submetidos a quimioterapia foram registadas 7 recidivas em 29 casos, contrariamente ao grupo submetido a quimioterapia, 5 em 9 casos. A mediana do ILD foi de 426 dias para o grupo onde foi realizada quimioterapia contrariamente ao grupo onde este tratamento não foi realizado no qual a mediana não foi alcançada (Tabela 11).

Tabela 11 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas de ILD de acordo com a realização de quimioterapia.

Quimioterapia	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Não	29 (76,3%)	7 (58,3%)	24,1%	NA
Sim	9 (23,7%)	5 (41,7%)	55,6%	426

Legenda: n – número; ILD – intervalo livre de doença; % – percentagem; NA – não alcançada.

A primeira e última recidiva ocorreram no grupo dos casos onde se efetuou quimioterapia. No grupo dos casos sem quimioterapia registou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia. O caso com maior número de dias livre de doença, 1566 dias, pertence ao grupo dos casos que não realizaram quimioterapia (Tabela 12).

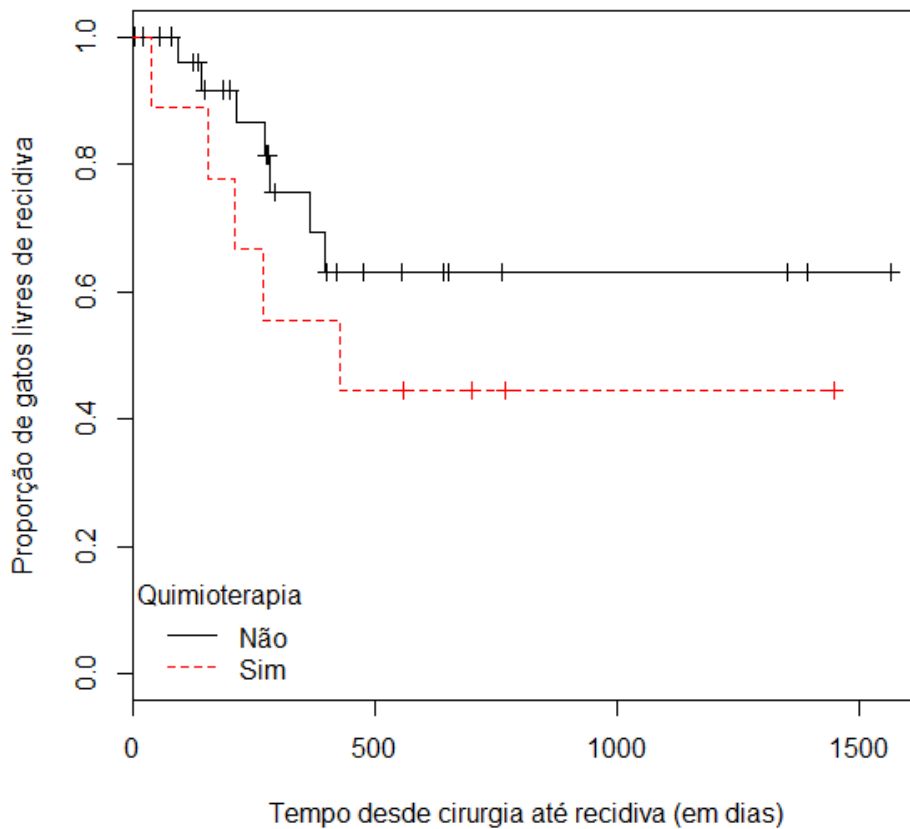
Tabela 12 – Sistematização dos eventos 1ª e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença correspondentes a cada grupo de acordo com a realização de quimioterapia.

Quimioterapia	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD 365 dias	> N° de DLD
Não	92	396	69,3%	1566
Sim	37	426	55,6%	1448

Legenda: 1ª – primeira; % – percentagem; PPLD – probabilidade de permanecer livre de doença; > N° – maior número; DLD – dias livre de doença.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas curvas de intervalo livre de doença entre estes dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,276$).

Figura 9 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 29 casos que não realizaram quimioterapia (mediana não alcançada) e 9 casos que realizaram quimioterapia (mediana de 426 dias).



3.2.9. Intervalo livre de doença de acordo com as margens histológicas

Nos 26 casos em que foi possível fazer a classificação referente às margens histológicas ocorreram 8 recidivas. Em todos os grupos ocorreram recidivas, em número igual nos grupos “margens limpas” e “mínimas”, e menor no grupo “margens contaminadas”. O grupo das margens contaminadas apresentou, em termos percentuais de recidiva dentro de cada grupo, a maior percentagem sendo esta de 100%, uma vez que ocorreu recidiva nos dois casos aos quais foi atribuído esta classificação.

As medianas do ILD foram alcançadas nos grupos das margens mínimas e no grupo das margens contaminadas, 319 e 364 dias respectivamente. Segue-se na Tabela 13 as restantes informações de recidiva dos grupos.

Tabela 13 – Sistematização dos casos, recidiva e medianas do ILD de acordo com as margens histológicas.

Margens Histológicas	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Limpas	18 (69,2%)	3 (37,5%)	16,7%	NA
Mínimas	6 (23,1%)	3 (37,5%)	50%	364
Contaminadas	2 (7,7%)	2 (25%)	100%	319

Legenda: n – número; ILD – intervalo livre de doença; % – percentagem; NA – não alcançada.

No grupo das margens limpas registou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após cirurgia e o caso com maior número de dias livre de doença - 1566 dias. No entanto, a primeira recidiva verificou-se neste grupo e a última no grupo das margens contaminadas. Neste grupo não se verificaram animais livres de doença depois dos 426 dias (Tabela 14).

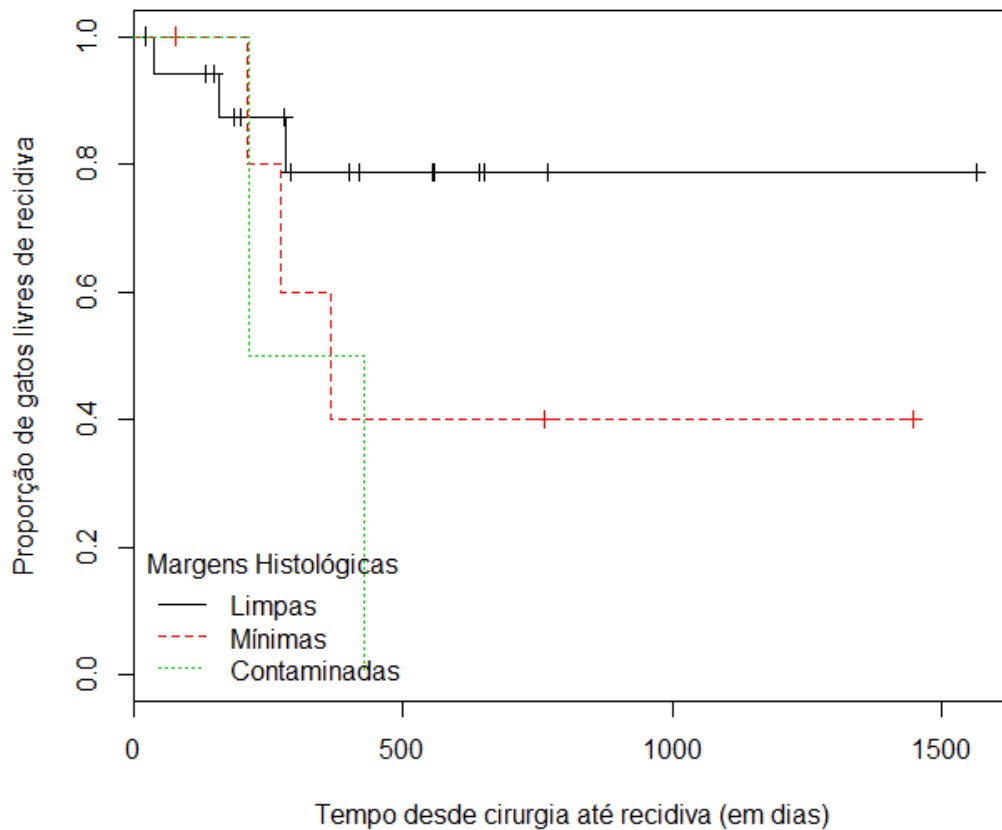
Tabela 14 – Sistematização dos eventos 1ª e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença 365 após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com as margens histológicas.

Margens Histológicas	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD 365 dias	> N° de DLD
Limpas	37	283	78,7%	1566
Mínimas	209	364	40%	1448
Contaminadas	212	426	50%	426

Legenda: 1ª – primeira; % – percentagem; PPLD – probabilidade de permanecer livre de doença; > N° – maior número; DLD – dias livre de doença.

O grupo dos casos com margens limpas apresenta uma melhor curva de intervalo livre de doença em comparação com os outros grupos, no entanto no final do período de dias em estudo não foi observada diferença estatisticamente significativa nas curvas de intervalo livre de doença entre estes três grupos por análise de *log-rank* (p=0,147).

Figura 10 – Curvas Kaplan-Meier de intervalo livre de doença para 18 casos com margens histológicas limpas (mediana não alcançada), 6 casos com margens histológicas mínimas (mediana de 364 dias) e 2 casos com margens histológicas contaminadas (mediana de 319 dias).



