



Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

ONCOLOGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Catarina Alves Pinto

Orientador

Professor Doutor Augusto José Ferreira de Matos

Co-Orientadores

Professor Doutor Ricardo Jorge Pereira Córdova Marcos (*Laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP*)

Doutor Jorge Rui Marques Ribeiro (*UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*)

Porto 2019



Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

ONCOLOGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Catarina Alves Pinto

Orientador

Professor Doutor Augusto José Ferreira de Matos

Co-Orientadores

Professor Doutor Ricardo Jorge Pereira Córdova Marcos (*Laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP*)

Doutor Jorge Rui Marques Ribeiro (*UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*)

Porto 2019

Resumo

O presente relatório final de estágio do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária tem por objetivo a apresentação e discussão de 5 casos clínicos de oncologia que tive a possibilidade de acompanhar nas 16 semanas de estágio curricular em medicina e cirurgia de animais de companhia e em citologia veterinária.

O estágio curricular foi dividido entre o UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto, onde realizei 12 semanas de estágio e o Laboratório de Histologia e Embriologia do ICBAS-UP, onde realizei as restantes 4 semanas.

Durante o estágio no UPVet tive a oportunidade de acompanhar consultas, cirurgias e o apoio aos animais internados. Foi possível aperfeiçoar diversos procedimentos básicos, realizar exames físicos, dirigidos e complementares, participar em cirurgias e na discussão de casos clínicos acompanhados tanto em consulta como no internamento. A realização deste período de estágio permitiu a consolidação e aplicação prática de conhecimentos teóricos aprendidos ao longo do curso e o desenvolvimento do raciocínio clínico, essencial à prática clínica futura.

No estágio em citologia participei no processamento de amostras citológicas como descrição do aspeto macroscópico e coloração e montagem de lâminas, observação microscópica de citologias e enquadramento de cada caso no seu contexto clínico. Esta parte do estágio permitiu-me adquirir conhecimentos básicos da citologia veterinária aplicáveis à prática clínica.

Ambos os períodos de estágio motivaram o desenvolvimento de competências pessoais, nomeadamente a autonomia, a capacidade de adaptação, o trabalho em equipa e o contacto com o cliente.

A associação entre a prática clínica e a citologia possibilitou um desenvolvimento mais aprofundado da minha área de interesse, a oncologia, sem descuidar as restantes áreas da medicina, tendo-me permitido adquirir conhecimentos das várias áreas.

Após estas 16 semanas de estágio curricular considero que evolui tanto a nível profissional como pessoal e que os objetivos a que me propus foram cumpridos.

Agradecimentos

Aos meus pais que sempre apoiaram este meu sonho desde pequenina e me deram a oportunidade de o seguir. Não tenho palavras para agradecer tudo o que fizeram e fazem por mim. Obrigada por todo o amor, conselhos, inspiração e paciência nos momentos mais difíceis.

Aos meus avós, tios e primos, por sempre acreditarem em mim e nas minhas capacidades.

Ao meu orientador, Professor Doutor Augusto de Matos, pela paciência e conselhos principalmente ao longo do estágio. Por todos os ensinamentos ao longo do curso e durante o estágio, por ser uma inspiração e me desafiar constantemente a querer ser melhor. Obrigada pela confiança depositada em mim e pelo apoio do meu interesse na área da oncologia e radioterapia.

Aos meus co-orientadores Doutor Jorge Ribeiro e Professor Doutor Ricardo Marcos, por todo o apoio e conselhos durante e após o estágio.

A toda a equipa do UPVet por todos os ensinamentos, apoio e alegria constante. Obrigada por me receberem sempre com um sorriso e me fazerem querer sempre voltar, nunca permitindo que seja realmente uma despedida.

Às técnicas do Laboratório de Histologia e Embriologia do ICBAS por toda a ajuda e atenção.

À Andreia, Bia, Carla, Catarina, Márcia e Rita, pelo apoio constante e amizade ao longo do curso.

À Rita e ao Gonçalo pela amizade e alegria constantes.

Obrigada por me fazerem sentir tantas saudades vossas nesta fase final, mas por estarem sempre presentes.

À Ana e à Ju, por me aturarem desde os 5 anos e por tornarem esta amizade de quase 19 anos tão especial.

Ao ICBAS por se ter tornado numa segunda casa e a todos os professores e colegas, que contribuíram para o meu crescimento tanto a nível profissional como pessoal.

À minha tia Fátima e ao meu primeiro cão Teddy, que foram muito importantes para o meu desenvolvimento enquanto pessoa e despertaram em mim o interesse pela oncologia.

Ao Júnior que é um verdadeiro “tratado de medicina interna” e um autêntico lutador, que me ensina tanto todos os dias, não só sobre a profissão como sobre a vida.

Lista de símbolos, abreviaturas e siglas

% - Percentagem

< - Menor do que

> - Maior do que

µg – micrograma

® - Produto registrado

°C – Graus Celcius

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AgNOR – Técnica imunohistoquímica na qual as regiões organizadoras nucleolares (NOR) são marcadas com nitrato de prata (Ag)

ALT/GTP – Alanina aminotransferase

BCG – Bacilo Calmette-Guérin

BID – Duas vezes ao dia

CAAF – Citologias aspirativa por agulha fina

CCE – Carcinoma de células escamosas

cm – Centímetros

COX-2 – Ciclo-oxigenase 2

DFI – Intervalo livre de doença (Disease Free Interval)

dL – Decilitro

DTM – Meio dermatófito teste (Dermatophyte Test Medium)

EGF – Fator de crescimento epidérmico

FeLV – Vírus da Leucemia Felina (Feline Leukemia Virus)

FISS – Sarcoma associado ao local da injeção (Feline Injection Site Sarcoma)

g - Grama

h – Hora

HDR – Braquiterapia a alta taxa de dose

IL-2 – Interleucina 2

IV – Via de administração intravenosa

kg – Quilograma

L – Litro

mg - Miligrama

mL – Mililitro

mmol – Milimole

MC – Mastocitose Cutânea

MCT – mastocitoma

MPE – Membro pélvico esquerdo

MTD – Membro torácico direito

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCNA – Antígeno nuclear de proliferação celular

PCR – Reação em cadeia da polimerase (Polymerase chain reaction)

PFI – Intervalo livre de progressão da doença (Progression Free Interval)

PO – *Per os*

ppm – Pulsos por minuto

R.D.W. – Coeficiente de distribuição dos eritrócitos

RM – Ressonância magnética

rpm – Respirações por minuto

SA – Sarcoma não associado ao local da injeção

SC – Via de administração subcutânea

SID – Uma vez ao dia

Sr90 – Estrôncio 90

TC – Tomografia Computorizada

TGF – Fator de transformação do crescimento

TID – Três vezes ao dia

TKI – Inibidor da tirosina quinase

TRC – Tempo de repleção capilar

UI – Unidades Internacionais

V.P.M. – Volume Plaquetar Médio

Índice

Resumo.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de símbolos, abreviaturas e siglas.....	v
Índice.....	vii
CASO CLÍNICO Nº1 – FIBROSSARCOMA ASSOCIADO AO LOCAL DA INJEÇÃO	- 1 -
CASO CLÍNICO Nº2 – MELANOMA MALIGNO	- 7 -
CASO CLÍNICO Nº3 – MASTOCITOMA/ MASTOCITOSE CUTÂNEA	- 13 -
CASO CLÍNICO Nº 4 - TIMOMA	- 19 -
CASO CLÍNICO Nº 5 – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	- 25 -
Anexos	- 30 -

CASO CLÍNICO Nº1 – FIBROSSARCOMA ASSOCIADO AO LOCAL DA INJEÇÃO

Identificação do animal: Taco, gato Europeu Comum castrado com 10 anos e 4,18 kg.

Motivo da consulta: Vacinação e avaliação para emigração.

Anamnese e histórica clínica: O Taco vivia no Porto e tinha acesso exclusivamente ao interior de casa. Comia ração seca. Fazia viagens com os tutores para o México e para Madrid. Tinha a vacinação e as desparasitações interna e externa em atraso. Não tinha passado médico e como passado cirúrgico apenas tinha realizado orquiectomia eletiva.

Exame de estado geral: Atitude normal em estação, em decúbito e em movimento, alerta, consciente do ambiente que o rodeava, com resposta adequada a estímulos e com temperamento equilibrado. Condição corporal moderadamente obeso (6/9). Taquipneico (48 rpm), com movimentos respiratórios de profundidade normal, regulares, costoabdominais, sem utilização dos músculos auxiliares da respiração e com relação inspiração:expiração de 1:1,3. Pulso femoral forte, bilateral, rítmico, simétrico e sincrónico, com frequência de 180 ppm. Temperatura retal de 37,9°C, com tónus e reflexo anais adequados. Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC inferior a 2 segundos. Grau de desidratação 5-6% e gânglios linfáticos, palpação abdominal e auscultação cardiorrespiratória normais. Ao exame físico foi detetada uma massa subcutânea na região interescapular, de consistência dura, forma irregular, móvel, bem delimitada, indolor, de temperatura semelhante à corporal e medindo 2,1x2,9x1,8 cm (ver anexo I, figura 1).

Lista de problemas: Massa subcutânea na região interescapular.

Diagnósticos diferenciais: Fibrossarcoma; Mastocitoma; Granuloma; Quisto; Abcesso

Exames complementares: 1) Citologia – compatível com proliferação fibroblástica. Tendo em consideração a localização, poderia tratar-se de um granuloma vacinal ou de um fibrossarcoma bem diferenciado, sendo a diferenciação apenas possível recorrendo à histopatologia; 2)

Hemograma: hematócrito aumentado (47,2% [24-46%]) ; linfopenia ($1,3 \times 10^9/L$ [$1,5 \times 10^9/L - 6,5 \times 10^9/L$]); 3) **Bioquímica:** urémia (74,9 mg/dL [25-55 mg/dL]); hiperproteinémia (8,0 g/dL [5,4-7,1 g/dL]) ; 4) **TC (Tomografia Computorizada)** – Massa subcutânea com captação heterogénea de contraste, com regiões hipodensas sem captação de contraste, sugestivas de necrose/edema. Tinha projeções tumorais que se estendiam cranial, caudal e lateralmente. Tocava, sem invadir, a musculatura epaxial da coluna estando contígua à apófise espinhosa da vértebra T6 e próxima de T5 e T4, sem invasão óssea; 5) **Biópsia incisional** - Fibrossarcoma de grau I segundo Dennis *et al.* (2011);

Diagnóstico: Fibrossarcoma de grau I.

Tratamento e evolução: Após o diagnóstico de fibrossarcoma de grau I, o Taco foi submetido a intervenção cirúrgica para a sua remoção. A cirurgia decorreu sem intercorrências. Ficou internado durante 3 dias, sujeito a fluidoterapia com Lactato de Ringer® (2 mL/kg/h), analgesia

com metadona (0,3 mg/kg IV TID) no primeiro dia e buprenorfina (18 µg/kg IV TID) nos dias seguintes, antibioterapia com cefazolina (22 mg/kg IV TID) e terapia anti-inflamatória com robenacoxib (2 mg/kg SC SID). Ao fim do terceiro dia teve alta, tendo sido receitado amoxicilina + ácido clavulânico (13,75 mg/kg PO BID) durante 8 dias e robenacoxib (2 mg/kg PO SID) durante 3 dias, e aconselhada a limpeza da sutura uma vez por dia com solução de clorhexidina.

Acompanhamento: Na consulta de reavaliação, 5 dias depois, o exame físico do Taco não exibiu alterações e a sutura apresentava uma boa cicatrização, sem sinais de inflamação e/ou infecção. Foi recomendado continuar a realizar a limpeza da sutura e foi marcada consulta para retirar pontos em 7 dias. Nessa consulta, o local da sutura apresentava-se completamente cicatrizado e foram retirados todos os pontos. De acordo com o relatório histopatológico a lesão do Taco era um fibrossarcoma de grau I. Foi recomendada aos proprietários a vigilância do animal.

Prognóstico: Reservado

Discussão: Os fibrossarcomas felinos são classificados em sarcomas associados ao local da injeção (FISS) e em não associados ao local da injeção (SA). O FISS pode desenvolver-se nos locais de injeção de vacinas ou outros fármacos, colocação de microchip, e até mesmo onde são realizadas suturas com fios de sutura não-absorvíveis^{2,3,6}. Tem características diferentes dos fibrossarcomas que aparecem noutros locais, apresentando também um comportamento mais agressivo.^{2,3} É um tumor de células mesenquimatosas, sendo um dos tumores de pele mais comuns nos gatos, sem predisposição racial ou sexual. A idade média de aparecimento é dos 8 aos 12 anos de idade. O aparecimento do fibrossarcoma subcutâneo no local da injeção pode ser observado meses a anos após a realização do procedimento, sendo que o período de latência desde a administração até ao desenvolvimento da neoplasia varia entre os 2 meses e os 10 anos. A taxa de metastização varia entre os 10% e os 25%, e os locais de metástases incluem os gânglios linfáticos regionais, os pulmões, a pele, o tecido subcutâneo, o mediastino, o fígado e a pélvis^{3,4,5,6}. Tem-se observado a ocorrência de FISS desde a introdução da vacinação felina. Esta neoplasia aparece frequentemente no local da vacinação e está documentada uma ligação significativa às vacinas da raiva e da leucemia felina (FeLV)^{3,6,7}. O Taco tinha sido vacinado várias vezes contra a Raiva, visto ter vivido no México e em Espanha, países nos quais o procedimento é obrigatório por lei. Apesar de as vacinas e os adjuvantes com base de alumínio das vacinas terem sido muitas vezes indicados como contribuintes para o desenvolvimento do FISS, foram realizados vários estudos epidemiológicos e ainda não foi comprovada a correlação entre nenhum tipo de adjuvante ou de vacina e o desenvolvimento da neoplasia^{3,6,7}. Os locais mais comuns de desenvolvimento deste tumor são a região interescapular, a região proximal dos membros pélvicos e o tórax lateral. Atualmente supõe-se que a inflamação que se forma após a vacinação ou injeção, ou provavelmente qualquer inflamação crónica, seja responsável por

induzir a transformação neoplásica dos miofibroblastos subcutâneos nos gatos³. Pensa-se que a expressão de fatores de crescimento como o TGF e o EGF e dos seus recetores nos tumores, bem como mutações no gene supressor de tumores p53, são importantes na carcinogénese molecular do FISS^{3,4}. O número de vacinações ou injeções (3 a 4 administrações duplicam o risco de desenvolvimento de sarcoma, comparativamente a 1 administração) e a temperatura da vacina (pensa-se que vacinas frias aumentam o risco, comparativamente às administradas a temperatura ambiente) são dois fatores de risco para o desenvolvimento de FISS. Apesar disto, a vacinação não deve ser abandonada, visto que fornece uma proteção essencial.^{3,6} Os gatos devem ser vacinados de acordo com as recomendações, para se evitar que sejam mais inoculados do que o necessário e deve ser evitada a região interescapular, optando por locais que permitam uma excisão cirúrgica mais fácil, como a pele do abdómen lateral ou o membro pélvico. As vacinas devem estar a temperatura ambiente antes da administração, mas não devem estar fora do frigorífico durante horas. O animal deve ser vigiado após a vacinação. Qualquer nódulo que se mantenha mais de 3 meses após a vacinação, que tenha mais de 2 cm ou que esteja a aumentar de tamanho 1 mês após a vacinação, deve ser removido cirurgicamente^{3,6}. Os SA, de etiologia desconhecida, são menos comuns do que os FISS e surgem em gatos idosos. Desenvolvem-se maioritariamente na cabeça e na porção distal dos membros, mas podem ocorrer em qualquer parte do corpo. No SA não há a inflamação típica que ocorre no FISS em todos os estádios de desenvolvimento, por isso pensa-se que não seja causado pela inflamação. O FISS e o SA podem ter uma apresentação clínica semelhante, excluindo o facto de que o SA pode aparecer em qualquer parte do corpo do animal, não sendo comum o seu aparecimento em locais associados a injeções³. O FISS geralmente apresenta espaços quísticos, e por isso pode parecer flutuante e mole em algumas regiões. A palpação é um fraco indicador das margens, sendo que a TC ou a RM (ressonância magnética) têm demonstrado que o volume real do tumor pode ser o dobro do que é perceptível à palpação. As metástases ocorrem normalmente em estádios tardios do desenvolvimento da neoplasia³. É necessário obter um diagnóstico definitivo para planear a melhor abordagem terapêutica. A citologia deve ser realizada em primeiro lugar, para se excluírem outras patologias não neoplásicas. Embora possa ser diagnóstica, este diagnóstico não é definitivo quanto à classificação histológica específica. Por vezes a citologia pode não ser conclusiva porque os tumores de células mesenquimatosas tendem a exfoliar pouco. São observados grupos de células fusiformes caracterizadas por anisocitose, anisocariose e pleomorfismo marcados. Em tumores de elevada malignidade podem ser observados macronúcleos e macronucléolos^{3,4}. Na amostra citológica do Taco foi observada uma população de células mesenquimatosas com núcleos alongados e caudas citoplasmáticas (células fusiformes), baixa a moderada anisocitose e anisocariose, núcleos de cromatina regular e nucléolos não proeminentes. Escassas células

apresentavam atipia e estavam presentes escassos mastócitos. Assim, a citologia do Taco foi diagnóstica para proliferação fibroblástica e, dada a localização, poderia tratar-se de um fibrossarcoma bem diferenciado ou de um granuloma vacinal. Só recorrendo à histopatologia seria possível obter um diagnóstico definitivo (ver anexo I, figura 2)^{3,4,6}. A histopatologia do FISS é caracterizada por um infiltrado perivascular típico de linfócitos e macrófagos na periferia do tumor e por uma proliferação de células fusiformes pouco circunscrita, em torno de uma área cística e necrótica comum. Ainda não há um sistema de classificação do FISS que seja universalmente aceite^{2,3}. Assim, para atribuir um grau ao fibrossarcoma do Taco foram avaliadas, de acordo com Dennis *et al.* (2011), as mesmas características histológicas dos sarcomas de tecidos moles, ou seja, o índice mitótico, o grau de diferenciação e a percentagem de necrose (ver anexo I, tabela 1)^{1,4}. Esta avaliação tem por base as características dos sarcomas de tecidos moles em cães, no entanto, para os gatos é utilizada a mesma classificação, visto ainda não existir uma classificação aceite para esta espécie. Na histopatologia da biópsia incisional do Taco foi observada uma lesão neoplásica constituída por população de células mesenquimatosas organizada em feixes multidirecionais por entre fibras de colagénio. Estas células apresentavam núcleos pleomórficos, maioritariamente ovalados, com nucléolos pouco demarcados. O citoplasma era claro, de limites indistintos e, por vezes, apresentava macro e microvacuolizações. Foram identificadas 9 figuras de mitose em 10 campos de grande ampliação e foram observados agregados multifocais de linfócitos, menos de 50% de áreas de necrose, hemorragia e congestão vascular. Isto permitiu classificar o fibrossarcoma como grau I (ver anexo I, figura 3). Após o diagnóstico, foi realizado o estadiamento, de forma a perceber o grau de invasão local do tumor e se havia metastização regional e/ou à distância. No estadiamento, além de se avaliar imagiologicamente o tumor primário devem também ser realizadas radiografias torácicas e ecografia abdominal. A ecografia do tumor primário também poderá auxiliar na escolha do local da biópsia^{4,6}. Cada vez mais têm sido utilizadas a TC e a RM, que permitem realizar estudos por cortes, o que também auxilia o planeamento cirúrgico e/ou da radioterapia. A TC contrastada ajuda a delinear a extensão da doença local, bem como perceber se já há invasão dos tecidos circundantes. Muitas vezes, nestes estudos contrastados, percebe-se que a extensão do tumor é muito maior do que é possível observar e palpar ao exame físico^{4,6}. Para um estadiamento completo, além de se recorrer à imagiologia, também devem ser realizados um hemograma completo, uma análise bioquímica sérica, urianálise e citologia de outras alterações que sejam observadas na imagiologia, se aplicável^{6,7}. No caso do Taco, o estadiamento foi realizado recorrendo a TC contrastada e, com base na informação recolhida, foi realizada a biópsia incisional. Também foram realizados hemograma e bioquímica sérica, cujas alterações se poderiam dever a desidratação, com exceção da linfopenia, que poderia estar associada a infeção viral, stress, ou a terapia com glucocorticoides, no entanto o Taco não tinha história de

tratamento prévio com os mesmos. Na TC foi observada uma massa subcutânea com captação heterogênea de contraste, com regiões hipodensas sem captação de contraste sugestivas de necrose e/ou edema. Tinha limites indefinidos, com projeções tumorais que se estendiam cranial, caudal e lateralmente, percebendo-se assim que a lesão tinha uma maior extensão do que a observada no exame físico. Profundamente, tocava sem invadir, a musculatura epaxial da coluna e estava contígua à apófise espinhosa da vértebra T6 e próxima das apófises espinhosas de T5 e T4, sem invasão óssea (ver anexo I, figuras 4 e 5). O TACO encontrava-se no estágio I, segundo o sistema de estadiamento dos sarcomas de tecidos moles de *Liptack e Forrest (2012)* (ver anexo I, tabela 2). O sucesso no tratamento do FISS depende da detecção precoce do tumor e de uma terapia agressiva para controlo local da neoplasia. Não é recomendado realizar a cirurgia sem a ter planeado previamente com base na imagiologia e na biópsia, pois pode resultar na remoção incompleta do tumor. Margens cirúrgicas de 5 cm lateralmente e de dois planos fasciais em profundidade permitem diminuir a recorrência local para menos de 15%. A cirurgia deve ser sempre agressiva, mesmo que o tumor pareça bem encapsulado, visto que o que envolve normalmente o tumor é uma pseudo-cápsula composta por tecido tumoral comprimido e tecido fibrovascular reativo. A maioria dos tumores recorre localmente, especialmente os que são tratados apenas com cirurgia, sendo que o tempo mediano de recorrência vai de 2 a mais de 16 meses^{3,4,7}. No caso do TACO a abordagem cirúrgica consistiu na realização de margens laterais de 5 cm, de dois planos fasciais em profundidade e na remoção das apófises espinhosas das vértebras T4, T5 e T6. Após a cirurgia deve assumir-se que todo o campo cirúrgico, incluindo o local da sutura, está potencialmente contaminado. Para evitar sementeira de células neoplásicas é essencial que sejam utilizadas as técnicas apropriadas, incluindo o planeamento da incisão, evitar a manipulação desnecessária do tumor, ou a colocação de drenos com disseção de tecidos distantes. A histopatologia possui especificidade e sensibilidade moderadas a pobres na confirmação das margens cirúrgicas. Mesmo tumores que, segundo a histopatologia, foram retirados com margens limpas apresentam uma taxa de recorrência de 20%^{3,4,7}. No caso do TACO, segundo a histopatologia o tumor foi aparentemente excisado na totalidade e confirmou-se o diagnóstico prévio de Fibrossarcoma grau I. O tratamento adequado do FISS requer, além da cirurgia agressiva, o recurso à radioterapia, especialmente em casos em que não foi possível remover o tumor com margens suficientes. A radioterapia pode ser utilizada como terapia adjuvante, neoadjuvante ou paliativa^{3,5}. Está indicada como tratamento adjuvante de forma a reduzir o risco de recorrência local e a aumentar o intervalo livre de progressão da doença (PFI)⁵. De acordo com os resultados obtidos por Rossi *et al.* (2018), nos casos em que só tinha sido realizada uma cirurgia, o prognóstico foi melhor e foi obtido um maior PFI quando os animais foram tratados com radioterapia com intenção de cura, comparativamente aos casos em que foi realizado um protocolo de radioterapia paliativa (PFI de 47,7 meses e de 18 meses,

respetivamente). Este estudo também permitiu confirmar que a recorrência do FISS é mais difícil de tratar com radioterapia do que o tumor de primeira ocorrência, visto que, à semelhança de outros estudos, o PFI foi significativamente menor em gatos que tiveram de realizar várias cirurgias (mediana de 9,9 meses). O recurso exclusivo à radioterapia deve restringir-se à terapia paliativa^{3,5}. A quimioterapia tem pouca relevância no tratamento do FISS, embora possa ter algum impacto no tempo de sobrevivência dos gatos tratados com cirurgia e radioterapia, visto que foi observado um aumento no intervalo livre de doença em animais tratados com doxorrubicina após a cirurgia. O uso exclusivo da quimioterapia (com doxorrubicina ou com a combinação de doxorrubicina e ciclofosfamida) pode levar a um curto período de resposta em 50% dos animais. Por vezes a quimioterapia é utilizada como tratamento adjuvante, na tentativa de prolongar o intervalo livre de doença. Entre os agentes quimioterápicos utilizados estão a doxorrubicina, a ciclofosfamida, o carboplatino, a ifosfamida e a lomustina e estão descritas taxas de resposta que variam entre 0% e mais de 50%^{3,7}. A imunoterapia também tem sido utilizada como tratamento adjuvante, e consiste na injeção intralesional de interleucina 2 (IL-2), podendo levar a uma diminuição de 50% na taxa de recorrência. Jourdier *et al.* (2003) investigaram uma vacina atenuada com um vetor viral que expressa a IL-2 humana e um vetor de canarypoxvirus recombinante que expressa a IL-2 felina. O modo de atuação consiste na entrada do vetor nas células do gato que se encontram na vizinhança do local da injeção e induzi-las posteriormente a produzir IL-2, indutora de uma resposta imune anti-tumoral local^{3,6}. No caso do Taco foi apenas realizada cirurgia e recomendada a vigilância do animal, visto haver a possibilidade de emigração para a Holanda brevemente. Deste modo, o médico veterinário que irá acompanhar o Taco na Holanda terá acesso a toda a informação clínica do animal e decidirá sobre a realização da radioterapia ou da imunoterapia. O prognóstico é reservado visto ser uma neoplasia que apresenta uma taxa de recorrência local considerável.