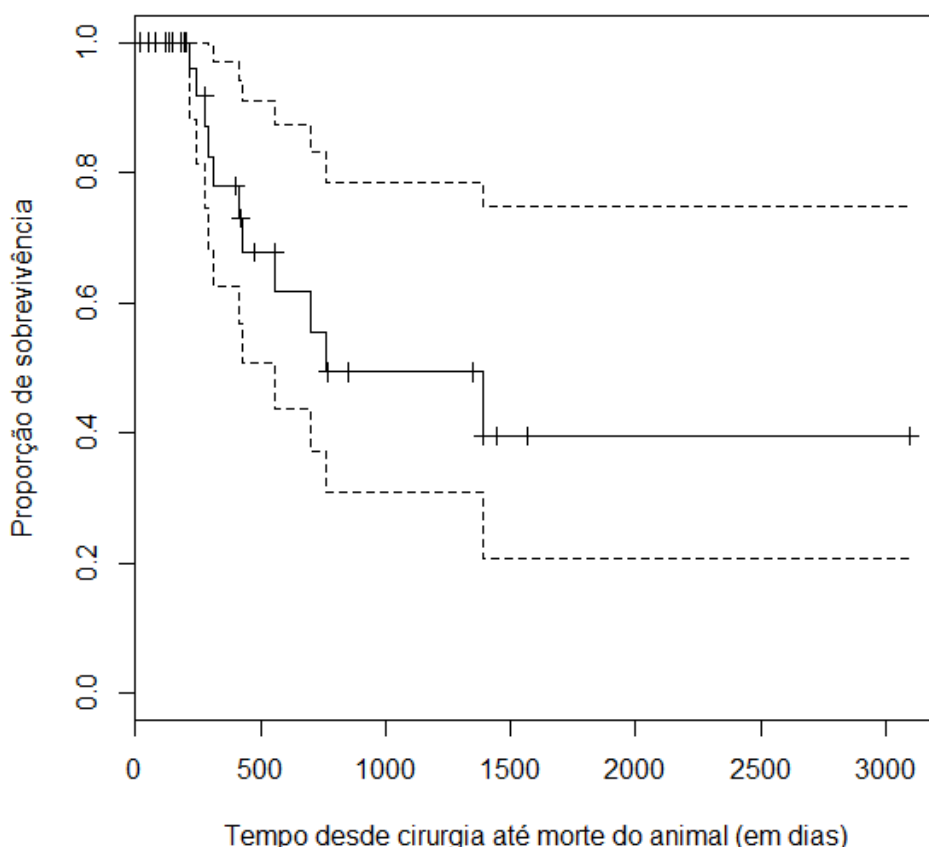
3.3. Análise do tempo de sobrevida da amostra

Dos 33 animais em estudo, 11 (33,3 %) morreram no período de estudo. Dos restantes 22 animais vivos, 11 estavam vivos na data da última consulta de registo e 11 foram confirmados como vivos no último contato telefónico efetuado.

A mediana de tempo de sobrevida dos 33 gatos em estudo foi de 761 dias. A primeira morte ocorreu aos 217 dias e a última aos 1392 dias. A probabilidade de sobreviver 365 dias após a cirurgia foi de 77,9% (IC95%, 62,5-97,1%).

Dos 11 animais que faleceram durante o tempo de estudo, 6 faleceram por complicações associadas ao tratamento dos tumores ou a recidivas dos mesmos.

Figura 11 – Curva Kaplan-Meier de sobrevivência pós cirúrgica em 33 animais com fibrossarcoma (mediana 761 dias).



3.3.1. Tempo de sobrevivência dos animais em estudo por ocorrência vs ausência de recidiva

Neste estudo, nos 23 animais em que não se verificou recidiva ocorreram 5 mortes. Nos 10 animais em que se verificou recidiva houve registro de 6 mortes.

A mediana de tempo de sobrevivência alcançada nos animais onde não ocorreu recidiva foi de 1392 dias e de 416 dias para os animais onde ocorreu recidiva.

As Tabelas 15 e 16 resumem os resultados obtidos.

Tabela 15 – Sistematização do número de animais, mortes e medianas de TS correspondentes a cada grupo de acordo com a ausência ou ocorrência de recidiva.

Recidiva	Animais [n (%)]	Mortes [n (%)]	% de mortes por grupo	Mediana de TS (dias)
Não	23 (69,7%)	5 (45,5%)	21,7%	1392
Sim	10 (30,3%)	6 (54,5%)	60%	416

Legenda: n – número; TS – tempo de sobrevivência; % – percentagem.

A primeira morte ocorreu no grupo dos animais que tiveram recidiva e a última no grupo dos animais que não tiveram recidiva. No grupo dos animais que não tiveram recidiva registou-se

a maior probabilidade de sobreviver 365 dias após a cirurgia. O animal com maior número de dias vivo após a cirurgia, 3096 dias, pertence ao grupo dos animais que tiveram recidiva, tendo este animal em questão 2 recidivas.

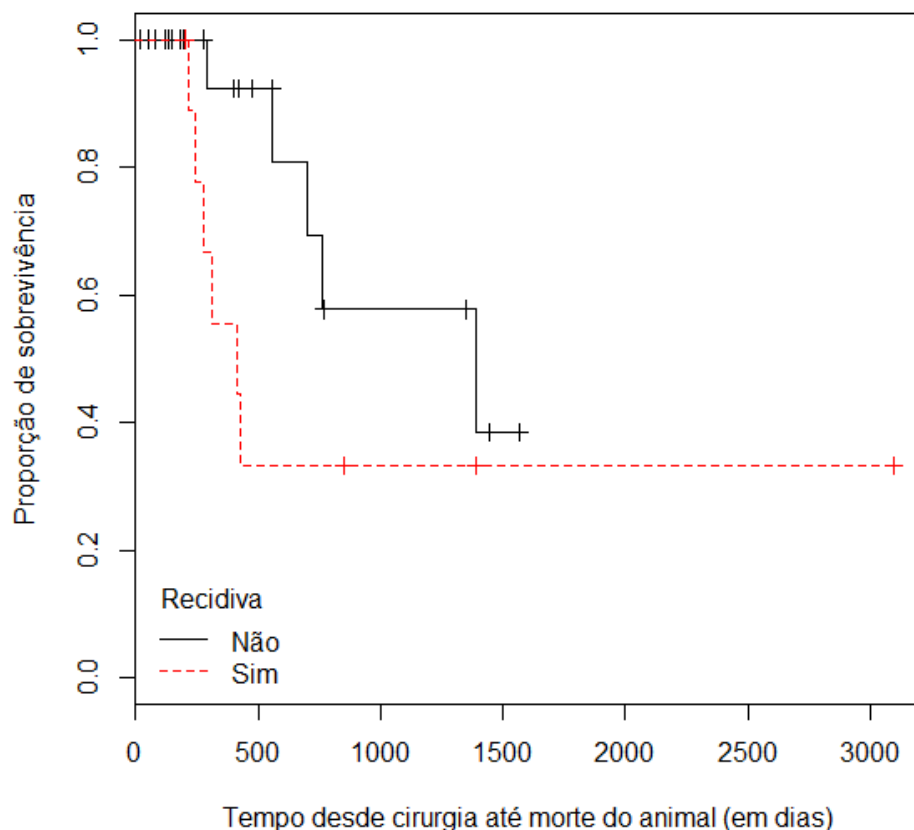
Tabela 16 – Sistematização dos eventos 1ª e última morte, probabilidade de sobreviver 365 dias após a cirurgia e o número de dias vivos após cirurgia correspondentes a cada grupo de acordo com ausência ou ocorrência de recidiva.

Recidiva	1ª Morte (dias)	Última morte (dias)	PS 365 dias	> N° de DVAC
Não	291	1392	92,3%	1566
Sim	217	427	55,6%	3096

Legenda: 1ª – primeira; % – percentagem; > N° – maior número; PS – probabilidade de sobreviver; DVAC – dias vivo após cirurgia.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevida entre estes dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,127$) (Figura 12).

Figura 12 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida de acordo com a ocorrência ou não de recidiva tumoral.



4. Discussão

Os objetivos deste estudo retrospectivo consistiram na identificação e avaliação de fatores de prognóstico pós-cirúrgico, através da análise de diversas variáveis demográficas, clínicas ou histológicas com provável impacto no intervalo livre de doença, numa amostra de 33 gatos com fibrossarcomas correspondendo a 38 casos.

Neste estudo o tamanho da amostra foi limitado, sendo constituído por 38 casos de fibrossarcoma analisados. Como se tratou de um estudo retrospectivo, a recolha de casos foi condicionada pelos critérios de inclusão utilizados. A informação clínica era frequentemente incompleta e por vezes inconsistente conduzindo à eliminação do caso da amostra em estudo. Mesmo assim, nem todos os casos possuíam informações acerca de todas variáveis em estudo conduzindo à análise de subgrupos mais reduzidos. Adicionalmente, o facto de se ter recorrido a casos de vários centros e operados por diferentes cirurgiões pode ter introduzido variabilidade na metodologia empregue nos procedimentos.

Neste estudo não foi possível determinar a etiologia dos fibrossarcomas. A falta de registos acerca da administração de injetáveis, incluindo vacinas, e do local dessa administração na maioria dos casos impediu a diferenciação, com base nestas informações, entre fibrossarcomas associados a locais de injeção ou espontâneos e por isso foram consideradas em conjunto todas as ocorrências de fibrossarcoma felino. A determinação, ou o registo, do estatuto de infeção pelo FeLV e FeSV também era inexistente na maioria dos gatos (87,9%), pelo que também não foi possível descartar a etiologia viral dos casos estudados. No entanto, a falta da apresentação clínica característica destes fibrossarcomas induzidos por vírus, com vários nódulos multicêntricos aliados a uma grande capacidade de metastização, nesta série de casos em que se apresentaram com um único nódulo e sem metastização ao momento do diagnóstico, atenua a suspeita desta etiologia.

Neste estudo os resultados obtidos não evidenciaram predisposição de sexo, o que está de acordo com a bibliografia existente (Liptak & Forrest, 2012). Também não foi possível determinar a existência de predisposição racial, embora a maioria dos gatos incluídos neste estudo tenha sido Europeu Comum, esta é uma designação frequentemente atribuída a todos os gatos de raça indeterminada que se apresentam a consulta.

A idade média obtida foi de 10,5 anos, concordante com a literatura, segundo a qual está descrita uma maior ocorrência sobretudo em gatos adultos e idosos (Miller et al., 1991), com idades entre os 9 e 14 anos (Wilcock, Wilcock & Bottoms, 2012). Embora se encontre relatada uma diferença de idades entre gatos com fibrossarcoma de etiologia vacinal ou não (Doddy et al., 1996), nos últimos anos esta diferença tem-se diluído pois os gatos com fibrossarcomas associados a locais de injeção têm-se apresentado um pouco mais velhos ao

momento do diagnóstico, sendo este aumento de idade também acompanhado pelo aumento geral da idade média da população felina sujeita a biópsias (Wilcock et al., 2012).

Todos os fibrossarcomas em estudo apresentaram uma localização subcutânea com exceção de um caso em que o fibrossarcoma se encontrava a nível ósseo. Estes resultados estão de acordo com a literatura, que relata uma maior incidência deste tumor sobretudo a nível subcutâneo (Liptak & Forrest, 2012; Ryan et al., 2012) e raramente a nível ósseo (Ehrhart et al., 2012). Apesar da ausência de informações relativas à administração de injetáveis, vacinações ou não, a localização mais frequente neste estudo foi a interescapular, uma localização onde se costuma efetuar a administração de injetáveis na espécie felina, sendo apontada como uma das localizações onde surgem mais sarcomas associados a locais de injeção (Kass et al., 2003). As seguintes localizações mais frequentes, parede costal e zona lombar, também coincidem com locais geralmente relacionados com sarcomas associados a locais de injeção (Bacon et al., 2011). A existência de fibrossarcomas no flanco e na porção proximal dos membros podem também estar relacionadas com a administração de injetáveis, a primeira localização provavelmente devido a uma administração aberrante de injeções intencionadas para os membros e a última localização provavelmente devido a recomendações vacinais para a administração de vacinas nestes locais (Anexo IV) (Shaw et al., 2009).