-
1. Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE (2011) "Prognostic Factors for Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas in Dogs" **Veterinary Pathology** 48(1) 73-84
 2. Hartmann K, Hirschberger J (2018) "Feline Injection Site Sarcoma Guidelines" **European Advisory Board on Cat Diseases** atualização de: Hartmann K (2015) "Feline Injection Site Sarcoma Guidelines" *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, pp. 606-613
 3. Klopffleisch R (2016) "Skin Tumors" in Klopffleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97
 4. McEntee MC (2017) "Soft-Tissue Sarcomas." in Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Ed.) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8th ed. Vol. 2. Elsevier, pp. 5046-5061.
 5. Rossi F, Marconato L, Sabattini S, Cancedda S, Laganga P, Leone VF, Bley CR (2018) "Comparison of definitive-intent finely fractionated and palliative-intent coarsely fractionated radiotherapy as adjuvant treatment of feline microscopic injection-site sarcoma" **Journal of Feline Medicine and Surgery** 1-8
 6. Saba CF (2017) "Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives" **Veterinary Medicine: Research and Reports** 2017:8 13-20
 7. Zabielska-Koczywys K, Wojtalewicz A, Lechowski R (2017) "Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment" **Acta Veterinaria Scandinavica** 59:47

CASO CLÍNICO Nº2 – MELANOMA MALIGNO

Identificação do animal: Júnior, cão Golden Retriever castrado, com 13 anos e 36 kg.

Motivo da consulta: Nódulo subcutâneo no lábio superior esquerdo, de crescimento rápido, não ulcerado, presente há 2 semanas.

Anamnese e história clínica: O Júnior vivia em Guifões e coabitava com uma gata devidamente vacinada e desparasitada interna e externamente. Vivia no interior de casa, mas também tinha acesso ao exterior privado e público. Comia ração seca de gama veterinária indicada para a doença renal. Fazia viagens com os tutores para Moimenta da Beira. Tinha a vacinação atrasada por ter glomerulonefrite. Estava devidamente desparasitado interna e externamente. Tinha passado médico de glomerulonefrite, mastocitoma, seminoma e tumor de células de Leydig. Estava a ser medicado com enalapril (0,25mg/kg PO BID) e ácido acetilsalicílico (0,1 mg/kg PO SID).

Exame de estado geral: Atitude normal em estação, em decúbito e em movimento, alerta, consciente do ambiente que o rodeava, com resposta adequada a estímulos e com temperamento equilibrado. Condição corporal moderadamente obeso (7/9). Eupneico (28 rpm), com movimentos respiratórios de profundidade normal, regulares, costoabdominais, sem utilização dos músculos auxiliares da respiração e com relação inspiração:expiração de 1:1,3. Pulso femoral forte, bilateral, rítmico, simétrico e sincrónico, com frequência de 116 ppm. Temperatura retal de 38,3°C, com tónus e reflexo anais adequados. Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC inferior a 2 segundos. Grau de desidratação inferior a 5%, gânglios linfáticos e palpação abdominal normais. À auscultação cardiorrespiratória foi detetado um sopro de grau 3/6, devido à doença degenerativa da válvula mitral assintomática diagnosticada há 2 anos. O nódulo estava localizado no lábio superior esquerdo, junto à narina, era subcutâneo, de forma oval, duro, fixo, indolor, bem delimitado, com temperatura semelhante à corporal, e media cerca de 2,5 cm (ver anexo II, figura 1).

Lista de problemas: Nódulo subcutâneo no lábio superior esquerdo, junto à narina.

Diagnósticos Diferenciais: furunculose; tricoepitelioma; granuloma; abscesso; mastocitoma; melanoma.

Exames complementares: 1) Citologia – amostra citológica compatível com melanoma melanótico; 2) Hemograma – anemia ligeira ($5,3 \times 10^{12}/L$ [$5,4 \times 10^{12}/L$ - $8,5 \times 10^{12}/L$]) com R.D.W. aumentado (15,5% [11,9%-14,5%]); 3) Bioquímica sanguínea – creatinémia (1,9 mg/dL [0,4-1,2 mg/dL]), aumento da fosfatase alcalina (421 UI/L [<120 UI/L]) e hipoalbuminemia (2,6 g/dL [2,7-3,6 g/dL]); 4) Ionograma – hipercalémia (7,2mmol/L [3,5-5,6 mmol/L]); 5) Urianálise - urina colhida por micção espontânea – densidade: 1.020; fita urinária – proteinúria (2+); razão proteína:creatinina urinária: 1,3 mg/dL($< 0,2$ mg/dL) 6) TC (Tomografia Computorizada) – Sem evidência de metastização.

Diagnóstico: Melanoma maligno melanótico.

Tratamento e evolução: Após o diagnóstico citológico foi realizada TC contrastada para avaliar a extensão local do tumor de forma a planejar a cirurgia e para pesquisar a presença de metástases, tendo-se verificado que não havia presença aparente destas. Duas semanas depois foi realizada a remoção cirúrgica, com extirpação de parte do lábio superior e da narina esquerdos e de uma pequena porção de osso maxilar. A cirurgia decorreu sem intercorrências. O Júnior ficou internado durante 2 dias, sujeito a fluidoterapia com NaCl[®] 0,9% suplementado com glucose a 2,5% (2 mL/kg/h), analgesia com metadona (0,2 mg/kg IV BID), terapia anti-inflamatória com meloxicam (0,1 mg/kg SC SID) e antibioterapia com cefazolina (22 mg/kg IV TID). Aquando da alta foi-lhe receitado cefradina (20 mg/kg PO BID) durante 5 dias e robenacoxib (1 mg/kg PO SID) durante 3 dias, e recomendada a limpeza da sutura com soro fisiológico.

Acompanhamento: Na consulta de reavaliação, 5 dias depois, o exame físico do Júnior não exibia alterações e a sutura apresentava uma boa cicatrização, sem sinais de inflamação e/ou infeção. Foi recomendado continuar a limpeza da sutura e marcada consulta para remoção dos pontos em 7 dias. Nessa consulta, o local da sutura apresentava boa cicatrização e foram retirados alguns pontos, tendo os restantes sido retirados 4 dias depois. O resultado da histopatologia confirmou o diagnóstico citológico prévio de melanoma maligno melanótico.

Prognóstico: Reservado.

Discussão: O melanoma é uma neoplasia maligna com origem nos melanócitos relativamente comum no cão. A sua etiologia é desconhecida, mas o facto de algumas raças serem mais afetadas sugere uma base genética. Entre estas raças estão os Schnauzer Standard e Miniatura, os Golden Retriever, os Scottish Terrier, os Gordon e os Irish Setter, e os Dobermann Pinscher^{3,6}. No cão, a lesão é geralmente solitária e pode apresentar-se sob a forma de uma massa castanha a preta³. Os melanomas podem surgir em regiões de pele com pelo, cavidade oral, uniões mucocutâneas, almofadas plantares, base da unha, trato gastrointestinal e olho^{1,3,6}. O melanoma do Júnior estava localizado no lábio superior esquerdo, junto à narina, ou seja, numa união mucocutânea. O melanoma maligno não apresenta predisposição sexual e ocorre tipicamente em cães de meia-idade a idosos (média de 9 anos)^{3,6}. Os locais de metastização incluem os gânglios linfáticos regionais, pulmões, meninges, fígado e glândulas adrenais³. O diagnóstico pode ser obtido através de avaliação citológica e/ ou histopatológica. Citologicamente pode ser observado um claro pleomorfismo, anisocariose e anisocitose bastante marcadas. O diagnóstico citológico pode ser dificultado quando as células apresentam um grau de pigmentação muito baixo ou quase inexistente. O melanoma amelanótico é diagnosticado citologicamente através da visualização de raras células com granulação fina negra ou verde escura⁵. Na citologia da massa do Júnior estava presente uma população de células redondas a alongadas, cujo citoplasma apresentava grânulos de melanina. Estavam presentes anisocitose e anisocariose e,

por vezes, os núcleos apresentavam cromatina irregular. Os nucléolos tinham formas variadas, com raros macronúcleolos. Também foram observados melanomacrófagos e figuras de mitose atípicas. Deste modo, foi emitido o diagnóstico de melanoma melanótico (ver anexo II, figura 2). Os fatores primários que determinam o comportamento biológico do melanoma são o tamanho, o estágio e as características histológicas. No entanto, nem sempre se consegue prever o seu comportamento, sendo necessária mais investigação. O estágio é determinado com base no esquema da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o melanoma oral (ver anexo II, tabela 1)^{3,6}, com base na história clínica e exame físico, hemograma, bioquímica, urianálise, radiografias de tórax, ecografia abdominal e citologia dos gânglios linfáticos (esteja ou não presente linfadenomegalia). A TC ou RM (ressonância magnética) é muito importante para avaliar a extensão do tumor e se há envolvimento ósseo e de gânglios linfáticos difíceis de palpar³. No caso do Júnior foram realizados hemograma, bioquímica, urianálise e TC contrastada. Embora se tenha tentado, não foi possível obter amostras dos gânglios linfáticos. No hemograma verificou-se uma ligeira anemia com R.D.W. aumentado, indicador de regeneração, possivelmente associada à glomerulonefrite. Na bioquímica sérica apresentava hipoalbuminémia e creatinémia, associadas à doença renal. Além disso, apresentava um aumento da fosfatase alcalina, possivelmente associado à medicação crónica. No ionograma estava presente hipercalcemia, que poderia dever-se à doença renal ter uma elevada quantidade de potássio na sua composição e/ou à medicação com enalapril. Na urianálise foi verificado que a urina era isostenúrica e que havia proteinúria, ambas associadas à glomerulonefrite. Na TC verificou-se que a lesão estava confinada ao lábio superior esquerdo e região ventral da narina esquerda, sobreposta, mas sem invasão, ao osso. A lesão não captou contraste (ver anexo II, figuras 3 e 4). Os gânglios linfáticos eram de tamanho normal e não captaram contraste, suspeitando-se assim que não existia metastização. Também não se observaram evidências de metastização à distância. Apesar de não ter sido possível realizar a citologia dos gânglios linfáticos regionais, na TC estes não mostravam metastização aparente, por isso, com base na tabela da OMS, o Júnior encontrava-se no estágio II. A cirurgia é a principal modalidade terapêutica para o controlo local do melanoma maligno, mas devido ao seu elevado potencial metastático deve também ser considerada terapia sistémica. Se já houver envolvimento dos gânglios linfáticos regionais, estes também devem ser extirpados, de forma a tentar evitar a metastização à distância^{3,6}. As lesões com menos de 2 cm, móveis, de crescimento lento e com limites bem definidos tendem a ser de fácil extirpação, enquanto que as lesões maiores, com crescimento rápido, ulceradas e com limites mal definidos podem dificultar a excisão cirúrgica. Os tumores orais, que têm origem na gengiva ou noutra mucosa, de grande proximidade com o osso requerem que seja realizada mandibulectomia ou maxilectomia parciais para evitar que fiquem células neoplásicas residuais no local que possam levar a recorrência. Alguns tumores têm origem em áreas de mucosa não

adjacentes ao osso, como a mucosa bucal, ou com origem no lábio ou na língua, possibilitando a excisão apenas de tecidos moles. Devido à sua natureza invasiva, o melanoma maligno deve ser retirado com margens amplas (2-3 cm) sempre que possível. Contudo, nos tumores não extirpáveis com margens amplas, margens de 1 a 2 cm são normalmente suficientes para retirar um tumor com margens bem definidas. Quando se estão a ponderar as margens do tumor estas devem ser avaliadas também com auxílio do diagnóstico por imagem, de forma a determinar se é extirpável e quais as linhas de extirpação. Com cada vez mais acesso a TC e RM e melhoria das técnicas cirúrgicas, há cada vez mais possibilidade de excisão completa do tumor. O cirurgião deve basear-se na localização e no estágio do tumor, bem como na sua capacidade de o retirar com margens amplas em locais em que a cirurgia é difícil. Não devem ser feitas tentativas de excisão não planeadas ou limitadas, visto que a primeira vez que se opera é a melhor oportunidade para se conseguir retirar o tumor com margens limpas. Quando não é possível obter margens limpas, deve ser considerada a realização de terapias adjuvantes, como a radioterapia ou a quimioterapia. Historicamente, não está recomendada cirurgia quando são detetadas metástases linfáticas ou distantes. No entanto, está a ser investigada a combinação da cirurgia cito-redutora com radioterapia ou imunoterapia³. A cirurgia do Júnior foi realizada com base na TC, com margens de cerca de 2-3 cm lateralmente, removendo-se parte do lábio superior e narina esquerdos e septo nasal, com posterior reconstrução. Além disso, apesar de não ter sido visualizada invasão óssea foi removida uma pequena porção de osso maxilar de forma a obter margens cirúrgicas amplas. Histologicamente, o melanoma maligno pode dividir-se em três grupos, de acordo com a forma das células: epitelióide, fusiforme ou misto. No epitelióide as células são redondas e poligonais, no fusiforme são semelhantes a fibroblastos e no misto são observados os dois formatos celulares. O melanoma maligno pode ser melanótico ou amelanótico. Quando é amelanótico, o diagnóstico pode tornar-se difícil, sendo necessário recorrer a imunohistoquímica, uma vez que ao não ser observada melanina o tumor poderá assemelhar-se a um carcinoma, a um sarcoma, a um linfoma, ou a um tumor osteogénico. A utilização do marcador imunohistoquímico Ki67 permite prever o comportamento tumoral, sendo que um Ki67 igual ou superior a 15% é característico de malignidade e de maior probabilidade de metastização. Também são avaliados conjuntamente com o Ki67 o índice mitótico e a presença de atipia nuclear. Um índice mitótico igual ou superior a 3 mitoses em 10 campos de grande ampliação e uma atipia nuclear igual ou superior a 20% são característicos de comportamento maligno^{1,6}. De acordo com a histopatologia, a lesão do Júnior foi excisada na totalidade e confirmou-se o diagnóstico de melanoma maligno melanótico. Apresentava uma atividade mitótica elevada, com 7 a 8 figuras de mitose por campo de grande ampliação, confirmadora de comportamento maligno. A lesão apresentava sinais de atividade juncional, ou seja, havia proliferação de melanócitos neoplásicos na região de união entre a derme e a

epiderme (ver anexo II, figura 5). Não foi realizado o Ki67. Apesar de tradicionalmente o melanoma ser visto como uma neoplasia insensível à radiação, muitos estudos sugerem que a radioterapia permite obter um controle local ou regional do tumor. Tem vindo a ser utilizada quer como terapia primária quer adjuvante e, apesar de ainda não existirem planeamentos de fracionamento ótimos, os protocolos hipofracionados têm sido utilizados com algum sucesso^{3,6}. Estes protocolos têm a vantagem de serem compostos por menos tratamentos e, por isso, há menos episódios anestésicos, um menor custo e menos tempo despendido pelos tutores³. As taxas de resposta à radioterapia vão de 82% a 94,4%, com resolução completa e parcial dos tumores em 51% a 69% e de 25% a 31% dos casos, respetivamente. O tempo mediano até à progressão da doença vai de 3,6 a 7,9 meses, com um tempo mediano de sobrevivência de 5,3 a 11,9 meses. Muitos clínicos optam por utilizar a radioterapia não só no tumor primário como também nos gânglios linfáticos regionais, mesmo que estes não tenham evidência de metástases. A resposta ao tratamento é geralmente rápida, com diminuição drástica do volume tumoral várias semanas após o início da terapia. As taxas de recorrência após radioterapia variam e dependem dos diferentes protocolos e de outros tratamentos adjuvantes. Outras terapias descritas para controlo local incluem a eletroquimioterapia intralesional com bleomicina e implantes intralesionais de cisplatina³. Apesar do tratamento para controlo local, a principal causa de morte no melanoma maligno são as metástases, por isso é geralmente recomendada a terapia sistémica. Existem vários protocolos quimioterápicos que utilizam o carboplatino como agente único (taxa de resposta de 28%), a combinação de cisplatina e de piroxicam (taxa de resposta de 18%), dacarbazina, melphalan, ou doxorubicina como agentes únicos (atividade muito baixa ou mesmo nula). Alguns estudos sugerem que a quimioterapia tem um papel insignificante como adjuvante no tratamento do melanoma maligno. Comparativamente, na medicina humana esta neoplasia é vista como quimio-resistente. A expressão da COX-2 (ciclo-oxigenase 2) está associada à recorrência, metastização e mau prognóstico, o que pode significar que as vias envolvidas no comportamento biológico maligno desta neoplasia, como a angiogénese e a infiltração por macrófagos e linfócitos, pode estar relacionado com os mecanismos dependentes da COX-2. Assim, têm sido realizados vários estudos para comprovar este mecanismo e aferir a utilidade da terapêutica dos inibidores das COX-2 no melanoma maligno^{3,4}. Foram realizados vários estudos na área da imunoterapia e vários investigadores estão atualmente a utilizar e a desenvolver terapias baseadas na ativação do sistema imune, visto que há uma forte evidência de que ele é capaz de modular a progressão e a metastização do melanoma. Foram utilizados vários agentes com capacidade demonstrada de ativação anti-tumoral, entre os quais o BCG (Bacilo Calmette-Guérin), a IL-2 (interleucina 2), o IFN-alfa (interferão alfa), o *Corynebacterium parvum* e células dendríticas. No entanto, a maioria destas terapias ainda está em estudo.^{2,3,6} A única terapia que está aprovada é a vacina Oncept®, constituída por um plasmídeo de ADN

xenogénico humano que tem codificada a proteína tirosina quinase. É utilizado ADN xenogénico porque só assim é possível criar uma resposta imune eficaz contra as células neoplásicas, visto que é homólogo ao ADN destas células. O ADN do próprio animal é ineficaz na indução de imunidade. A tirosina quinase é uma glicoproteína melanossomal essencial para a síntese de melanina, muitas vezes sobreexpressa no melanoma maligno em várias espécies. Assim, a utilização de ADN xenogénico humano codificado com proteínas da família da tirosina quinase é capaz de induzir anticorpos e células T citotóxicas contra as células do melanoma^{3,6,7}. O plasmídeo é introduzido através de uma injeção intradérmica ou intramuscular. O tempo mediano de sobrevivência de cães em estágio II ou III, nos quais foi conseguido o controlo loco-regional do tumor e aos quais foi administrada uma vacina xenogénica, é de mais de 1075 dias. Por outro lado, os cães nos quais não foi conseguido o controlo loco-regional da doença apresentaram tempos de sobrevivência de 553 dias. A vacina é segura, permite o desenvolvimento de uma resposta imune específica anti-tirosina quinase e é potencialmente terapêutica para os cães nos estádios II e III com controlo loco-regional da neoplasia^{1,3,7}. Apesar disto, os resultados obtidos em vários estudos com esta vacina foram heterogéneos, uma vez que os protocolos de vacinação utilizados variaram entre estudos, o número de cães nos estudos foi muito baixo, e foram utilizados dados retrospectivos. Deste modo ainda não é possível recomendar o uso sistemático da Oncept®.^{1,2} No entanto, segundo Almela & Ansón (2019) a vacina é segura e aparenta ser eficaz como tratamento adjuvante¹. Como o Júnior se encontrava no estágio II, foi-lhe recomendada a terapia com a Oncept®. O protocolo da Oncept® consiste num ciclo de 4 doses, cada uma administrada a cada duas semanas, sendo posteriormente realizado um reforço com uma administração a cada 6 meses, por tempo indefinido^{2,7}. O Júnior irá iniciar a terapia com a Oncept® brevemente. O prognóstico é reservado devido à elevada malignidade desta neoplasia.

1. Almela RM, Ansón A (2019) "A Review of Immunotherapeutic Strategies in Canine Malignant Melanoma" *Veterinary Sciences* 2019, 6, 15

2. Atherton MJ, Morris JS, McDermott MR, Lichty BD (2016) "Cancer immunology and canine malignant melanoma: A comparative review" *Veterinary Immunology and Immunopathology* 169 (2016) 15–26

3 Bergman PJ, Kent MS, Farese JP (2013) "Melanoma" *in* Withrow SJ, Vail DM, Page RL (Eds.) **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5ª Ed., Elsevier Health Sciences, pp.321-334.

4. Gregório H, Raposo TP, Queiroga FL, Prada J, Pires I (2016) "Investigating associations of cyclooxygenase-2 expression with angiogenesis, proliferation, macrophage and T-lymphocyte infiltration in canine melanocytic tumours" *Melanoma Research* 2016, 26:338–347

5. Marcos R, Santos M, Pissarra H, Peleteiro MC (2011) "Pele, seus anexos e tecido subcutâneo" *in* Peleteiros MC, Marcos R, Santos M, Correia J, Pissarra H, Carvalho T (Eds.) **Atlas de citologia veterinária**, 1ª Ed., Lidel, Portugal, Lisboa, pp. 80-81.

6. Nishiya AT, Massoco CO, Felizzola CR, Perlmann E, Batschinski K, Tedardi MV, Garcia JS, Mendonça PP, Teixeira TF, Dagli MLZ (2016) "Comparative Aspects of Canine Melanoma" *Veterinary Sciences* 2016, 3, 7

7. Verganti S, Berlato D, Blackwood L, Amores-Fuster I, Polton GA, Elders R, Doyle R, Taylor A, Murphy S (2017) "Use of Oncept melanoma vaccine in 69 canine oral malignant melanomas in the UK" *Journal of Small Animal Practice* (2017) 58, 10–16

CASO CLÍNICO Nº3 – MASTOCITOMA/ MASTOCITOSE CUTÂNEA

Identificação do animal: Lira, cadela esterilizada sem raça determinada, com 4 anos e 20,4 kg.

Motivo da consulta: Presença de 2 nódulos cutâneos, um no membro torácico direito (MTD) e o outro no membro pélvico esquerdo (MPE).

Anamnese e história clínica: A Lira vivia no Porto e coabitava com mais 4 cães. Vivia no interior de casa, mas também tinha acesso ao exterior público. Comia ração seca. Fazia viagens com os tutores para o interior do Minho. Estava devidamente vacinada (Esgana, Hepatite Infeciosa Canina, Parvovírus, Vírus da Parainfluenza, Leptospirose e Raiva) e desparasitada interna e externamente. Tinha passado cirúrgico de ovariectomia eletiva. O nódulo do MTD já tinha sido identificado pelos tutores há 3 anos. Nessa altura, na consulta de vacinação, a massa foi caracterizada, mas não foi realizada citologia aspirativa por agulha fina (CAAF). Há dois anos e meio, na consulta de vacinação foi identificado outro nódulo, desta vez no MPE. Foi realizada a caracterização da massa. No ano seguinte, novamente na consulta de vacinação, foi verificado que nenhuma das massas tinha sofrido alteração e não foi, novamente, realizada CAAF. Os tutores referiram que o nódulo do MTD tinha aumentado de tamanho desde a última consulta e que a lesão do MPE se manteve igual.

Exame de estado geral: Atitude normal em estação, decúbito e movimento, alerta, consciente do ambiente que a rodeava, com resposta adequada a estímulos e com temperamento equilibrado. Condição corporal moderadamente obesa (6/9). Eupneica (24 rpm), com movimentos respiratórios de profundidade normal, regulares, costoabdominais, sem utilização dos músculos auxiliares da respiração e com relação inspiração:expiração de 1:1,3. Pulso femoral forte, bilateral, rítmico, simétrico e sincrónico, com frequência de 100 ppm. Temperatura retal de 38,9°C, com tónus e reflexo anais adequados. Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC inferior a 2 segundos. Grau de desidratação inferior a 5%, gânglios linfáticos, palpação abdominal e auscultação cardio-respiratória normais. Tinha uma massa no MTD e outra no MPE, caracterizadas na tabela 1 (ver anexo III, tabela 1 e figura 1 A e B)

Lista de problemas: 1 - Nódulo no MTD; 2 - Nódulo/Alopécia no MPE.

Diagnósticos Diferenciais: 1 – Lipoma; quisto epidérmico; mastocitoma; 2 – Dermatofitose; foliculite bacteriana; sarna demodécica;

Exames complementares: 1) Citologia: nódulo no MTD (na consulta) - compatível com mastocitoma moderadamente diferenciado; 2) DTM da lesão do MPE – Cultura negativa para dermatófitos; Durante a realização da tricotomia para a ecografia abdominal foram observadas mais 5 lesões (ver anexo III, tabela 1); 3) Citologia do nódulo no MPE e das restantes 5 lesões - compatível com mastocitoma moderadamente diferenciado; 4) Ecografia abdominal – Baço e fígado ligeiramente heterogéneos. Foi recomendada CAAF de baço e fígado. 5) Citologia de baço, fígado e medula óssea – negativa para a disseminação de mastócitos; 6) Citologia de gânglios

linfáticos axilar acessório e poplíteo – inconclusiva (preparações de baixa celularidade); 7) Hemograma: Ligeira eritrocitose ($8,8 \times 10^{12}/L$ [$5,4 \times 10^{12}/L - 8,5 \times 10^{12}/L$]; Hemoglobina – $20,2 \text{gdL}$ [$12,0 - 18,0 \text{ g/dL}$]; Hematócrito – $59,5\%$ [$37 - 55\%$]), Trombocitopénia ($139,0 \times 10^9/L$ [$173,0 \times 10^9/L - 486,5 \times 10^9/L$]) e aumento do volume plaquetar médio (V.P.M) ($17,3 \text{ fL}$ [$8,6 - 14,4 \text{ fL}$]) 8) Esfregaço de camada flogística (buffy coat) – negativo para mastociténia. 9) Bioquímica sanguínea – sem alterações. Aquando da preparação cirúrgica foram observadas 3 novas lesões (ver anexo III, tabela 1), às quais também foi realizada CAAF. 10) Citologia das 3 novas lesões - compatível com mastocitoma moderadamente diferenciado

Tratamento e evolução: Após o diagnóstico citológico de mastocitoma, foram prescritas famotidina ($0,5 \text{ mg/kg PO SID}$) e cetirizina ($0,5 \text{ mg/kg PO SID}$). Foi realizado estadiamento por ecografia abdominal, CAAF de baço, fígado, gânglios linfáticos, medula óssea e das 5 lesões encontradas aquando da tricotomia para a ecografia abdominal, bem como avaliação de esfregaço de camada flogística (*buffy coat*). Vinte dias depois, foi realizada a cirurgia para remoção das lesões. Aquando da preparação cirúrgica foram observadas 3 novas lesões, às quais também foi realizada CAAF. Durante a cirurgia soube-se que o diagnóstico citológico era o mesmo das lesões que iam ser removidas cirurgicamente, removendo-se também essas três. A cirurgia decorreu sem intercorrências. A Lira ficou internada durante 2 dias, sujeita a fluidoterapia com Lactato de Ringer® (2 mL/kg/h) analgesia com metadona ($0,2 \text{ mg/kg IV BID}$), terapia anti-inflamatória com meloxicam ($0,2 \text{ mg/kg SC SID}$, no primeiro dia e $0,1 \text{ mg/Kg SC SID}$, no segundo dia) e antibioterapia com cefazolina (22 mg/kg IV TID). Aquando da alta foi-lhe receitado amoxicilina + ácido clavulânico (25 mg/kg PO BID) durante 8 dias, carprofeno (4 mg/kg, PO, SID) durante 3 dias, e recomendada a limpeza das suturas com solução de clorhexidina.