As dimensões tumorais no momento do diagnóstico dos fibrossarcomas em estudo são semelhantes às dimensões médias e medianas da literatura existente (Banerji & Kanjilal, 2006; Ferrari et al., 2015; Giudice et al., 2010; Kleiter et al., 2010; Phelps et al., 2011). No presente estudo foi utilizado um estadiamento baseado apenas na dimensão tumoral e anteriormente publicado (Dillon et al., 2005; Giudice et al., 2010). Apenas Dillon et al. (2005) publicaram os seus resultados onde se verificou uma maior percentagem de casos T1, seguido de casos T2 e T3. No meu estudo a maior percentagem de casos pertenceu ao grupo T2, seguido de T1 e T3. O facto de ter obtido uma maior percentagem de casos com tumores pertencentes ao grupo T2 pode ser explicado pelo método empregue na medição dos tumores. Neste estudo 42,1% dos casos foram submetidos a TC para estadiamento pré-cirúrgico onde a medição dos tumores foi registada. No estudo de Dillon et al. (2005) não há referência ao método de medição dos tumores nem à realização de TC pré-cirúrgica. Como já foi mencionado na revisão bibliográfica, a medição dos tumores por TC é o método de eleição (Romanelli et al., 2008) e as medições obtidas por este método tendem a ser maiores que as dimensões clínicas, muitas vezes obtidas com recurso a craveira, e esta diferença pode aumentar com o aumento do tamanho tumoral (Ferrari et al., 2015; McEntee, 2010).

Neste estudo, o tratamento de eleição para todos os casos foi a abordagem cirúrgica. Poucos foram os casos em que a quimioterapia foi empregue como tratamento neoadjuvante ou

adjuvante (9 casos; 23,6%), e nenhum dos casos foi submetido a radioterapia ou imunoterapia. A abordagem cirúrgica é o tratamento de eleição descrito pela literatura e o baixo número de casos em que a quimioterapia foi empregue pode ser justificada pelo seu papel ainda pouco definido no tratamento destes sarcomas (Liptak & Forrest, 2012). O uso da radioterapia esteve ausente deste estudo pois o tratamento radioterápico em medicina veterinária ainda não se encontra disponível em Portugal.

Foi encontrada informação relativa à avaliação das margens histológicas das peças cirúrgicas extirpadas em 68% dos casos. A obtenção de margens histológicas limpas, através da excisão completa do tumor, é um dos fatores mais importantes no manejo de sarcomas associados a locais de injeção (Giudice et al., 2010). Embora a obtenção de margens histológicas limpas não exclua a possibilidade de ocorrência de recidiva (Kobayashi et al., 2002; Romanelli et al., 2008), está associada a menor ocorrência de recidiva pós-cirúrgica (Giudice et al., 2010). De modo a obter-se uma excisão completa atualmente recomenda-se a excisão com margens cirúrgicas amplas de 3 a 5 centímetros em redor do tumor e pelo menos um plano tecidual abaixo dos tecidos afetados (McEntee, 2010) mas no meu estudo não foi possível obter informação acerca da amplitude das margens cirúrgicas macroscópicas planeadas pelo cirurgião nem acerca da distância obtida na margem de corte à margem do tumor nas peças cirúrgicas analisadas histologicamente. A recidiva local é comum em fibrossarcomas associados a locais de injeção, e neste estudo a recidiva local esteve presente em 31,6% dos casos, concordando com estudos anteriores que apresentam taxas de recidiva bastante variáveis de 14% a 62% em casos tratados apenas com cirurgia (Banerji & Kanjilal, 2006; Dillon et al., 2005; Giudice et al., 2010; Martano et al., 2005; Phelps et al., 2011) e de 26% a 46% em casos tratados com terapêuticas adjuvantes à cirurgia, incluindo radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Hahn et al., 2007; Hampel et al., 2007; Jourdier et al., 2003; Kobayashi et al., 2002; Martano et al., 2005; Romanelli et al., 2008; Poirier et al., 2002).

Neste estudo ocorreu deiscência de sutura cirúrgica em 6 de 38 casos (15,8%). Phelps et al. (2011) referiram a ocorrência de deiscência de sutura em 7 de 91 casos (7,6%). A maioria das deiscências verificadas nesta série de casos e a totalidade das deiscências no estudo de Phelps et al. (2011) ocorreram em casos com tumores na zona interescapular. A deiscência de sutura é uma das complicações associadas a excisões radicais de sarcomas de tecido mole e podem ocorrer devido a uma combinação de excessiva tensão dos tecidos suturados, detetada pelos cirurgiões em dois casos nesta tese, por falta de repouso (Phelps et al., 2011) ou infeção (Davis, Hardie, Lascelles & Hansen, 2007). Em 4 dos casos desta tese a deiscência de sutura ocorreu após o animal ter ido para casa pelo que a falta de restrição de exercício, normalmente

aconselhada aos donos dos animais, poderá ter influenciado movimento excessivo e tensão na zona da sutura e finalmente a deiscência.

Outra justificção para esta ocorrência poderá estar relacionada com as margens cirúrgicas. A existência de margens cirúrgicas com tumor pode comprometer a cicatrização (Claeys, 2016). Neste estudo 3 casos (7,9%) apresentaram metástases com localização pulmonar, sobretudo nos lobos caudais. Um desses casos apresentou metástases em vários órgãos (pulmão, fígado e rim). As metástases foram diagnosticadas com base em radiografias torácicas e ecografia abdominal. Nenhuma das metástases que ocorreram foi avaliada histologicamente ou citologicamente. A falta de confirmação histológica no exame *pos mortem* da ocorrência de metástases em animais que faleceram ou foram submetidos a eutanásia também poderá ter influenciado a prevalência de metástases deste estudo. De acordo com a literatura, a metastização deste tumor ocorre em 0% a 26% dos casos (Banerji & Kanjilal, 2006; Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Dillon et al., 2005; Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Hampel et al., 2007; Hershey et al., 2000; Kobayashi et al., 2002; Martano et al., 2005; Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011; Poirier et al., 2002). As metástases surgem sobretudo a nível pulmonar, no entanto está descrita a ocorrência de metástases noutros locais, incluindo linfonodos regionais, pele, baço, intestino, fígado e rim e também a ocorrência de metástases simultaneamente em vários órgãos (Banerji & Kanjilal, 2006; Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Hampel et al., 2007; Hershey et al., 2000; Kobayashi et al., 2002; Martano et al., 2005; Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011).

O tempo de sobrevida global pode ser influenciado pela perseverança do dono em continuar o tratamento, pela escolha entre as opções de tratamento disponíveis com base em motivos financeiros ou pela opção da realização da eutanásia (Barber et al., 2000). Neste trabalho ocorreram 6 mortes associadas com a progressão do tumor, das quais 5 foram eutanásias. Devido ao reduzido número de animais, não foi possível efetuar qualquer análise estatística, mas foi possível observar que a ocorrência de morte devida ao tumor ocorre numa fase muito avançada da doença, ocorrendo frequentemente como consequência de eutanásia. Assim, devido a existir alguma subestimação no cálculo da sobrevivência global, foi utilizado o ILD como medida de prognóstico.

Neste estudo a mediana do ILD da amostra não foi alcançada. Na literatura estão descritos intervalos medianos gerais que variam de 94 a 309 dias em casos tratados apenas com cirurgia (Banerji & Kanjilal, 2006; Dillon et al., 2005; Hershey et al., 2000; Phelps et al., 2011) e variam de 7,8 a 37 meses em casos tratados com terapêuticas adjuvantes à cirurgia, incluindo radioterapia e quimioterapia (Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998;

Davidson et al., 1997; Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Poirier et al., 2002). A probabilidade de permanecer livre de doença 365 dias após a cirurgia neste estudo foi de 65,8% (IC95%: 50,4%-85,9%), assemelhando-se a valores anteriormente publicados - 51% por Hanh et al. (2007) e 63% por Eckstein et al. (2009).

Neste estudo, das variáveis estudadas, apenas o estadiamento clínico, com base na dimensão tumoral, apresentou impacto significativo no intervalo livre de doença dos casos. Os casos com tumores de dimensão menor ou igual a 5 cm (T1 e T2) apresentaram um melhor prognóstico com intervalos livres de doença significativamente mais longos que os casos com tumores de dimensão maior que 5 cm (T3). O ILD não foi o parâmetro de prognóstico utilizado em estudos anteriores, em vez foi utilizada a sobrevivência global. No entanto, no estudo de Dillon et al. (2005) os casos com tumores de dimensão menor que 2 centímetros apresentaram um melhor prognóstico, com um tempo de sobrevida significativamente mais prolongado, em comparação com casos com tumores de dimensão maior que 2 centímetros.

Neste estudo a localização tumoral não demonstrou possuir um valor preditivo de prognóstico quanto ao ILD. Este foi um achado comum em vários estudos, contudo é preciso interpretar os resultados com cautela, uma vez que os critérios de divisão das localizações e as comparações efetuadas foram diferentes não só em estudos anteriormente publicados (Cohen et al., 2001; Davidson et al., 1997; Eckstein et al., 2009; Kobayashi et al., 2002), mas também no presente trabalho. No estudo por Hershey et al. (2000) a localização influenciou o intervalo livre de doença - gatos com sarcomas localizados nos membros posteriores tinham um ILD significativamente maior quando comparados com gatos com sarcomas noutras localizações anatómicas como nos flancos, na zona interescapular ou zona lombar. Os autores atribuíram esta diferença á maior eficácia da amputação, praticada na excisão dos tumores nos membros, na obtenção de uma excisão completa do tumor. Vários autores referem que a excisão completa destes tumores invasivos na região interescapular e lombar apresenta dificuldades acrescidas, muitas vezes requerendo a remoção de processos espinhosos e escapulectomias parciais para se atingir esse objetivo (Hershey et al., 2000; Shaw et al., 2009). Shaw et al. (2009) referem ainda que a remoção de tumores localizados nos flancos pode ser tão difícil, se não mais difícil, que a remoção de tumores interescapulares, pois podem exigir ressecção e reconstrução da parede abdominal e/ou extirpação de órgãos internos afetados por invasão tumoral. No presente estudo, apenas um caso com um tumor localizado na zona lombar e dois com tumores localizados na zona interescapular requereram a realização de ostectomia. Os casos sujeitos a amputação de membros ou dígitos (3) não voltaram a ter recidiva local.