Acompanhamento: Na consulta de reavaliação, 5 dias depois, o exame físico da Lira não exibia alterações e as suturas apresentava uma boa cicatrização, sem sinais de inflamação e/ou infeção. Foram retirados os pontos de algumas suturas. Foi recomendado continuar a limpeza das suturas e foi marcada consulta para retirar os restantes pontos em 7 dias. Nessa consulta, os locais das suturas apresentavam-se completamente cicatrizados e foram retirados os restantes pontos. De acordo com os resultados da histopatologia as lesões da Lira eram mastocitomas de grau II, de acordo com a classificação de Patnaik, e de baixo grau, segundo a classificação de Kiupel.

Prognóstico: Reservado

Discussão: O mastocitoma (MCT) é uma proliferação de mastócitos neoplásicos com maior incidência no cão do que no gato^{1,3}. É o tumor cutâneo mais comum no cão^{1,4}. Não apresenta predisposição sexual, mas apresenta predisposição racial já que, apesar de ocorrer principalmente em cães sem raça definida, o Boxer, Bulldog, Cocker Spaniel, Golden e Labrador Retriever, Weimaraner, Beagle, Daschund, Shar-pei, Boston Terrier, Pit bull Terrier, Fox Terrier, Schnauzer, Pug, Boieiro Australiano e Leão da Rodésia apresentam maior incidência desta

neoplasia^{3,4}. No entanto, os MCT dos Pug e Boxer normalmente são de um grau histológico baixo ou intermédio e, por isso, têm bom prognóstico. Por outro lado, os Shar-pei, principalmente os jovens, geralmente têm MCT biologicamente agressivos, pouco diferenciados, e de elevado grau histológico. A etiologia do MCT é desconhecida^{1,3,4}. O MCT é observado maioritariamente em animais adultos (idade mediana de 9 anos), e apresenta-se normalmente como uma lesão solitária cutânea ou subcutânea, com 10% a 21% dos cães apresentando massas cutâneas múltiplas^{1,3}. Há uma variante rara da doença caracterizada pela acumulação de mastócitos neoplásicos restrita à pele, sob a forma de lesões proliferativas múltiplas, conhecida como mastocitose cutânea (MC). Esta doença ocorre em animais jovens e pode regredir espontaneamente, assemelhando-se a uma doença que existe nos humanos denominada *Urticaria pigmentosa*^{3,5}. Os MCT surgem principalmente no tronco ou membros e, menos frequentemente na cabeça e pescoço. Mais raramente surgem também nas membranas mucosas. Também existe uma forma visceral conhecida como mastocitose sistémica ou disseminada e que afeta gânglios linfáticos, fígado, baço e medula óssea^{1,3,4}. Os MCT cutâneos bem diferenciados costumam apresentar-se como lesões solitárias alopécicas, com crescimento lento e muitas vezes presentes durante meses ou anos. Os pouco diferenciados são lesões que tendem a ser pruríticas, a apresentar crescimento rápido, ulceração e, por vezes, “lesões satélite” nas proximidades da lesão primária^{1,3,4}. Os tumores bem diferenciados têm uma taxa de metastização inferior a 10%, enquanto os tumores de alto grau são localmente invasivos e têm uma taxa de metastização que varia entre 50% e quase 100%. Os gânglios linfáticos regionais são o primeiro local de metastização, seguidos do baço e fígado. A metastização pulmonar é pouco frequente. São frequentemente observadas síndromes paraneoplásicas locais e sistémicas, mediadas pela libertação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas. A manipulação mecânica da massa por vezes provoca a desgranulação dos mastócitos neoplásicos, que leva a uma reação de hipersensibilidade mediada pelos recetores da histamina H1, que provoca eritema, prurido e edema dos tecidos envolventes. Este fenómeno é conhecido como Sinal de Darier e também pode ocorrer de forma espontânea. As síndromes paraneoplásicas sistémicas resultam da estimulação dos recetores H2, que leva à secreção excessiva de ácido clorídrico e hipermotilidade gástrica, resultando por vezes em vômitos, ulceração e hemorragia gastrointestinal, dor abdominal e anorexia. Mais raramente, a libertação de histamina pode levar a uma reação anafilática aguda. Para evitar todos estes efeitos resultantes da libertação de histamina são administrados bloqueadores H1 e H2. Os inibidores da bomba de prótons também parecem ser eficazes no controlo dos sinais clínicos gastrointestinais^{1,3,4}. A Lira apresentava 10 massas cutâneas (8 no tronco e 2 nos membros), alopécicas, não ulceradas e não pruríticas (ver anexo III, tabela 1 e figura 1 A a E.). A Lira não apresentava qualquer tipo de síndrome paraneoplásica. O método de eleição para o diagnóstico

de MCT é a CAAF⁶. São observados mastócitos com uma quantidade variável de grânulos. Nos tumores bem diferenciados os mastócitos apresentam uma elevada quantidade de grânulos e, geralmente, um baixo pleomorfismo. Nos tumores pouco diferenciados os mastócitos apresentam uma menor quantidade de granulações e um maior pleomorfismo. Além da perda de granulação e do pleomorfismo elevado, os tumores pouco diferenciados também são caracterizados por apresentarem anisocariose, figuras de mitose, e células binucleadas ou multinucleadas. Durante a avaliação citológica também se pode observar uma quantidade variável de eosinófilos, que suportam a suspeita de MCT^{3,4,6}. Nas citologias das massas da Lira foram observadas populações de mastócitos com baixa quantidade de grânulos, moderadas anisocitose e anisocariose e ocasionais mastócitos binucleados. Também estavam presentes fibroblastos, fibras de colagénio (colagenólise) e raros eosinófilos. Estas observações permitiram fazer o diagnóstico de MCT moderadamente diferenciado (ver anexo III, figura 2). Após o diagnóstico citológico a Lira foi medicada com cetirizina e famotidina, bloqueadores dos recetores H1 e H2 da histamina, respetivamente. O estadiamento de MCT deve incluir, no mínimo, CAAF dos gânglios linfáticos regionais e ecografia abdominal. Qualquer alteração ecográfica suspeita do baço ou do fígado deve ser analisada recorrendo a CAAF. Nos pacientes que apresentem metastização ganglionar, o estadiamento também deve incluir radiografias de tórax e CAAF de medula óssea, de baço e fígado mesmo que estes não apresentem alterações ecográficas. O esfregaço de *buffy coat* não é útil para o estadiamento.^{3,4,6} A Lira realizou CAAF dos gânglios linfáticos (inconclusiva) e ecografia abdominal. Como a imagem ecográfica de baço e fígado estava ligeiramente heterogénea (ver anexo III, figuras 3 e 4) foi realizada CAAF de ambos os órgãos. Também foi realizada citologia de medula óssea. Todas se revelaram negativas para a disseminação de mastócitos. Além disso, foram realizados hemograma, esfregaço de *buffy coat* e bioquímica sérica, sendo que a Lira apresentava eritocitose (por desidratação ou contração esplénica), trombocitopenia e aumento do V.P.M. (possivelmente devido à terapia com anti-histamínicos). O tratamento do MCT pode ser realizado recorrendo a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O recurso exclusivo à cirurgia é o tratamento de eleição para tumores localizados de graus baixo e médio em que não haja metastização, em que seja possível a excisão com boas margens. Historicamente, foram descritas margens cirúrgicas de 3 cm lateralmente e de pelo menos um plano fascial em profundidade. Recentemente foi demonstrado que, para tumores de graus baixo e intermédio, margens laterais de 2 cm e de um plano fascial em profundidade, ou de 1 cm lateralmente e de 4 mm em profundidade são suficientes para evitar recorrência e metastização. No caso da Lira foram obtidas margens de 2 cm lateralmente e de um plano fascial em profundidade, à exceção da lesão do MPE, cujas margens foram de cerca de 0,5 cm lateralmente e um plano fascial em profundidade, visto a localização não permitir margens maiores. O sistema de classificação histológica de *Patnaik et al* (1984) divide os MCT em 3 graus,

consoante a diferenciação do tumor (ver anexo III, tabela 2). O de grau I é bem diferenciado, o de grau II apresenta diferenciação intermédia e o de grau III é pouco diferenciado. A classificação de um tumor como grau II leva a algum desacordo entre patologistas. Com o objetivo de diminuir este conflito de opiniões, surgiu um novo sistema de classificação histológica proposto por *Kiupel et al* (2011), no qual os tumores são classificados em dois graus (baixo e alto grau) (Ver anexo III, tabela 3). Este sistema melhora o nível de concordância entre patologistas e permite obter fortes correlações com a metastização, sobrevida total e mortalidade associada ao MCT^{1,3,4,6}. No caso da Lira todas as lesões tiveram o diagnóstico histopatológico de MCT cutâneo de grau II, de acordo com a classificação de Patnaik, e de baixo grau, segundo a classificação de Kiupel. A população de mastócitos estava circunscrita à derme superficial, estendendo-se paralelamente ao longo da derme (ver anexo III, figura 5). Recentemente, foi desenvolvido um sistema de classificação citológica baseado no sistema de *Kiupel et al* que permite prever o comportamento dos MCT cutâneos caninos antes de se saberem os resultados da histopatologia, o que pode ser útil para orientar o planeamento terapêutico e estabelecer o prognóstico². Existem vários marcadores de proliferação celular, entre os quais a proteína Ki67, o índice mitótico, os AgNOR e o PCNA, que ajudam a avaliar o tempo de sobrevivência, a probabilidade de metastização e o intervalo livre de doença em cães com MCT cutâneo^{1,3,4,6}. No caso da Lira foram avaliados o índice mitótico e o Ki67. O índice mitótico é o método mais utilizado para estimar a proliferação celular e é um importante critério para a gradação histológica. O Ki67 é um método de imunohistoquímica que identifica a fração de crescimento das células em divisão ativa³. Um MCT com um índice mitótico superior a 5 mitoses em 10 campos de grande ampliação está relacionado com um menor tempo de sobrevivência, enquanto um índice mitótico superior a 7 mitoses em 10 campos de grande ampliação é preditivo de recorrência. Segundo um estudo, cães com MCT com mais de 1,8% de células neoplásicas marcadas positivamente para o Ki67 têm tempos de sobrevivência significativamente menores^{1,3,6}. Os MCT da Lira apresentavam um índice mitótico de 6 mitoses em 10 campos de grande ampliação e cerca de 9% dos mastócitos neoplásicos apresentavam imunomarcação nuclear para o Ki67. O recetor da tirosina quinase KIT tem um papel importante na proliferação, diferenciação e sobrevivência dos mastócitos³. Há uma desregulação deste recetor em 15 a 40% dos MCT, que frequentemente se deve a mutações no gene *c-kit*. Esta desregulação está associada a um maior índice de proliferação tumoral, um maior risco de metastização e recorrência, bem como a um pior prognóstico^{1,6}. Foram identificadas várias mutações no *c-kit*, mas a mais frequente é a mutação no exão 11, que é observada em 20 a 30% dos casos. Existem três padrões de expressão da proteína KIT: marcação peri-membranar (padrão 1); marcação perinuclear focal ou pontilhado citoplasmático com marcação peri-membranar diminuída (padrão 2); marcação citoplasmática difusa (padrão 3). Os padrões 2 e 3 representam uma localização aberrante da proteína KIT e estão associados a

uma diminuição do tempo de sobrevivência e a um aumento da incidência de recorrência local. No entanto, nem todos os MCT com padrão 2 ou 3 têm mutações ativas no *c-kit*^{3,6}. No caso da Lira verificou-se marcação com o anticorpo anti-cKit em cerca de 60-70% das células neoplásicas, com padrão 2. A radioterapia é recomendada como tratamento adjuvante quando não é possível obter controlo local do tumor apenas com cirurgia ou quando há metástases nos gânglios linfáticos regionais. A quimioterapia pode ser utilizada como tratamento neoadjuvante para citoredução antes da cirurgia, ou como tratamento adjuvante em MCT de alto grau, para atrasar ou prevenir o aparecimento de metástases. O tratamento de primeira linha consiste na combinação de vimblastina e prednisolona, sendo o de segunda linha a lomustina. No entanto, também é comum a combinação de lomustina e vimblastina. Os fatores de crescimento ligam-se aos recetores da tirosina quinase, promovendo assim a angiogénese e o crescimento tumoral. Assim, os MCT que têm mutação no exão 8 ou 11 do *c-kit* ou expressão anormal da KIT (padrão 2 ou 3) são candidatos à terapia com inibidores da tirosina quinase (TKI), masitinib ou toceranib, de forma a inibir esta ligação. Não há indicação para a utilização de TKI em MCT com padrão 1 ou sem mutação do *c-kit*, uma vez que estes resultados não indicam desregulação ou disfunção da KIT e não estão associados a mau prognóstico^{1,3,6}. Outras terapias para o MCT que não estão tão estabelecidas incluem a crioterapia, a eletroquimioterapia, glucocorticoides intralesionais, hipertermia, imunoterapia, água desionizada intrarregional e terapia fotodinâmica¹. O facto de a Lira ser jovem e de as lesões serem múltiplas, em forma de placa, estarem confinadas à pele, e estar descrito que as mutações no *c-kit* ocorrem em cerca de 1/3 dos casos de MC, levaria a suspeitar de MC. Nos casos de MC, o tratamento consiste na administração de anti-histamínicos H1 para controlo do prurido e de H2 para controlo dos sinais sistémicos. Um estudo também refere que a terapia com lokivetmab pode ser promissora no controlo do prurido⁵. No entanto, como a Lira apresentava um padrão 2 de expressão anormal da KIT e como ainda não existem estudos moleculares suficientes que comprovem que a MC é uma patologia independente do MCT clássico⁵, ia ser proposta aos tutores além da continuação da terapia com anti-histamínicos, a terapia com masitinib.

1. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ (2012) "European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats" **Veterinary and Comparative Oncology** 10, 3, e1–e29

2. Camus MS, Priest HL, Koehler JW, Driskell EA, Rakich PM, Ilha MR, Krimer PM (2016) "Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome" **Veterinary pathology**, 53(6), 1117-1123.

3. Kiupel M (2017) "Mast Cell Tumors." in Meuten DJ (Ed.) **Tumors in Domestic Animals**. 5th ed. Wiley Blackwell, pp. 184-210.

4. Klopffleisch R (2016) "Skin Tumors" in Klopffleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97

5. Meichner K, Kiupel M, Kasantikul T, Rakich P, Banovic F (2018) "Lokivetmab therapy for pruritus in a dog with cutaneous mastocytosis" **Veterinary Dermatology** 2018

6. Sledge DG, Webster J, Kiupel M (2016) "Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection" **The Veterinary Journal**, 215, 43-54.

CASO CLÍNICO Nº 4 - TIMOMA

Identificação do animal: Cookie, Labrador Retriever fêmea esterilizada, com 6 anos e 38,7 kg.

Motivo da consulta: Dor abdominal há 1 semana, com resolução 3 dias antes da consulta. No dia da consulta mostrava prostração, não se colocava em estação sem auxílio e apresentava fraqueza e tremores musculares. Anorexia no dia da consulta.

Anamnese e histórica clínica: A Cookie vivia na Maia e coabitava com uma cadela devidamente vacinada e desparasitada. Vivia no interior de casa, mas também tinha acesso ao exterior privado e público. Era alimentada com ração seca comercial. Estava devidamente vacinada (Esgana, Hepatite Infeciosa Canina, Parvovírus, Vírus da Parainfluenza, Leptospirose e Raiva) e desparasitada interna e externamente. O acesso a lixo e tóxicos não foi excluído pelos tutores. O passado médico da Cookie incluía parvovirose, glaucoma e cegueira bilateral, e pólipos vaginais. Quanto ao passado cirúrgico, tinha realizado ovariectomia eletiva e enucleação do olho esquerdo.

Exame de estado geral: Atitude anormal em estação e em movimento, com dificuldade em colocar-se em estação. Fraqueza muscular, principalmente nos membros pélvicos. Atitude normal em decúbito. Alerta, consciente do ambiente que a rodeava, com resposta adequada a estímulos e com temperamento equilibrado. Condição corporal obesa (8/9). Movimentos respiratórios de profundidade normal, regulares, costoabdominais, sem utilização dos músculos auxiliares da respiração e com relação inspiração:expiração de 1:1,3. A frequência respiratória não foi avaliada, uma vez que a Cookie estava a arfar. Pulso femoral forte, bilateral, rítmico, simétrico e sincrónico, com frequência normal (83 ppm). Temperatura retal de 39,5°C, com tónus e reflexo anais adequados. Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC inferior a 2 segundos. Grau de desidratação inferior a 5%, gânglios linfáticos, e auscultação cardio-respiratória normais. À palpação abdominal a Cookie gemia e apresentava prensa abdominal ativa (dor abdominal).

Lista de problemas: Hipertermia/ Febre; Dor abdominal; Fraqueza e tremores musculares;

Diagnósticos diferenciais: Digestivo – Corpo estranho; obstrução intestinal; intussusceção; indiscrição alimentar; pancreatite; hepatopatia; Locomotor – Doença degenerativa articular; Displasia da Anca.

Exames complementares: 1) Hemograma – Neutrofilia ligeira ($17,4 \times 10^9/L$ [$3,7 \times 10^9/L$ - $13,3 \times 10^9/L$]); 2) Bioquímica sanguínea – Fosfatase alcalina aumentada (208 UI/L [$<120 \text{ UI/L}$]), restantes parâmetros avaliados (Ureia, creatinina, ALT/GTP, Glucose, Proteínas totais, Albumina, Globulinas, Rácio Albumina/Globulina, Amilase e Teste de estimulação de ácidos biliares) normais; 3) Radiografia abdominal – Sem alterações 4) Ecografia abdominal – Microhepatia; alguns segmentos intestinais com parede ligeiramente espessada; alterações degenerativas crónicas em ambos os rins; ligeira distensão da pélvis renal esquerda; cólon cheio de fezes; 5)

Radiografia pélvica – Aparente diminuição do espaço articular da articulação coxo-femoral e ligeira esclerose da cabeça do fémur; o estudo não foi conclusivo; 6) Radiografia torácica – presença de massa no mediastino cranial; 7) TC (Tomografia Computorizada) – Presença de massa de grandes dimensões no mediastino cranial, que ocupava a sua totalidade. Na região caudal estava contígua ao coração, mas não o invadia nem tinha origem no mesmo. 8) Citologia – inconclusiva, mas a presença de mastócitos levou à suspeita de timoma;

Diagnóstico: Timoma

Tratamento e evolução: A Cookie ficou internada durante 3 dias, sujeita a fluidoterapia com NaCl® 0,9% e analgesia com metadona (0,2 mg/kg IV BID). No dia da consulta foi colhido sangue para hemograma e bioquímica, e foram realizadas ecografia abdominal e radiografias abdominal, pélvica e torácica. Na radiografia torácica foi observada uma massa mediastínica, cujos principais diagnósticos diferenciais foram timoma e linfoma mediastínico (ver anexo IV, figura 1). Na radiografia pélvica foi observada uma aparente diminuição bilateral do espaço articular coxo-femoral e ligeira esclerose da cabeça dos fémures, no entanto, como a radiografia não foi realizada com o animal sedado ou anestesiado, o posicionamento não foi o ideal, não tendo sido possível retirar conclusões deste estudo. Por outro lado, houve uma melhoria substancial da locomoção após a administração de metadona, o mesmo sucedendo ao apetite, o que levou a supor que poderia ser dor articular. No segundo dia de internamento foi realizada TC torácica e citologia guiada por imagem da massa mediastínica. A massa foi extirpada cirurgicamente 2 semanas após a Cookie ter estado internada. Antes da cirurgia a Cookie foi medicada com cefazolina (22mg/kg IV). O acesso à cavidade torácica foi realizado por esternotomia. Como havia possibilidade de, após a cirurgia, haver acumulação de líquido no tórax, foi colocado um sistema de drenagem torácica (Pleuracan®), para sua eventual drenagem. A cirurgia decorreu sem intercorrências. A Cookie esteve internada durante 5 dias, sujeita a fluidoterapia com Lactato de Ringer (2 mL/kg/h) e, nos primeiros 3 dias, a analgesia com metadona (0,05 mg/kg, IV, TID). Durante os 5 dias de internamento recebeu cefazolina (22 mg/kg IV TID) e meloxicam (0,2 mg/kg, SC, SID no primeiro dia e 0,1 mg/kg, SC, SID nos restantes dias). Foi realizada drenagem torácica de 2 em 2 horas, nos três primeiros dias de internamento, sendo que no primeiro dia foram drenados 194 mL, no segundo dia 118 mL e no terceiro dia já não drenava, tendo sido removido o Pleuracan®. Aquando da alta foi-lhe receitado Amoxicilina+ Ácido clavulânico (25 mg/kg PO BID) durante 8 dias.

Acompanhamento: A Cookie voltou 1 semana após a cirurgia com dispneia e sons cardíacos abafados à auscultação cardíaca. Foi realizada radiografia de tórax, tendo sido observada efusão pleural (ver anexo IV, figura 2). Foi colhida uma amostra para citologia, em que foi possível observar sangue e uma população de neutrófilos não degenerados, macrófagos e escassos mastócitos com uma quantidade moderada de grânulos. Também foi observada eritrofagocitose.

A citologia foi compatível com efusão hemorrágica e a presença de mastócitos provavelmente estaria relacionada com a recente remoção do timoma. Foi colocado novamente o Pleuracan® para a drenagem torácica e ficou internada 8 dias (foi indicado que ficasse internada até que a drenagem fosse inferior a 80 mL/dia). Durante os 2 primeiros dias foi sujeita a fluidoterapia com NaCl 0,9%® (2 mL/kg/h), antibioterapia com cefazolina (22 mg/kg IV TID). Nos dias seguintes, mantendo-se a mesma terapêutica, começaram a ser administrados furosemida (2 mg/kg IV BID) e meloxicam (0,2 mg/kg SC SID, no primeiro dia e 0,1 mg/Kg SC SID, no segundo dia), tendo-se interrompido o meloxicam ao quarto dia de internamento. A restante terapêutica manteve-se até ao fim do período de internamento. A drenagem pleural foi realizada de 2 em 2 horas no primeiro dia de internamento, tendo sido drenados 1630 mL, e de 4 em 4 horas nos dias seguintes, tendo-se drenado 107 mL no segundo dia, 210 mL no terceiro dia, 225 mL no quarto dia, 198 mL no quinto dia, 105 mL no sexto dia, 70 mL no sétimo dia, e 10 mL no oitavo dia. Teve alta após 8 dias, uma vez que já drenava menos de 80 mL por dia, tendo sido removido o Pleuracan® e foi-lhe receitado Amoxicilina + Ácido clavulânico (25 mg/kg PO BID) durante 8 dias.

Prognóstico: Bom

Discussão: O timoma é o segundo tumor mais comum do mediastino cranial, logo após o linfoma mediastínico. Apesar disto, é pouco comum tanto em cães como em gatos. Não foram relatados fatores de risco nem predisposições raciais ou sexuais para esta neoplasia. Pode ocorrer em qualquer idade, mas parece ter maior incidência em animais adultos a idosos (média de 9 anos de idade nos cães). A sua etiologia é desconhecida^{2,3,4}. O timoma tem origem nas células epiteliais tímicas e divide-se em diferentes tipos histológicos: epitelial diferenciado, rico em linfócitos e de células claras. Tem um crescimento lento e expansivo e raramente metastiza. Devido à sua proximidade com o coração, vasos e nervos, pode muitas vezes ser difícil de extirpar. Por este motivo, nos timomas, contrariamente ao que ocorre em outras neoplasias, os termos maligno e benigno são utilizados com base em critérios clínicos de invasão e de possibilidade de extirpação, em vez de nas características histológicas de malignidade. Deste modo, os timomas podem classificar-se como não invasivos (benignos) ou invasivos (malignos). Foi demonstrado que há uma correlação positiva entre a infiltração linfocitária dos timomas e a sobrevivência. Os diagnósticos diferenciais devem incluir linfoma mediastínico, sarcomas raros e tumor ectópico da tiroide^{2,3,4}. Os sinais clínicos incluem letargia, tosse, taquipneia e dispneia, normalmente relacionados com a deslocação de órgãos pela massa mediastínica. Menos frequentemente também pode correr síndrome da veia cava cranial, levando a edema da cabeça, pescoço e membros torácicos. As síndromes paraneoplásicas são comuns e podem ocorrer em cerca de 67% dos cães com timoma, sendo observadas na apresentação à consulta, mais tardiamente na progressão da doença, ou após a remoção cirúrgica da neoplasia. Entre estas síndromes estão a miastenia gravis, a hipercalcémia, a anemia, a linfocitose de células T, a

dermatite exfoliativa, o eritema multiforme e a polimiosite. A miastenia gravis pode ocorrer em até 40% dos cães com timoma e, concorrentemente, também podem ocorrer megaesófago e pneumonia por aspiração^{2,3,4}. Na auscultação cardiorrespiratória no mediastino cranial, os sons pulmonares podem estar diminuídos ou ausentes devido a efusão pleural ou por deslocamento pulmonar pela massa. O coração também pode estar deslocado e os sons cardíacos podem ser ouvidos mais dorsalmente e/ ou caudalmente⁴. No exame físico da Cookie não se identificou nenhum destes sinais clínicos. O hemograma é geralmente normal, mas pode ocorrer anemia, linfocitose e trombocitopenia imunomediada⁴. No caso da Cookie nenhum destes parâmetros da analítica sanguínea estava alterado, no entanto verificou-se neutrofilia acompanhada de aumento ligeiro do número de neutrófilos em banda, sem sinais de toxicidade, que foi associado a inflamação aguda, possivelmente devido à presença do tumor e/ou à possível alteração ao nível das articulações coxo-femorais, e um aumento da fosfatase alcalina possivelmente pela microhepatia, verificada na ecografia abdominal. A microhepatia poderia dever-se a shunt-portossistémico, no entanto, o teste de estimulação dos ácidos biliares estava normal, pelo que a microhepatia foi considerada idiopática. Nestes animais, as radiografias torácicas podem revelar a massa no mediastino cranial, efusão pleural, e deslocamento cardíaco, dilatação do esófago por megaesófago secundário a miastenia gravis e, conseqüentemente, um padrão pulmonar alveolar ou intersticial aumentado, sugestivo de pneumonia por aspiração^{3,4}. Na radiografia torácica da Cookie observou-se a presença de uma massa no mediastino cranial que deslocava caudalmente o coração. Quando há suspeita de miastenia gravis (observação de fraqueza e fadiga muscular) deve ser realizado o doseamento sérico de anticorpos contra os recetores da acetilcolina. Também poderá ser realizado o teste do Tensilon® (cloreto de edrofônio), considerado positivo quando o animal apresenta uma melhoria marcada da força muscular por um curto período de tempo⁴. No caso da Cookie, a fraqueza e os tremores musculares eram sinais clínicos que poderiam estar relacionados com miastenia gravis, excluída pela melhoria substancial após a administração de metadona. Em animais com efusão pleural, a sua avaliação citológica revela um transudado modificado com numerosos linfócitos maduros pequenos ou com uma população mista de linfócitos. A ecografia transtorácica pode ser utilizada para fazer um diagnóstico presuntivo de massas torácicas e também para realizar citologia aspirativa ecoguiada. A TC tem várias vantagens, incluindo permitir a realização de citologia aspirativa durante o procedimento, estimar o tamanho e volume da massa, identificar estruturas nas suas proximidades e avaliar se ocorreu invasão, bem como auxiliar a calcular a possibilidade de extirpação ou planejar a radioterapia^{3,4}. Na TC torácica da Cookie visualizou-se uma massa de grandes dimensões no mediastino cranial, que ocupava a sua totalidade, estendendo-se desde o esterno até à região dorsal do mediastino comprimindo, sem invadir a veia cava cranial. Na região caudal a massa estava contígua ao coração, mas não o invadia nem tinha origem no

mesmo (ver anexo IV, figuras 3 e 4). O diagnóstico citológico de timoma é realizado por observação de células epiteliais neoplásicas intercaladas com um grande número de pequenos linfócitos maduros e ocasionais mastócitos bem diferenciados. Também podem estar presentes macrófagos. O diagnóstico citológico pode tornar-se complicado, visto que tanto o timoma como o linfoma podem ser compostos maioritariamente por pequenos linfócitos. A presença de uma população homogênea de um tipo de linfócitos e ausência de outros tipos celulares, é indicativa de linfoma, enquanto uma população celular mista, mesmo na ausência de células epiteliais, é sugestiva de timoma^{3,4}. A amostra citológica da Cookie tinha baixa celularidade e hemodiluição. Observaram-se linfócitos maduros e mastócitos. Como a amostra apresentava baixa celularidade e não se observaram células epiteliais, não foi possível concluir se se tratava de um timoma ou de um linfoma tímico, embora a presença de mastócitos fosse sugestiva de timoma (ver anexo IV, figuras 5 e 6). Na histopatologia, para distinguir timoma de linfoma tímico devem ser examinadas várias secções de forma a procurar células epiteliais e corpúsculos de Hassall, que fazem parte dos tecidos do timo e estão presentes nos timomas. A deteção por imunohistoquímica de cito-queratina melhora a avaliação morfológica das células epiteliais tumorais, que expressam a molécula. De acordo com a histopatologia, o timoma da Cookie foi excisado na totalidade e revelou ser predominantemente do tipo linfocítico (ver anexo IV, figura 7). Estão descritas várias modalidades de tratamento do timoma, incluindo a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e tratamentos multimodais⁴. A cirurgia é a mais utilizada e a extirpação completa, nem sempre possível, do tumor é um importante fator de prognóstico. A cirurgia está associada a um tempo mediano de sobrevivência de 2 a 3 anos em cerca de 50% dos casos, com uma taxa de recorrência de 20%, no entanto, uma segunda cirurgia está associada a um bom prognóstico^{1,3}. Como o timoma da Cookie era não invasivo, a sua excisão foi relativamente simples. A radioterapia pode ser utilizada como tratamento neoadjuvante, adjuvante ou único. É utilizada em contexto neoadjuvante quando o tumor apresenta um grande volume ou é invasivo, facilitando a manipulação cirúrgica após redução do volume tumoral e/ou melhoria do estado geral do paciente. Quando não é possível a excisão cirúrgica total, a radioterapia é utilizada como tratamento adjuvante. Nos casos em que os tutores não querem realizar cirurgia ou em que a neoplasia é considerada não extirpável, a radioterapia é utilizada como monoterapia^{1,2}. Cerca de 2 semanas após o início da radioterapia, ocorre uma diminuição rápida das células tumorais linfáticas ou epiteliais, com redução do volume tumoral em 40% a 78%. Como o campo de tratamento se localiza no tórax, os órgãos torácicos ficam em risco, visto que grandes volumes de radiação podem levar a efeitos secundários significativos com potencial impacto na sobrevivência do animal. O plano de tratamento pode ser adaptado ao longo das sessões, tendo em conta a rápida diminuição do volume tumoral, permitindo diminuir a dose de radiação aos órgãos em risco¹. Os protocolos hipofracionados tendem a aumentar o risco de

efeitos tardios devido à maior dose por fração comparativamente aos protocolos hiperfracionados que, utilizando uma menor dose por fração, são melhor tolerados pelos tecidos e permitem uma homogeneidade de dose no tumor, o que pode melhorar os resultados clínicos. Contudo, como o timoma está frequentemente associado a sinais clínicos respiratórios e a mistenia gravis paraneoplásica, é possível que um protocolo hipofracionado seja mais adequado, já que requer menos episódios anestésicos. Num estudo em que a radioterapia foi utilizada como terapia única com um protocolo hipofracionado, foi sugerido que é possível obter controlo tumoral local e que devem ser realizados mais estudos para avaliar a possibilidade de a radioterapia ser uma alternativa à cirurgia². Os efeitos da quimioterapia ainda não foram bem avaliados em medicina veterinária, pelo que é raramente utilizada, mas há relatos de longos tempos de remissão. A prednisona e a doxorrubicina são os agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do timoma. A quimioterapia pode ser utilizada como tratamento primário ou neoadjuvante e está associada a remissão parcial e a diminuição do tamanho do tumor. No entanto, pensa-se que esta redução se deva à redução de linfócitos não neoplásicos em vez da redução das células tímicas neoplásicas^{3,4}. Os timomas possíveis de extirpar completamente e em que o animal não apresenta megaesófago nem pneumonia por aspiração têm bom prognóstico. A invasão vascular está negativamente correlacionada com o prognóstico, enquanto a quantidade de infiltrado linfocítico está correlacionada positivamente com o prognóstico. A idade do animal, o grau de invasão do tumor, e o índice mitótico não têm efeito no prognóstico^{3,4}. De acordo com a histopatologia o timoma da Cookie foi aparentemente excisado na totalidade e era predominantemente linfocítico, assim, e visto que a Cookie não apresentava megaesófago nem pneumonia por aspiração, o prognóstico é considerado bom e, em princípio, a cirurgia é suficiente para a cura do animal.

1. Bley CR, Meier V, Schneider U (2018) "Dosimetric benefit of adaptive radiotherapy in the neoadjuvant management of canine and feline thymoma - An exploratory case series" *Veterinary and Comparative Oncology* 2018;1-6

2. Goto S, Murakami M, Kawabe M, Iwasaki R, Heishima K, Sakai H, Mori T (2017) "Hypofractionated radiation therapy in the treatment of canine thymoma: Retrospective study of eight cases" *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2017; 1-8

3. Klopfleisch R (2016) "Canine Thymomas" *in* Klopfleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 282-284

4. Souza CHM (2013) "Thymoma" *in* Withrow SJ, Vail DM, Page RL (Eds.) **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5ª Ed., Elsevier Health Sciences, pp.688-691.

CASO CLÍNICO Nº 5 – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Identificação do animal: Piska, gata Europeu Comum esterilizada com 13 anos e 4,25 kg.

Motivo da consulta: Lesão nasal

Anamnese e histórica clínica: A Piska vivia em Canidelo e tinha acesso ao interior de casa e ao exterior público. Comia ração seca. Estava devidamente vacinada (Herpesvírus, Calicivírus e Parvovírus) e desparasitada interna e externamente. A tutora não excluiu o acesso a lixo, tóxicos e plantas. Não tinha passado médico e como passado cirúrgico apenas tinha realizado ovariectomia eletiva. A lesão no nariz tinha aparecido há 2 meses e desde então tinha vindo a aumentar de tamanho. A tutora relatou que a Piska tinha espirros esporádicos, aquando da ingestão de água ou comida.

Exame de estado geral: Atitude normal em estação, em decúbito e em movimento. Alerta, consciente do ambiente que a rodeava, com resposta adequada a estímulos e com temperamento equilibrado. Condição corporal moderadamente obesa (6/9). Eupneica (40 rpm), com movimentos respiratórios de profundidade normal, regulares, costoabdominais, sem utilização dos músculos auxiliares da respiração e com relação inspiração:expiração de 1:1,3. Pulso femoral forte, bilateral, rítmico, simétrico e sincrónico, com frequência de 160 ppm. Temperatura retal de 37,5°C, com tónus e reflexo anais adequados. Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC inferior a 2 segundos. Grau de desidratação inferior a 5% e apresentava gânglios linfáticos, palpação abdominal e auscultação cardiorrespiratória normais. Apresentava uma lesão em forma de placa ulcerada e com crostas, medindo cerca de 1x0,5 cm, que abrangia o plano nasal e narina direitos (ver anexo V, figura 1).

Lista de problemas: Lesão nasal

Diagnósticos diferenciais: Carcinoma de células escamosas (CCE); trauma.

Exames complementares: 1) Citologia - inconclusiva devido à amostra apresentar baixa celularidade, mas eram observadas alterações sugestivas de CCE; 2) Hemograma - sem alterações 3) Bioquímica sanguínea – urémia (66,6 mg/dL [25-55 mg/dL]); hiperproteinémia (Proteínas Totais: 7,6 g/dL [5,4-7,1 g/dL]); 4) TC (Tomografia computadorizada) – Lesão confinada ao plano nasal e narina direitos; sem evidência de metastização regional nem à distância.

Diagnóstico: Carcinoma de células escamosas

Tratamento e evolução: Após o diagnóstico de carcinoma de células escamosas, a Piska foi submetido a intervenção cirúrgica para a sua excisão. A cirurgia decorreu sem intercorrências. Ficou internada durante 3 dias, sujeita a fluidoterapia com NaCl[®] 0,9% (2 mL/kg/h), analgesia com buprenorfina (18 µg/kg IV TID), antibioterapia com cefazolina (22 mg/kg IV TID) e terapia anti-inflamatória com robenacoxib (2 mg/kg SC SID, no primeiro dia e 1 mg/kg SC SID, no segundo dia). Aquando da alta foi-lhe receitado cefradina suspensão oral (20 mg/kg PO BID)

durante 8 dias e robenacoxib (2 mg/kg PO SID) durante 4 dias, e aconselhada a limpeza da sutura com soro fisiológico e a colocação de vaselina sobre os pontos.

Acompanhamento: Na consulta de reavaliação, 5 dias depois, o exame físico da Piska não exibiu alterações. O local da sutura ainda apresentava bastantes crostas. Foi recomendado continuar a realizar a limpeza da sutura e colocar pomada de cloranfenicol duas vezes por dia até à consulta de reavaliação seguinte. Foi marcada nova consulta de reavaliação em 7 dias. Nessa consulta, o local da sutura apresentava-se completamente cicatrizado e foram retirados todos os pontos.

Prognóstico: Reservado

Discussão: O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna comum da pele dos gatos. É um tumor maligno no qual há diferenciação das células epiteliais da pele em células escamosas (queratinócitos)^{2,3}. Nesta espécie esta neoplasia normalmente divide-se em dois tipos: o CCE invasivo, induzido pela radiação ultravioleta, e o CCE *in situ*, possivelmente induzido pelo Papilomavírus felino³. Os CCE *in situ* são localmente invasivos, mas não invadem a membrana basal da epiderme^{2,3}. Pensa-se que estejam associados à infeção pelo Papilomavírus felino. A contribuição da exposição à radiação ultravioleta para a etiologia do CCE *in situ* também é discutida na literatura, no entanto, é pouco provável, uma vez que, contrariamente ao que ocorre no CCE invasivo, esta neoplasia ocorre frequentemente em regiões do corpo protegidas da radiação ultravioleta³. O CCE *in situ* ocorre em gatos com mais de 10 anos e não tem predisposição sexual, racial, ou de cor do pelo. Pode apresentar-se sob a forma de erosões da epiderme, proliferações, ou de placa com crostas, com vários centímetros de diâmetro^{2,3}. A maioria das vezes estas lesões são múltiplas, sendo as lesões únicas raras. Quando as lesões são múltiplas a patologia também é conhecida por carcinoma Bowenoide *in situ* ou CCE multicêntrico induzido por papilomavírus^{2,6}. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo do animal. Normalmente não há invasão nem metastização visto tratar-se de um carcinoma *in situ*, no entanto, se não for tratado pode progredir para CCE invasivo. Os animais que já tenham tido CCE *in situ* estão em risco de o desenvolver novamente no futuro^{2,3}. A infeção pelo Papilomavírus também pode ter relevância na etiologia do CCE invasivo³. A utilização de imunohistoquímica e de PCR, permite subdividir os CCE invasivos em papiloma vírus positivos e negativos. Há evidências de que 80% dos CCE nas regiões do corpo não expostas à radiação ultravioleta são causados pela infeção com papilomavírus. A radiação ultravioleta é um cofator reconhecido em cancros cutâneos induzidos pelo papilomavírus em humanos. É provável que o mesmo seja verdade para os gatos, e há evidências de que o papilomavírus pode ser a causa primária ou um cofator no desenvolvimento de um quarto a um terço de todos os CCE invasivos felinos⁵. O CCE invasivo normalmente desenvolve-se em animais com mais de 10 anos, em regiões da cabeça de pelagem clara que estão expostas à radiação ultravioleta^{2,3,6}. O pelo é uma barreira à radiação