No estudo realizado, não foi evidenciada associação entre a realização de tomografia computadorizada no estadiamento pré-cirúrgico e um melhor ILD. Como já foi referido, a

realização de TC proporciona vantagens em comparação com a palpação e medição do tumor realizadas no exame físico, nomeadamente, a TC fornece informações mais precisas acerca da dimensão, extensão e relação do tumor com os tecidos normais adjacentes. Esta maior exatidão das informações recolhidas auxilia o cirurgião a efetuar um planeamento mais preciso da cirurgia, determinando para cada caso as margens cirúrgicas necessárias para a obtenção de uma excisão completa do tumor e se tal é possível. Tendo em conta este contributo e o facto da excisão completa do tumor, avaliada na análise histológica como obtenção de margens limpas, estar associada a um melhor prognóstico (Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Kobayashi et al., 2002) torna esta falta de associação um achado inesperado pois seria expectável um melhor prognóstico nos casos em que foram realizadas TC. Estes resultados podem ter sido devidos a um viés de seleção realizado pelo cirurgião que pode ter selecionado os animais com tumores de maior dimensão para realizar tomografia, pois naqueles de menor dimensão, a probabilidade de obter margens cirúrgicas limpas seria maior.

Aqui, não foi encontrada associação entre a ocorrência de deiscência da sutura cirúrgica e o ILD.

Neste estudo não se verificou uma associação entre a realização de quimioterapia e o ILD. Neste estudo a adição de quimioterapia ao tratamento cirúrgico não parece ter sido vantajoso a nível da recidiva local nem a nível do ILD. Aliás, apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas no ILD dos dois grupos dicotomizados conforme a realização de quimioterapia, no grupo dos casos submetidos a quimioterapia existiu uma maior percentagem de recidiva e foi nesse grupo onde se registou a primeira recidiva local. Na literatura, outros estudos também não encontram um melhor prognóstico ou um melhor intervalo livre de doença nos casos submetidos a quimioterapia (Bregazzi et al., 2001; Cronin et al., 1998; Kobayashi et al., 2002, Martano et al., 2005). É de salientar que a interpretação desta conclusão deverá ser feita com precaução, pois cada caso foi submetido a diferentes números de sessões de quimioterapia adjuvante, neoadjuvante ou ambos (1 a 7 sessões), e em cerca de 44% dos casos submetidos a quimioterapia não estava disponível informação detalhada do protocolo aplicado. Os resultados obtidos aqui podem também resultar de um viés de seleção, no qual o clínico tende a escolher os piores casos para efetuar um tratamento adjuvante ou neoadjuvante ou ambos. Uma análise com emparelhamento de casos seria uma forma de evitar este erro, mas não foi possível obter um número suficiente de animais para efetuar o emparelhamento por estadiamento com ou sem quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante ou ambas.

Não se verificou um menor ILD associado à presença de margens histológicas contaminadas. Esta falta de associação foi um resultado inesperado pois Cronin et al. (1998) e Davidson et al. (1997) reportaram melhores intervalos livres de doença em gatos com margens histológicas limpas. Estes resultados obtidos podem ser justificados por um elevado número de casos censurados e devido ao intervalo de estudo de 1 ano, o que poderá ter influenciado a comparação estatística entre os grupos de margens e impedido que fosse encontrada diferença no ILD destes grupos, se ela existiu. Mesmo assim, em termos absolutos, a presença de margens contaminadas levou à recidiva em todos os casos, mas esta também ocorreu em 6 (25%) casos com margens limpas e mínimas. Kobayashi et al. (2001), Romanelli et al. (2008) e Giudice et al. (2010) obtiveram resultados semelhantes, com 42%, 33% e 19% de recidiva em casos com excisão completa, respetivamente. Assim, faz sentido reforçar que a informação da presença de margens limpas não descarta o risco de ocorrência de recidivas.

Na literatura estão descritos tempos de sobrevida medianos que variam de 223 a 901 dias em casos tratados apenas com cirurgia (Banerji & Kanjilal, 2006; Dillon et al., 2005; Phelps et al., 2011; Romanelli et al., 2008) e de 9 a 43 meses em casos tratados com terapêuticas adjuvantes à cirurgia, incluindo radioterapia e quimioterapia (Bregazzi et al., 2001; Cohen et al., 2001; Cronin et al., 1998; Davidson et al., 1997; Eckstein et al., 2009; Hahn et al., 2007; Mayer et al., 2009; Poirier et al., 2002; Romanelli et al., 2008). No presente estudo foi obtido um tempo de sobrevida mediano de 761 dias, tendo ocorrido morte em 11 animais durante o estudo. O tempo de sobrevida mediano obtido neste estudo encontra-se enquadrado no amplo intervalo descrito na literatura para este tipo de tumores. No entanto o tempo de sobrevida pode ter sido influenciado pelo grande número de animais perdidos no acompanhamento clínico, uma vez que a ida à consulta de seguimento e até mesmo a escolha das terapêuticas a aplicar, quer no tratamento de uma primeira incidência ou em tratamentos adicionais face a recidivas, são muito influenciadas pelo proprietário.

Embora a influência da decisão do proprietário na escolha do tratamento não tenha sido investigada no âmbito deste estudo, existem estudos que reconhecem a influência deste fator na sobrevida global do animal, uma vez que é determinante do momento da eutanásia (Christophersen et al., 2014; Hershey et al., 2000).

Na literatura, Phelps et al. (2011) e Romanelli et al. (2008) relataram que os gatos que desenvolviam recidiva durante o acompanhamento clínico tinham um tempo de sobrevida significativamente mais curto que os gatos que não desenvolviam recidiva, possivelmente devido à prática de eutanásia, decisão frequentemente tomada pelo cliente no momento em que se diagnostica uma recidiva. No presente estudo, no entanto, não foi possível associar em

que medida a eutanásia teve influência na sobrevida e a sua grandeza na redução do tempo de vida natural do animal.

5. Conclusão

Há necessidade de melhorar o registo das informações clínicas dos animais para que seja possível avaliar a influência de fatores no prognóstico. Dentro deste tema em concreto e dado a possível relação com do fibrossarcoma em gatos com injetáveis, seria fulcral um registo mais detalhado de, por exemplo, local de administração, tipo de vacina ou injetável, lote e fabricante dos produtos inoculados.

Na presente amostra verificou-se uma grande incidência de tumores a nível interescapular, local frequentemente escolhido para a administração de injetáveis, o que demonstra a necessidade de consciencializar os médicos veterinários para as últimas recomendações de vários grupos de trabalho e instituições acerca dos locais de vacinação aconselhados (exemplo: Anexo IV).

Embora o estadiamento clínico baseado na dimensão do tumor tenha sido o único fator que demonstrou ter influência no intervalo livre de doença, foi possível observar que, apesar de outros fatores estudados não terem revelado associação estatística significativa, a sua real influência no prognóstico pode ter sido subestimada pelo tamanho da amostra, pelo que seria importante analisar amostras de maiores dimensões em estudos futuros. Este fator identificado reforça a importância de se conseguir uma avaliação da dimensão tumoral mais precisa recorrendo ao uso de meios imagiológicos como a tomografia computadorizada. Torna-se assim importante consciencializar os proprietários dos animais acerca da relação custo/benefício proporcionada pelo uso deste meio complementar na abordagem pré-cirúrgica. A correta avaliação da dimensão tumoral, da sua extensão e relação com os tecidos normais adjacentes irá proporcionar ao cirurgião informações mais detalhadas no planeamento da excisão completa do tumor e assim melhorar o prognóstico do animal.

Por fim, os animais perdidos no acompanhamento clínico influenciam qualquer análise de sobrevivência. Optar por agendar consultas de seguimento em intervalos estipulados após a cirurgia, efetuar contactos telefónicos com os donos e manter a comunicação entre as diferentes clínicas veterinárias intervenientes são opções que poderiam diminuir a perda de informação no acompanhamento clínico destes animais.

IV. Bibliografia

- American College of Veterinary Surgeons (2015). Small animal health topics: bone tumors in cats and dogs. Acedido em Out. 6, 2015, disponível em: <https://www.acvs.org/small-animal/bone-tumors>
- Argyle, D.J. & Khanna, C. (2012). Tumor biology and metastasis. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 30-50). Missouri: Saunders.
- Bacon, N. (2011). Soft tissue sarcomas. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.). *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 178-190). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Banerji, N. & Kanjilal, S. (2006). Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *American Journal of Veterinary Research*, 67(10), 1766-1772.
- Banerji, N., Li, X., Klausner, J.S., Kapur, V. & Kanjilal, S. (2002). Evaluation of in vitro chemosensitivity of vaccine-associated feline sarcoma cell lines to vincristine and paclitaxel. *American Journal of Veterinary Research*, 63(5), 728-732. Acedido em Jul.30, 2016, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2002.63.728>
- Barber, L.G., Sorenmo, K.U., Cronin, K.L. & Shofer, F.S. (2000). Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(5), 416-421.
- Bartges, J.W. (2006). Cat with urinary tract signs: The cat with inappropriate urination. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 217-230). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Bernays, M.E. (2006a). Cat with eye problems: The cat with abnormal globe position or size. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 1307-1316). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Bernays, M.E. (2006b). Cat with eye problems: The cat with abnormal eyelid appearance. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 1317-1330). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Besmer, P. (1983). Retroviruses 2: Acute transforming feline retroviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 107, 1-27.
- Blackwood, L. (2011). Tumours of the skin and subcutaneous tissues. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.). *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 130-158). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Bostock, D.E. & Dye, M.T. (1979). Prognosis after surgical excision of fibrosarcomas in cats [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 175(7), 727-728.

- Bostock, D.E. (1977). Neoplasia of the skin and mammary gland in dogs and cats. In R.W. Kirk (Ed.), *Current veterinary therapy VI: Small animal practice*. (6th ed.). (pp. 493-496). Philadelphia: WB Saunders.
- Bowlit, K. (2015). Feline injection site-associated sarcomas. *In Practice*, 37(1), 2-11.
- Bregazzi, V.S., LaRue, S.M., McNiel, E., Macy, D.W., Dernell, W.S., Powers, B.E. & Withrow, S.J. (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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 547–550.
- Brockus, C.W. (2006). Interpreting the leukogram. In J.R. August (Ed.), *Consultations in feline internal medicine*. (5th ed.). (pp. 585-594). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Brønden, L.B., Flagstad, A., & Kristensen, A.T. (2007). Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 5(3), 133–144.
- Buracco, P. (2015). Canine and feline soft tissue sarcomas. Apresentado e publicado no CD de Proceedings do XXIII Congresso Nacional APMVEAC: Oncologia, neurologia e patologia clínica, Lisboa, Portugal, 6-7 de Junho 2015.
- Buracco, P., Martano, M., Morello, E. & Ratto, A. (2002). Short Communication -Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep non- absorbable suture in a cat. *Veterinary Journal*, 163, 105-107.
- Calfee, E.F. (2014). Oncology surgery. In M.J. Bojrab, D.R. Waldron & J.P. Toombs (Eds.), *Current techniques in small animal surgery*. (5th ed.).(pp. 44-47). Wyoming: Teton Newmedia.
- Carminato, A., Vascellari, M., Marchioro, W., Melchiotti, E. & Mutinelli, F. (2011). Microchip- associated fibrosarcoma in a cat. *Veterinary Dermatology*, 22, 565-569.
- Carpenter, J.L., Andrews, L.K. & Holzworth, J. (1987). Tumors and tumor-like lesions. In J. Holzworth (Ed.), *Diseases of the cat: Medicine and surgery*. (pp. 406-596). Philadelphia: WB Saunders.
- Carroll, E.E., Dubielzig, R.R. & Schultz, R.D. (2002). Cats differ from mink and ferrets in their response to commercial vaccines: a histologic comparison of early vaccine reactions. *Veterinary Pathology*, 39(2), 216-227.
- Christophersen, M.T., Dupont, N., Berg-Sørensen, K.S., Konnerup, C., Pihl, T.H. & Andersen, P.H. (2014). Short-term survival and mortality rates in a retrospective study of colic in 1588 Danish horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(1), 20.
- Claeys, S. (2016). Dehiscence. In D.J. Griffon & A. Hamaide (Eds.), *Complications in Small Animal Surgery*. (pp.57-63).Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(11), 1582–1589.

- Coindre, J.-M., Bui, N.B., Bonichon, F., de Mascarel, I. & Trojani, M. (1988). Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer*, 61(11), 2305-2309.
- Couto, S.S., Griffey, S.M., Duarte, P.C. & Madewell, B.R. (2002). Feline vaccine-associated fibrosarcoma: Morphologic distinctions. *Veterinary Pathology*, 39(1), 33-41.
- Cronin, K., Page, R.L., Spodnick, G., Dodge, R., Hardie, E.N., Price, G.S, Ruslander, D. & Thrall, D.E. (1998). Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 39(1), 51-56.
- Cullen, J.M., Page, R. & Misdorp, W. (2002). An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals*. (4th ed.). (pp. 3-44). Iowa: Iowa State Press, Blackwell Publishing.
- D'Anjou, M.A. (2013). Principles of computed tomography and magnetic resonance imaging. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. (6th ed.). (pp. 50-73). St.Louis: Elsevier Saunders.
- Daly, M.K., Saba, C.F., Crochik, S.S., Howerth, E.W., Kosarek, C.E., Cornell, K.K., Roberts, R.E. & Northrup, N.C. (2008). Case report - Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 202-205.
- Davidson, E.B., Gregory, C.R. & Kass, P.H. (1997). Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Veterinary Surgery*, 26(4), 265-269. Acedido em Ago.13, 2016, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-950X.1997.tb01497.x/pdf>
- Davis, K.M., Hardie, E.M., Lascelles, B.D.X. & Hansen, B. (2007). Feline fibrosarcoma: perioperative management. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 29, 712-732.
- Day, M.J. (2010). Ageing, immunosenescence and inflammaging in the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology*, 142(1), 60-69.
- De Man, M.M.G. & Ducatelle, R.V. (2007). Case report - Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 432-434.
- Dennis, M.M., McSparran, 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. *Veterinary Pathology*, 48(1), 73-84.
- Dernell, W.S., Withrow, S.J., Kuntz, C.A. & Powers, B.E. (1998). Principles of treatment for soft tissue sarcoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (1), 59-64.
- Dhaliwal, R.S. & Anthony, J.M.G. (2010). Tumors of the mouth, head and neck. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.).(pp. 1047-1053). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Dillon, J.C., Mauldin, G.N. & Baer, K.E. (2005). Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(12), 1955-1957.

- Dobson, J.M. (2010). Introduction: cancer in cats and dogs. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.). *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 1-5). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Doddy, F.D., Glickman, L.T., Glickman, N.W. & Janovitz, E.B. (1996). Feline Fibrosarcomas at Vaccination Sites and Non-vaccination Sites. *Journal of Comparative Pathology*, 114, 165-174.
- Dubielzig, R.R., Everitt, J., Shadduck, J.A. & Albert, D.M. (1990). Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Veterinary Pathology*, 27, 62-65.
- Eckstein, C., Guscetti, F., Roos, M., Martín de las Mulas, J., Kaser-Hotz, B. & Rohrer Bley, C. (2009). A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(1), 54-68.
- Ehrhart, E.J., Kamstock, D. A. & Powers, B.E. (2012a). The pathology of neoplasia. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 51-67). Missouri: Saunders.
- Ehrhart, N. & Culp, W.T.N. (2012). Principles of surgical oncology. In S.T. Kudnig & B. Séguin (Eds.), *Veterinary surgical oncology*. (pp. 3-14). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Ehrhart, N.P., Ryan, S.D. & Fan, T.M. (2012b). Tumors of the skeletal system. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 463-503). Missouri: Saunders.
- Fan, T.M., Clifford, C.A., de Lorimier, L.P. & Garrett, L.D. (2013). Neoplastic and Non-Neoplastic tumors. In W.H. Miller Jr., C.E. Griffin & K.L. Campbell (Eds.), *Muller and Kirk's Small animal dermatology*. (7th ed.). (pp. 774-843). Missouri: Elsevier.
- Ferrari, R., Giancamillo, M.D., Stefanello, D., Giudice, C., Grieco, V., Longo, M., Ravasio, G. & Boracchi, P. (2015). Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement?. *Veterinary and Comparative Oncology*, doi: 10.1111/vco.12173. Acedido em Nov. 9, 2015, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vco.12173/full>
- Forrest, L.J. (2013). The cranial and nasal cavities: Canine and feline. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. (6th ed.). (pp. 114-134). St.Louis: Elsevier Saunders.
- Friedrichs, K.R & Young, K.M. (2012). Diagnostic cytopathology in clinical oncology. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 111-130). Missouri: Saunders.
- Giudice, C., Stefanello, D., Sala, M., Cantatore, M., Russo, F., Romussi, S., Travetti, O., Di Giancamillo, M. & Grieco, V. (2010). Feline injection-site sarcoma: Recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *The Veterinary Journal*, 186(1), 84-88.
- Goldschmidt, M.H. & Hendrick, M.J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals*. (4th ed.). (pp. 45-117). Iowa: Iowa State Press, Blackwell Publishing.

- Grahn, B.H. & Peiffer, R.L.Jr. (2013). Veterinary ophthalmic pathology. In K.N. Gellatt, B.C. Gilger & T.J. Kern (Eds.), *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 435-523). Iowa: John Wiley & Sons, Inc.
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J. & Affolter, V.K. (2005). Mesenchymal neoplasms and other tumors. In T.L. Gross, P.J. Ihrke, E.J. Walder & V.K. Affolter (Eds.), *Skin diseases of the dog and cat: clinical and pathologic diagnosis*. (2nd ed.). (pp. 709-734, 797-812). Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Gunn-Moore, D.A. (2006). Considering older cats. *Journal of Small Animal Practice*, 47(8), 430-431.
- Haddad, J.L., Goldschmidt, M.H. & Patel, R.T. (2010). Case Report - Fibrosarcoma arising at the site of a retained surgical sponge in a cat. *Veterinary Clinical Pathology*, 39, 241-246.
- 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(5), 742–745.
- Hampel, V., Schwarz, B., Kempf, C., Köstlin, R., Schillinger, U., Küchenhoff, H., Fenske, N., Brill, T. & Hirschberger, J. (2007). Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1340-1346. Acedido em Ago.13, 2016, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01957.x/pdf>
- Hardy, W.D. (1981). The feline sarcoma viruses. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 17, 981-997.
- Hauck, M.L. (2012). Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 305-320). Missouri: Saunders.
- Head, K.W., Else, R.W. & Dubielzig, R.R. (2002). Tumors of the alimentary tract. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals*. (4th ed.). (pp. 401-481). Iowa: Iowa State Press, Blackwell Publishing.
- Hendrick, M.J. (1998). Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(10), 1422-1423.
- Hendrick, M.J., Goldschmidt, M.H., Shofer, F.S., Wang, Y.Y. & Somlyo, A.P. (1992). Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Research*, 52(19), 5391-5394.
- Hendrick, M.J., Shofer, F.S., Goldschmidt, M.H., Haviland, J.C., Schelling, S.H., Engler, S.J. & Gliatto, J.M. (1994). Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205(10), 1425-1429.
- 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.

Veterinary Pathology, 42(6), 805–811. Acedido em Set. 12, 2016, disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/42/6/805.full.pdf>

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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(1), 58-61.

Hirschberger, J. & Huttinger, C. (2010). Feline injection-site sarcoma. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp. 2199-2202). St. Louis: Saunders Elsevier.

Holtermann, N., Kiupel, M. & Hirschberger, J. (2016). The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma efficacy and side effects. *Veterinary and Comparative Oncology*. Acedido em Jul.29, 2016, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vco.12207/full>

Jacobs, R.M., Messick, J.B. & Valli, V.E. (2002). Tumors of the hemolymphatic system. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals*. (4th ed.). (pp. 119-198). Iowa: Iowa State Press, Blackwell Publishing.

Jermyn, K. & Lascelles, B.D.X. (2010). Principles of oncological surgery. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.). *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 44-59). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Jörger, K. (1988). Skin tumors in cats. Occurrence and frequency in the research material (biopsies from 1984-1987) of the Institute for Veterinary Pathology, Zurich. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 130(10), 559-569.

Jourdier, T.M., Moste, C., Bonnet, M.C., Delisle, F., Tafani, J.P., Devauchelle, P., Tartaglia, J. & Moingeon, P. (2003). Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Therapy*, 10(26), 2126-2132. Acedido em Ago.13, 2016, disponível em: <http://www.nature.com/gt/journal/v10/n26/pdf/3302124a.pdf>

Kass, P.H., Barnes, W.G., Jr., Spangler, W.L., Chomel, B.B., and Culbertson, M.R. (1993). Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(3), 396-405.

Kass, P.H., Spangler, W.L., Hendrick, M.J., McGill, L.D., Esplin, D.G., Lester, S., Slater, M., Meyer, E.K., Boucher, F., Peters, E.M., Gobar, G.G., Htoo, T. & Decile, K. (2003). Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223, 1283-1292.

Katayama, R., Huelsmeyer, M.K., Marr, A.K., Kurzman, I.D., Thamm, D.H. & Vail, D.M. (2004). Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 54(1), 25-33.

Kleiter, M., Tichy, A., Willmann, M., Pagitz, M. & Wolfesberger, B. (2010). Concomitant liposomal doxorubicin and daily palliative radiotherapy in advanced feline soft tissue sarcomas. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(3), 349-55.

- Kobayashi, T., Hauck, M.L., Dodge, R., Page RL, Price, G.S., Williams, L.E., Hardie, E.M., Mathews, K.G. & Thrall, D.E. (2002). Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(5), 473-479.
- Kraft, W. (1998). Geriatrics in canine and feline internal medicine. *European Journal of Medical Research*, 3, 31-41.
- Krygier, J., & Lewis, V.O. (2009). Fibrosarcoma of bone: a review of a rare primary malignancy of bone. *Electronic Sarcoma Update Newsletter*, 6(2).
- Kumar, J.M., Reddy, P.L., Apama, V., Srinivas, G., Nagarajan, P., Venkatesan, R., Sreekumar, C. & Sesikaran, B. (2006). *Strobilocercus fasciolaris* infection with hepatic sarcoma and gastroenteropathy in a Wistar colony. *Veterinary Parasitology*. 141(3), 362-367.
- 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(9), 1147-1151.
- Ladlow, J. (2013). Injection Site-Associated Sarcoma in the Cat: Treatment recommendations and results to date. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 409-418.
- Lawrence, J., Saba, C., Gogal, R.Jr., Lamberth, O., Vandenplas, M.L., Hurley, D.J., Dubreuil, P., Hermine, O., Dobbin, K. & Turek, M. (2012). Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(2), 143-154.
- Liptak, J.M. & Forrest, L.J. (2012). Soft tissue sarcomas. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 356-380). Missouri: Saunders.
- Liptak, J.M. & Withrow, S.J. (2012). Cancer of the gastrointestinal tract. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 381-431). Missouri: Saunders.
- Macy, D.W. & Henry, C.J. (2012). The etiology of cancer: cancer-causing viruses. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 20-29). Missouri: Saunders.
- Marcos, R., Peleteiro, M.C., Pissarra, H. & Santos, M. (2011). Pele, seus anexos e tecido subcutâneo. In M.C. Peleteiro, R. Marcos, M. Santos, J. Correia, H. Pissarra & T. Carvalho (Eds.), *Atlas de citologia veterinária*. (pp. 46-100). Lisboa: Lidel.
- Martano, M., Morello, E. & Buracco, P. (2011). Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. *The Veterinary Journal*, 188, 136-141.
- Martano, M., Morello, E., Ughetto, M., Iussich, S., Petterino, C., Cascio, P. & Buracco, P. (2005). Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *The Veterinary Journal*, 170(1), 84-90.
- Mayer, M.N., Treuil, P.L. & LaRue, S.M. (2009). Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(6), 669-672.

- Mayr, B., Blauensteiner, J., Edlinger, A., Reifinger, M., Alton, K., Schaffner, G., Brem, G. (2000). Presence of p53 mutations in feline neoplasms. *Research in Veterinary Science*, 68(1), 63-70.
- Mayr, B., Reifinger, M., Alton, K. & Schaffner, G. (1998). Novel p53 tumour suppressor mutations in cases of spindle cell sarcoma, pleomorphic sarcoma and fibrosarcoma in cats. *Veterinary Research Communications*, 22(4), 249-255.
- Mayr, B., Schaffner, G., Kurzbauer, R., Schneider, A., Reifinger, M. & Loupal G. (1995). Mutations in tumour suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *The British veterinary journal*, 151(6), 707-713.
- McEntee M.C. & Samii V.F. (2000). The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine associated sarcomas: 35 cases [abstract]. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 41(6), 575.
- McEntee, M.C. (2010). Soft-tissue sarcomas. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp. 2169-2175). St. Louis: Saunders Elsevier.
- McLeland, S.M., Imhoff, D.J., Thomas, M., Powers, B.E. & Quimby, J.M. (2013). Case Report - Subcutaneous fluid port-associated soft tissue sarcoma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(10), 917 -920.
- Miller, M.A., Nelson, S.L., Turk, J.R., Pace, L.W., Brown, T.P., Shaw, D.P., Fisher, J.R. & Gosser, H.S. (1991). Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Veterinary Pathology*, 28, 389-395.
- Modiano, J.F. (2012). The etiology of cancer: the genetic basis of cancer. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 1-15). Missouri: Saunders.
- Moore, A. (2009). Treatment choices for oral cancer in cats: what is possible? What is reasonable?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 23-31.
- Morris, J. & Dobson, J. (2001a). Diagnosis and staging. In J. Morris & J. Dobson (Eds.), *Small animal oncology*. (pp. 15-30). Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Morris, J. & Dobson, J. (2001b). Soft tissues. In J. Morris & J. Dobson (Eds.), *Small animal oncology*. (pp. 66-77). Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Morrison, W.B., Starr, R.M. & Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (2001). Vaccine-associated feline sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(5), 697-702. Acedido em Jun. 11, 2015, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdfplus/10.2460/javma.2001.218.697>
- Mustacchi, P. (2010). Cancer etiology – parasites. In W.K. Hong, R.C. Bast Jr, W.N. Hait, D.W. Kufe, R.E. Pollock, R.R. Weichselbaum, J.F. Holland & E. Frei III (Eds.), *Holland-Frei cancer medicine*. (8th ed.). (pp.311-317). Connecticut: PMPH-USA, Ltd.
- Nivy, R., Caldin, M., Lavy, E., Shaabon, K., Segev, G. & Aroch, I. (2014). Serum acute phase protein concentrations in dogs with spirocercosis and their association with esophageal neoplasia - a prospective cohort study. *Veterinary Parasitology*, 203(1), 153-159.

- Ogilvie, G.K. & Moore, A.S. (1995). Surgical oncology: Properties, uses, and patient management. In G.K. Ogilvie & A.S. Moore, *Managing the veterinary cancer patient: A practice manual*. (pp. 103-106). New Jersey: Veterinary Learning Systems Co., Inc.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L. & Daminet, S. (2013). Routine health screening: findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1), 8-19
- Phelps, H.A., Kuntz, C.A., Milner, R.J., Powers, B.E. & Bacon, N.J. (2011). Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(1), 97-106.
- Poirier, V.J., Thamm, D.H., Kurzman, I.D., Jeglum, K.A., Chun, R., Obradovich, J.E., O'Brien, M., Fred III, R.M., Phillips, B.S. & Vail, D.M. (2002). Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(6), 726-731.
- Powers, B.E., Hoopes, P.J. & Ehrhart, E.J. (1995). Tumor diagnosis, grading and staging [abstract]. *Seminars in Veterinary Medicine & Surgery (Small Animal)*, 10, 158-167. Acedido em Out. 6, 2015, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532971>
- Quigley, P.J. & Leedale, A.H. (1983). Tumors involving bone in the domestic cat: a review of fifty-eight cases. *Veterinary Pathology*, 20, 670-686.
- Rand, J.R. (2006). Cat with upper respiratory tract signs: The cat with signs of chronic nasal disease. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 19-31). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Ranen, E., Dank, G., Lavy, E., Perl, S., Lahav, D. & Orgad, U. (2008). Oesophageal sarcomas in dogs: histological and clinical evaluation. *The Veterinary Journal*, 178, 78-84.
- Ranen, E., Lavy, E., Aizenberg, I., Perl, S. & Harrus, S. (2004). Spirocercosis-associated esophageal sarcomas in dogs - a retrospective study of 17 cases (1997–2003). *Veterinary Parasitology*, 119, 209-221.
- Rassnick, K.M. (2010). Tumors of the skin. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp. 2163-2164). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Rassnick, K.M., Rodriguez, C.O., Khanna, C., Rosenberg, M.P., Kristal, O., Chaffin, K. & Page, R.L. (2006). Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *American Journal of Veterinary Research*, 67(3), 517-523.
- Romanelli, G., Marconato, L., Olivero, D., Massari, F. & Zini, E. (2008). Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(8), 1193-1199.
- Rowland, P. (2008). Questions classifications of injection-site sarcomas in cats [Letter to the editor]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1632-1633.

- Russell, W.O., Cohen, J., Enzinger, F., Hajdu, S.I., Heise, H., Martin, R.G., Meissner, W., Miller, W.T., Schmitz, R.L. & Suit, H.D. (1977). A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*, 40(4), 1562-1570.
- Ryan, S., Wouters, E.G.H., Van Nimwegen, S. & Kirpensteijn, J. (2012). Skin and subcutaneous tumors. In S.T. Kudnig & B. Séguin (Eds.), *Veterinary surgical oncology*. (pp. 55-85). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Salvado, I.S.S. (2010). *Estudo retrospectivo das neoplasias em canídeos e felídeos domésticos, analisadas pelo laboratório de anatomia patológica da faculdade de medicina veterinária da universidade técnica de lisboa, no período compreendido entre 2000 e 2009*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.
- Samii, V.F. (2013). The thoracic cavity: Canine, feline and equine - The thoracic wall. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. (6th ed.). (pp. 522-534). St.Louis: Elsevier Saunders.
- Scheck, P.A., Chew, D.J. & Behrend, E.N. (2006). Update on hypercalcemic disorders. In J.R. August (Ed.), *Consultations in feline internal medicine*. (5th ed.). (pp. 157-168). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Schulman, F.Y. (2008). Thoughts on grading systems for soft tissue sarcomas[Letter to the editor]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(2), 224.
- Schulz, K.S. (2013). Other diseases of bones and joints. In T.W. Fossum, *Small animal surgery*. (4th ed.). (pp. 1391-1410). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Shaw, S.C., Kent, M.S., Gordon, I.K., Collins, C.J., Greasby, T.A., Beckett, L.A., Hammond, G.M. & Skorupski, K.A. (2009). Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(3), 376-380.
- Smith, R.I.E. (2006). Cat with eye problems: The blind cat or cat with retinal disease. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 1165-1190). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Spugnini, E. P., Renaud, S. M., Buglioni, S., Carocci, F., Dragonetti, E., Murace, R., Cardelli, P., Vincenzi, B., Baldi, A. & Citro, G. (2011). Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *Journal of Translational Medicine*, 9, 152. Acedido em Jul.28, 2016, disponível em: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-9-152>
- Spugnini, E.P., Baldi, A., Vincenzi, B., Bongiorno, F., Bellelli, C., Citro, G. & Porrello, A. (2007). Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 59(3), 375-381.
- Srivastav, A., Kass, P.H., McGill, L.D., Farver, T.B. & Kent, M.S. (2012). Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(5), 595-602.

- Stebbins, K.E., Morse, C.C. & Goldschmidt, M.H. (1989). Feline oral neoplasia: A ten-year survey. *Veterinary Pathology*, 26, 121-128.
- Stiles, J. (2013). Feline ophthalmology. In K.N. Gellatt, B.C. Gilger & T.J. Kern (Eds.), *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 1477-1559). Iowa: John Wiley & Sons, Inc.
- Straw, R.C. (2005). Management of feline fibrosarcomas. Publicado nos Proceedings de The North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 de Janeiro de 2005.
- Straw, R.C. (2006). Cat with skin problems: The cat with skin lumps and bumps. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 1067-1080). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Travetti, O., Di Giancamillo, M., Stefanello, D., Ferrari, R., Giudice, C., Grieco, V. & Saunders, J.H. (2013). Computed tomography characteristics of fibrosarcoma - a histological subtype of feline injection-site sarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 488-493.
- Trojani, M., Contesso, G., Coindre, J.M., Rouesse, J., Bui, N.B., de Mascarel, A., Goussot, J.F., David, M., Bonichon, F. & Lagarde, C. (1984). Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system [abstract]. *International Journal of Cancer*, 33(1), 37-42.
- Vernau, K.M. & Dickinson, P.J. (2006). Neurology: Brain tumors. In J.R. Ausgust (Ed.), *Consultations in feline internal medicine*. (5th ed.). (pp. 505-516). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Wilcock, B., Wilcock, A. & Bottoms, K. (2012). Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *The Canadian Veterinary Journal*, 53(4), 430-434.
- Williams, L.E., Banerji, N., Klausner, J.S., Kapur, V. & Kanjilal, S. (2001). Establishment of two vaccine-associated feline sarcoma cell lines and determination of in vitro chemosensitivity to doxorubicin and mitoxantrone. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9), 1354-1357. Acedido em Jul.30, 2016, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdfplus/10.2460/ajvr.2001.62.1354>
- Wójcik, M., Lewandowski, W., Król, M., Pawłowski, K., Mieczkowski, J., Lechowski, R. & Zabielska, K. (2015). Enhancing anti-tumor efficacy of doxorubicin by non-covalent conjugation to gold nanoparticles – In vitro studies on feline fibrosarcoma cell lines. *PLoS One*, 10(4),1-15. Acedido em Jul.29, 2016, disponível em: <http://europepmc.org/articles/PMC4415975?sessionid=FXf9hvMHh36kpCGf9zPA.1>
- Woodward, K.N. (2011). Origins of injection-site sarcomas in cats: the possible role of chronic inflammation - a review. *ISRN Veterinary Science*, 2011, 1-16.
- Zeiss, C.J., Johnson, E.M. & Dubielzig, R.R. (2003). Feline intraocular tumors may arise from transformation of lens epithelium. *Veterinary Pathology*, 40, 355-362.
- Zoran, D.L. (2006a). Cat with signs of gastrointestinal disease: The cat with signs of acute vomiting. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 630-661). Edinburg: Elsevier Saunders.
- Zoran, D.L. (2006b). Cat with signs of gastrointestinal disease: The cat with signs of chronic vomiting. In J.R. Rand (Ed.), *Problem-based feline medicine*. (pp. 662-696). Edinburg: Elsevier Saunders.

V. Anexos

Anexo I – Tabela com dimensões comparativas de tumores

(http://www.kcr.uky.edu/manuals/cpdms-help/Case_and_FU_Data/30490_TUMOR_SIZE.htm; 1, Dezembro, 2015)

DESCRIÇÕES DAS DIMENSÕES DO TUMOR INTERPRETADAS EM MILÍMETROS
--

Frutas		Nozes/Leguminosas		Comida Diversa	
Maçã	70	Amêndoa	30	Donuts	90
Damasco	40	Castanha	40	Ovo	50
Cereja	20	Castanha comum	40	Ovo, ganso	70
Tâmara	40	Avelã	20	Ovo, galinha	50
Figo, seco	40	Noz, hickory	30	Ovo, galinha-da-índia	40
Uva	20	Amendoim	10	Ovo, pomba	30
Toranja	10	Pecan	30	Ovo, pisco-de-peito-ruivo	20
Kumquat	50	Noz	30	Lentilha	9
Limão	80	Feijão	10	Milho-painço	9
Lima	60	Fava	20		
Azeitona	20	Ervilha	9	Outros	
Laranja	90	Ervilha, partida	9	Bola, golf	40
Pêssego	60			Bola, ping pong	30
Pera	90	Moedas (Americanas)		Bola, basebol	70
Ameixa	30	Moeda de 10 centavos	10	Borracha ou lápis	10
Tangerina	60	Dólar de prata	40	Punho	90
		Meio dólar	30	Berlinde	10
		Moeda de 5 centavos	20	Cabeça de fósforo	9
		Quarto de dólar	20	Foco do microscópio	1
		Centavo	10		

Nota: tabela traduzida do inglês (dos Estados Unidos da América).

Anexo II – Exemplo da tabela de dados dos casos de fibrossarcoma

Código	Sexo	Data Nascimento	Idade	Raça	Data Dg.Hist.	Data Cirurgia
F1	FC	01-09-2002	11,75	EC	28-05-2014	28-05-2014
F2	M	01-01-2006	4,69	EC	09-09-2010	27-09-2010
F3	MC	01-07-2000	13,55	EC	16-01-2014	04-02-2014
F4	FC	16-08-2001	12,06	EC	04-09-2013	04-09-2013
F5	M	01-01-2004	9,551	EC	18-07-2013	18-07-2013
F6	MC	25-06-2012	2,729	EC	18-03-2015	18-03-2015
F7	FC	01-01-2002	9,671	EC	01-09-2011	01-09-2011
F8	FC	01-01-2002	10,86	EC	08-11-2012	08-11-2012
F9	FC	01-01-2002	11,8	EC	18-10-2013	11-11-2013
F10	F	01-01-2002	12,53	EC	10-07-2014	10-07-2014
F11	M	01-01-2005	10,21	EC	17-03-2015	02-04-2015
F12	MC	01-06-2003	9,526	EC	07-12-2012	28-12-2012
F13	M	09-04-2003	10,27	Siames	12-07-2013	24-07-2013
F14	MC	01-07-2003	11,32	EC	22-10-2014	10-11-2014
F15	FC	01-11-2005	7,753	EC	01-08-2013	01-08-2013
F16	FC	01-11-2005	8,005	EC	01-11-2013	01-11-2013
F17	MC	01-04-2005	8,726	EC	20-12-2013	20-12-2013
F18	MC	01-08-2001	10,34	EC	01-12-2011	01-12-2011
F19	FC	01-01-2001	12,03	EC	09-01-2013	13-03-2013
F20	MC	14-12-1998	15,81	EC	30-09-2014	30-09-2014
F21	FC	01-01-2006	6,86	Siames	09-11-2012	16-04-2013
F22	MC	01-01-1998	13,09	EC	01-02-2011	24-02-2011
F23	F	19-12-1999	8,888	EC	05-11-2008	06-11-2008
F24	F	19-12-1999	9,274	EC	26-03-2009	10-12-2009
F25	F	19-12-1999	10,41	EC	15-05-2010	21-07-2010
F26	F	01-07-2000	10,04	EC	13-07-2010	17-08-2010
F27	FC	01-01-2004	6,844	EC	03-11-2010	17-11-2010
F28	M	04-03-2009	2,326	EC	01-07-2011	01-07-2011
F29	MC	01-01-2000	13,83	EC	28-10-2013	11-11-2013
F30	FC	01-01-1999	15,61	EC	07-08-2014	16-12-2014
F31	MC	04-04-2001	12,25	EC	01-07-2013	11-07-2013
F32	MC	02-05-2007	6,151	EC	24-06-2013	22-06-2013
F33	MC	15-07-2002	12,34	EC	12-11-2014	30-11-2014
F34	F	01-07-2001	13,49	EC	24-12-2014	27-01-2015
F35	F	01-01-2001	13,11	EC	07-02-2014	13-02-2014
F36	F	06-04-2000	15,01	EC	06-04-2015	09-04-2015
F37	MC	30-01-2000	14,98	EC	20-01-2015	29-01-2015
F38	FC	01-01-2005	10,12	EC	11-02-2015	16-03-2015

Legenda: M – macho inteiro; F – fêmea inteira; MC – macho castrado; FC – fêmea castrada; EC – Europeu comum; Dg.Hist. – diagnóstico histológico.

Anexo II (continuação) – Exemplo da tabela de dados dos casos de fibrossarcoma

Código	Recidiva	Mets.	Data Rec. / Últ.Vis.	ILD	Data 2ªCx.
F1	S	S	23-12-2014	209	N
F2	N	N	20-07-2014	1392	N
F3	N	N	13-08-2015	555	N
F4	S	S	03-09-2014	364	N
F5	S	S	17-04-2014	273	31-07-2013
F6	N	N	13-08-2015	148	N
F7	S	N	01-10-2012	396	08-11-2012
F8	S	N	02-08-2013	267	11-11-2013
F9	N	N	13-08-2015	640	N
F10	N	N	13-08-2015	399	N
F11	N	N	13-08-2015	133	N
F12	S	N	07-10-2013	283	N
F13	N	N	01-09-2015	769	N
F14	N	N	13-08-2015	276	N
F15	S	N	01-11-2013	92	01-11-2013
F16	N	N	13-08-2015	650	N
F17	N	N	09-01-2014	20	N
F18	N	N	13-08-2015	1351	N
F19	S	N	13-05-2014	426	N
F20	S	N	30-04-2015	212	N
F21	N	N	17-03-2015	700	N
F22	N	N	03-09-2012	557	N
F23	S	N	26-03-2009	140	10-12-2009
F24	S	N	15-05-2010	156	21-07-2010
F25	N	N	23-07-2010	2	N
F26	N	N	10-10-2011	419	N
F27	N	N	02-03-2015	1566	N
F28	N	N	18-06-2015	1448	N
F29	N	N	29-08-2014	291	N
F30	N	N	18-06-2015	184	N
F31	N	N	16-04-2014	279	N
F32	N	N	23-07-2015	761	N
F33	S	N	06-01-2015	37	N
F34	N	N	13-08-2015	198	N
F35	N	N	02-06-2015	474	N
F36	N	N	02-06-2015	54	N
F37	N	N	02-06-2015	124	N
F38	N	N	02-06-2015	78	N

Legenda: S – sim; N – não; Rec – recidiva; Mets – metástases; Últ.Vis. – última visita; ILD – intervalo livre de doença; 2ªCx. – segunda cirurgia.

Anexo II (continuação) – Exemplo da tabela de dados dos casos de fibrossarcoma

Código	Deiscência	Localização Anatômica		Dimensões (aprox. cm)	Estadiamento Clínico	Margens (L0M1C2)
F1	N	Parede Costal	1	8	T3	1
F2	N	SI	SI	SI	SI	SI
F3	N	Membro Distal	2	1,5	T1	0
F4	N	Interescapular	3	5	T2	1
F5	N	Membro Distal	2	1,5	T1	1
F6	N	Membro Proximal	4	SI	SI	0
F7	N	Flanco	5	SI	SI	SI
F8	N	Flanco	5	2	T2	SI
F9	N	Flanco	5	1,13	T1	0
F10	S	Perivulvar	6	3	T2	0
F11	N	Parede Costal	1	2	T2	0
F12	N	Parede Costal	1	3	T2	0
F13	S	Interescapular	3	4	T2	0
F14	N	Membro Proximal	4	3	T2	SI
F15	N	Lombar	7	SI	SI	SI
F16	N	Lombar	7	2	T2	0
F17	N	Membro Proximal	4	6	T3	0
F18	N	Parede Costal	1	SI	SI	SI
F19	S	Interescapular	3	4	T2	2
F20	N	Parede Costal	1	1,5	T1	2
F21	N	Lombar	7	5	T2	SI
F22	N	Interescapular	3	SI	SI	0
F23	N	Lombar	7	SI	SI	SI
F24	N	Interescapular	3	SI	SI	0
F25	N	Interescapular	3	SI	SI	SI
F26	N	Flanco	5	SI	SI	0
F27	N	Interescapular	3	SI	SI	0
F28	N	Labial	8	SI	SI	1
F29	S	Parede Costal	1	SI	SI	0
F30	N	Cervical	10	8	T3	0
F31	S	Interescapular	3	SI	SI	0
F32	N	Palpebral	9	0,9	T1	1
F33	S	Interescapular	3	10	T3	0
F34	N	Interescapular	3	5	T2	0
F35	N	Interescapular	3	3	T2	SI
F36	N	Lombar	7	SI	SI	SI
F37	N	Membro Proximal	4	1,5	T1	SI
F38	N	Interescapular	3	1,3	T1	1

Legenda: S – sim; N – não; SI – sem informação; aprox. cm – aproximadamente em centímetros; T1, T2, T3 – escalas de estadiamento clínico; L0 – margens limpas; M1 – margens mínimas; C2 – margens contaminadas.

Anexo II (continuação) – Exemplo da tabela de dados dos casos de fibrossarcoma

Código	TC	Quimio	Eutanásia	Última Consulta	Vivo / Morto	Follow-up (Dias) / TS
F1	S	S	N	30-01-2015	M	247
F2	N	N	S	20-07-2014	M	1392
F3	N	N	N	13-08-2015	V	555
F4	N	N	S	25-10-2014	M	416
F5	N	N	S	24-04-2014	M	280
F6	N	N	N	13-08-2015	V	148
F7	N	N	N	13-08-2015	V	1442
F8	S	S	N	13-08-2015	V	1008
F9	S	N	N	13-08-2015	V	640
F10	N	N	N	13-08-2015	V	399
F11	S	N	N	13-08-2015	V	133
F12	S	N	S	03-11-2013	M	310
F13	S	S	N	01-09-2015	V	769
F14	N	N	N	13-08-2015	V	276
F15	N	N	N	13-08-2015	V	742
F16	N	N	N	13-08-2015	V	650
F17	N	N	N	09-01-2014	SI	20
F18	N	N	N	13-08-2015	V	1351
F19	S	S	S	14-05-2014	M	427
F20	N	N	S	05-05-2015	M	217
F21	S	S	S	17-03-2015	M	700
F22	S	S	S	03-09-2012	M	557
F23	N	N	N	23-07-2010	SI	624
F24	S	S	N	23-07-2010	SI	225
F25	N	N	N	23-07-2010	SI	2
F26	N	N	N	10-10-2011	SI	419
F27	S	N	N	02-03-2015	SI	1566
F28	S	S	N	18-06-2015	V	1448
F29	S	N	S	29-08-2014	M	291
F30	N	N	N	18-06-2015	SI	184
F31	S	N	N	16-04-2014	SI	279
F32	N	N	N	23-07-2015	M	761
F33	S	S	N	22-06-2015	SI	204
F34	S	N	N	13-08-2015	V	198
F35	N	N	N	02-06-2015	SI	474
F36	N	N	N	02-06-2015	SI	54
F37	N	N	N	02-06-2015	SI	124
F38	N	N	N	02-06-2015	SI	78

Legenda: S – sim; N – não; SI – sem informação; TC – tomografia computadorizada; Quimio – quimioterapia; V – vivo; M – morto; TS – tempo de sobrevivência.

Anexo III – Tabela de dados histológicos

Nº	Diferenciação Tumoral	Contagem de Mitoses	Necrose	Malignidade / Grau histológico
F1	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F3	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F4	As células tumorais surgem de citoplasma de limites indistintos e núcleo de cromatina pouco densa contendo 1 ou mais nucléolos. A anisocariose é evidente.	SI	Toda a região central apresenta extensa necrose.	SI
F5	Pleomorfismo muito marcado.	Número de células em divisão é moderado com 4 a 5 mitoses por cada 10 campos em grande ampliação.	Alguns focos de necrose extensos na região central.	SI
F9	Marcada anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F10	SI	SI	Área de necrose central (coagulação).	SI
F11	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F13	Pleomorfismo elevado.	SI	SI	SI
F14	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F16	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F17	SI	Número de células em divisão é muito elevado com 2 a 3 mitoses por cada campo em grande ampliação.	SI	SI
F19	Pleomorfismo marcado.	SI	SI	SI

Legenda: SI – sem informação.

Anexo III (continuação) – Tabela de dados histológicos

Nº	Diferenciação Tumoral	Contagem de Mitoses	Necrose	Malignidade / Grau histológico
F20	Discreta anisocitose com algumas células muito volumosas macronucleadas, embora em número reduzido.	Número de células em divisão é variável identificando-se alguns campos em grande ampliação com 2 mitoses.	Nódulo de maiores dimensões apresenta centro necrosado.	Malignidade média.
F27	Pleomorfismo marcado.	Número de mitoses baixo.	SI	SI
F28	Pleomorfismo marcado.	SI	SI	SI
F29	Pleomorfismo marcado.	SI	SI	SI
F30	Anisocariose moderada.	Número de mitoses baixo (0-1/400x).	SI	Grau histológico baixo.
F32	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F33	SI	Número de mitoses elevado.	SI	SI
F35	Pleomorfismo elevado com anisocitose e anisocariose.	SI	SI	SI
F37	Pleomorfismo elevado.	SI	SI	SI
F38	1: Diferenciação celular elevada; 2: Grau de diferenciação mais baixo.	1: Raras mitoses; 2: Número de células em divisão é mais elevado estimando-se em 3 a 4 mitoses por cada 10 campos em grande ampliação.	1: Região central observa-se zona de necrose.	SI

Legenda: SI – sem informação.

Anexo IV – Protocolo para a administração de vacinas a gatos (VAFSTF Report, 2001)
(<http://avmajournals.avma.org/doi/pdfplus/10.2460/javma.2001.218.697>)

A questão dos sarcomas associados a vacinas é claramente complexo e respostas completas são esperadas somente após o dispêndio de esforço considerável. Nesse ínterim, os veterinários e os donos de gatos podem tomar decisões que podem reduzir a possibilidade de desenvolvimento de sarcoma e melhorar as chances de sucesso do tratamento.

Recomendações mais completas serão feitas consoante as informações do grupo de trabalho são geradas, mas, com base no material da American Association of Feline Practitioners, da Academy of Feline Medicine, e da California Veterinary Medical Association, o grupo de trabalho apresenta as seguintes orientações:

1. As recomendações no rótulo dos fabricantes é o único item oficial que os veterinários atualmente tem para demonstrar a base para a vacinação.
2. Rotas de vacinação alternativas (por exemplo, nasal ou tópica) devem ser consideradas, se e quando viáveis.
3. O uso de vacinas embaladas em frascos de dose única deve ser incentivado.
4. A vacinação é um procedimento médico e protocolos de vacinação personalizados devem ser desenvolvidos individualmente para os pacientes. Nenhuma vacina deve ser administrada até a importância médica e potencial zoonótico do agente infeccioso, o risco de exposição do paciente, e os requisitos legais terem sido considerados.
5. Qualquer sarcoma associado a vacinas e outras reações adversas devem ser comunicados ao fabricante da vacina e à United States Pharmacopeia. Informações sobre o “United States Pharmacopeia’s Veterinary Practitioners’ Reporting Program” podem ser obtidas pelo telefone 1-800-4-USP-PRN. A submissão de formulários por laboratórios de diagnóstico será facilitada se os laboratórios incluírem um relatório para cada instância de um sarcoma associado à vacina. O relatório deve incluir o tipo de vacina, número de série e local de vacinação; estas informações também devem ser incorporadas no registro médico permanente do paciente.
6. Para melhor caracterizar a ligação causal entre a vacinação e o desenvolvimento de sarcomas e para facilitar o tratamento de sarcomas associados a vacinas, as seguintes diretrizes gerais para a administração de vacinas e outros produtos injetáveis são sugeridas:
 - a. Os veterinários devem padronizar os locais para administração de vacinas e outros produtos injetáveis nas suas clínicas e documentar a localização de cada injeção, o tipo de vacina ou outro produto injetável administrada, bem como o fabricante e o número de série de qualquer vacina dada no historial médico do paciente.
 - b. Os seguintes locais para a administração de vacinas são recomendados*:
 - i. Vacinas que contenham antígenos limitados aos vírus da panleucopénia, herpesvírus felino tipo 1, e calicivírus felino, com ou sem antígenos de clamídia, devem ser administradas no ombro direito, de acordo com as recomendações do fabricante.
 - ii. Vacinas que contenham o antígeno do vírus da raiva, com ou sem qualquer outro antígeno, devem ser administradas no membro posterior direito, o mais distalmente possível, de acordo com as recomendações do fabricante.
 - iii. Vacinas que contenham o antígeno de FeLV, com ou sem qualquer outro antígeno excepto o antígeno do vírus da raiva, devem ser administradas no membro posterior esquerdo, o mais distalmente possível, de acordo com as recomendações do fabricante.

*Recomendações iniciais da Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force distribuídas em Novembro de 1996. Estas recomendações variam ligeiramente das diretrizes de 2000 da American Association of Feline Practitioners e da Academy of Feline Medicine.