ultravioleta, por isso o CCE aparece em regiões com menos pelo e não pigmentadas, tais como os pavilhões auriculares, o plano nasal, as pálpebras e as têmporas⁶. Os pavilhões auriculares de pelagem branca são normalmente os mais afetados, seguidos do plano nasal e das pálpebras. Não tem predisposição racial ou sexual.^{2,3} A dermatite actínica crônica normalmente é um estágio prévio do CCE invasivo, sendo tipicamente acompanhada de elastose solar e de fibrose da pele^{2,3}. O CCE costuma apresentar-se como uma lesão em forma de placa eritematosa, ulcerada e coberta de crostas, podendo ser confundido com a dermatite ulcerativa crônica. Também pode ser papilar ou proeminente, mas é raro^{2,3}. Tal como o nome indica, o CCE tem um crescimento invasivo. As metástases são raras, mas quando estão presentes podem ser observadas nos gânglios linfáticos submandibulares e retrofaríngeos e nos pulmões^{2,3}. O tempo de sobrevivência dos gatos com CCE invasivo no pavilhão auricular é ligeiramente maior (aproximadamente 2,5 anos) do que dos gatos com CCE invasivo no plano nasal. Quando estão presentes lesões em ambas as regiões, o tempo mediano de sobrevivência é menor do que 2 anos³. A lesão da Piska localizava-se no plano nasal e narina direitos, local no qual a pelagem era branca. Apresentava-se sob a forma de uma placa ulcerada com crostas, medindo cerca de 1x0,5 cm (ver anexo V, figura 1). Existe um sistema de estadiamento da Organização mundial de Saúde (OMS) para o CCE invasivo cutâneo felino, que é de relevância prognóstica para o sucesso da terapêutica e para a sobrevivência³ (ver anexo V, tabela 1). A Piska encontrava-se no estágio T2. No diagnóstico citológico de CCE invasivo podem ser observadas anisocitose e anisocariose marcadas, pleomorfismo, e variação da razão núcleo-citoplasma. Pode verificar-se a presença de células com bordos angulares e citoplasma abundante e levemente basofílico típico de células maduras, mas que retiveram um núcleo grande, não-picnótico, típico de células epiteliais imaturas³. A avaliação citológica da lesão da Piska foi inconclusiva devido à amostra apresentar baixa celularidade. Observou-se uma população de neutrófilos degenerados e bactérias, compatível com inflamação purulenta séptica. Também se observaram algumas células epiteliais com bordos angulares e citoplasma abundante basofílico típico de células epiteliais maduras. Algumas células apresentavam um núcleo grande, típico de células epiteliais imaturas. Esta maturação assíncrona de núcleo/ citoplasma é sugestiva de CCE. (ver anexo V, figura 2) Histologicamente, o CCE invasivo é constituído por grupos e cordões invasivos de células epiteliais moderadamente a pouco diferenciadas. A queratinização e pérolas de queratina ajudam a diferenciar esta neoplasia de outros tumores de células epiteliais. De acordo com a histopatologia da Piska a lesão estava presente nas margens profundas do fragmento e confirmou-se o diagnóstico de CCE. (ver anexo V, figura 3) Um estadiamento completo deve incluir citologia aspirativa dos gânglios linfáticos regionais e radiografias de tórax⁶. No caso da Piska foram realizadas análises sanguíneas pré-anestésicas para realização da TC e cirurgia. Foi realizada TC contrastada para avaliar a extensão da lesão e assim planear as margens

cirúrgicas e para avaliar se estavam presentes metástases ao nível dos gânglios linfáticos submandibulares e/ ou retrofaríngeos, bem como a nível pulmonar. De acordo com a bioquímica sérica a Piska apresentava urémia e hiperproteinémia. Estes valores poderiam dever-se a desidratação ligeira, mas a urémia também se poderia dever a falha na excreção renal ou na regulação de fluídos, eletrólitos e equilíbrio ácido-base, ou desregulação na produção e degradação de hormonas e outras substâncias como eritropoietina ou 1,25-hidroxicolecalciferol. Apesar de a albumina se encontrar no intervalo de referência, encontrava-se no limite superior, podendo contribuir para a hiperproteinémia. Segundo a TC, a lesão estava confinada ao plano nasal direito, afetando apenas a narina do mesmo lado. Não havia invasão em profundidade nem lesão osteolítica associada. (ver anexo V, figuras 4 e 5) Os gânglios linfáticos apresentavam-se aumentados de tamanho, mas mantinham o mesmo formato e contornos, tendo sido associado este aumento de tamanho a linfadenomegália reativa. A nível pulmonar não foi detetada qualquer evidência de metástases. A cirurgia é o tratamento de eleição para o CCE invasivo. A excisão do plano nasal e de partes da pálpebra pode ser mais complicada do que a do pavilhão auricular, mas é possível e tem um bom prognóstico se forem conseguidas margens limpas. A cirurgia está associada a um bom prognóstico quando são conseguidas margens limpas de, pelo menos, 1 centímetro^{2,3}. A radioterapia é normalmente utilizada no tratamento do CCE no plano nasal. O CCE *in situ* tratado com radioterapia tem um bom prognóstico para a remissão completa, enquanto que o CCE invasivo tem um prognóstico reservado para a remissão^{2,3}. No entanto, ainda existem poucos artigos sobre a utilização da radioterapia nesta neoplasia, sendo que há resultados controversos e uma grande variação em termos de impacto clínico e de prognóstico⁴. Existe um estudo sobre a utilização de braquiterapia com alta taxa de dose, que aponta esta terapia como promissora no tratamento do CCE no plano nasal como alternativa à cirurgia. A braquiterapia consiste na irradiação do tumor a curta distância. Pode ser realizada de duas formas que se baseiam na taxa de dose: taxa de dose pulsada ou alta taxa de dose (HDR). A HDR tem sido utilizada para tratar CCE cujas lesões são superficiais. Tem como vantagens ser uma modalidade de tratamento rápida, cujos tratamentos podem estar completos em menos de uma semana e o tratamento ter pouco efeito sobre os tecidos normais em volta do tumor⁴. A plesioterapia com Estrôncio 90 (Sr90) também tem sido usada para tratar CCE em fase inicial (Tis, T1 e T2) no plano nasal de gatos, não sendo considerada eficaz no tratamento de estádios mais avançados (T3 e T4). Atualmente existem dois protocolos de radiação, o fracionado e o de dose única. De acordo com um estudo de Berlato *et al.* o Sr90 é seguro e eficaz no tratamento de CCE no plano nasal e a utilização de 5-Sr90 esteve associada a um maior intervalo livre de doença do que a utilização de 1-Sr¹. A ciclo-oxigenase 2 (COX-2) pode ser identificada por imunohistoquímica nos CCE, mas o seu papel ainda necessita de ser melhor explicado. Está sobreexpressa nos CCE humanos induzidos pela luz solar e a queratose actínica humana é

tratada com inibidores da COX-2. Deste modo, pensa-se que os inibidores da COX-2 podem ter um papel importante no controlo da inflamação e dor nestas lesões, mas ainda são necessários mais estudos⁶. A criocirurgia também é uma opção para o tratamento de CCE superficiais (estádios T1 e T2)⁶. A terapia fotodinâmica é uma opção para o tratamento do CCE no plano nasal e nas pálpebras. Inicialmente há uma remissão completa, mas em 50% dos casos ocorre recorrência no primeiro ano após o tratamento³. Existem poucos estudos sobre a eficácia da quimioterapia no tratamento do CCE, sendo que não foram encontrados benefícios significativos na utilização de ciclofosfamida, doxorubicina, mitoxantrona ou actinomicina. Por outro lado, o tratamento local com cisplatina e 5-fluorouracilo pode ser eficaz. A injeção intralesional de carboplatino também demonstrou ter uma atividade significativa, com uma taxa de resposta completa de 73%^{2,3}. A eletroquimioterapia com injeção intralesional de bleomicina também parece ser eficaz. Num estudo, 7 em 9 gatos tiveram resposta positiva a este tratamento⁶. De forma a prevenir o desenvolvimento de CCE, deve-se evitar que gatos que estejam em risco de desenvolver esta neoplasia evitem a exposição solar nas horas em que a radiação é mais forte e deve ser colocado protetor solar nas regiões mais propensas ao aparecimento de CCE⁶. Como a lesão da Piska não foi excisada na totalidade e a tutora não quis que a Piska fosse submetida a nova cirurgia, o prognóstico é reservado, no entanto, ia ser proposto à tutora o tratamento com eletroquimioterapia.

-
1. Berlato D, Murphy S, Laberke S, Verganti S (2018) "Response, disease-free interval and overall survival of cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with a fractionated vs a single-dose protocol of strontium plesiotherapy" *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1-8
 2. Hauck, ML (2013) "Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues" *in* Withrow SJ, Vail DM, Page RL (Eds.) **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5ª Ed., Elsevier Health Sciences, pp. 305-320
 3. Klopffleisch R (2016) "Skin Tumors" *in* Klopffleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97
 4. Lino M, Lanore D, Lajoinie M, Jimenez A, Crouzet F, Queiroga FL (2019) "Prognostic factors for cats with squamous cell carcinoma of the nasal planum following high-dose rate brachytherapy" *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1-8
 5. MundayJS, Sharp CR, Beatty JA (2018) "Update on the significance of papillomavirus infections in cats" *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1-10
 6. Murphy S (2013) "Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the cat: Current understanding and treatment approaches" *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15, 401-407

Anexos

Anexo I – Fibrossarcoma associado ao local da injeção



Figura 1 – Massa interescapular. Imagem gentilmente cedida pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto

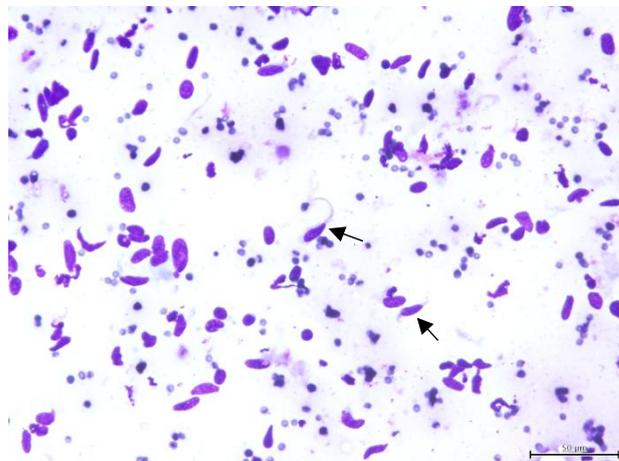


Figura 2 – Amostra citológica: Observa-se uma população de células mesenquimatosas de núcleos alongados e caudas citoplasmáticas (setas). Baixa a moderada anisocitose e anisocariose, núcleos de cromatina regular e nucléolos não proeminentes. (Diff-Quick, 400x) - Imagem gentilmente cedida pelo laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP

Sistema de gradação dos sarcomas de tecidos moles cutâneos e subcutâneos	
Grau de diferenciação	
1 - Sarcomas que se assemelham a tecido mesenquimatoso adulto normal (ex: lipossarcomas bem-diferenciados, fibrossarcomas bem-diferenciados, tumores bainha nervosa periférica)	
2 - Sarcomas nos quais o tipo histológico pode ser determinado, mas são pouco diferenciados	
3 - Sarcomas indiferenciados, sarcomas de tipo desconhecido	
Índice mitótico (mitoses por 10 hpf (x400))	
1 – 0-9 mitoses	
2 – 10-19 mitoses	
3 - >19 mitoses	
Percentagem de Necrose	
0 – Ausência de necrose	
1 - ≤50% de necrose	
2 - >50% de necrose	
Grau histológico (Combinação do grau de diferenciação, índice mitótico e percentagem de necrose)	
I – ≤ 3	
II – 4-5	
III - ≥ 6	

Tabela 1 - Tabela do Sistema de gradação dos sarcomas de tecidos moles cutâneos e subcutâneos. Adaptada de Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE (2011) "Prognostic Factors for Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas in Dogs" *Veterinary Pathology* 48(1) 73-84

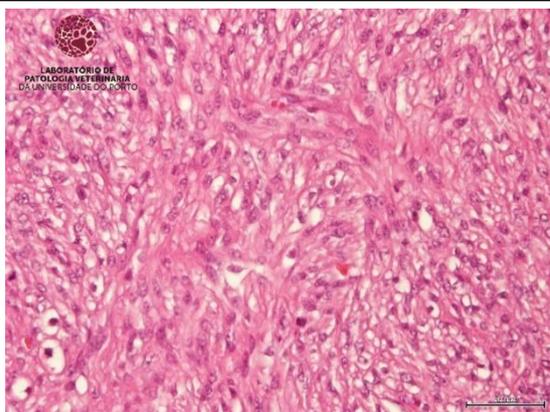


Figura 3 – Histopatologia: Observa-se uma população de células neoplásicas mesenquimatosas fusiformes que se dispõem em feixes multidirecionais e densos. Presença de focos intralesionais de necrose. As células apresentam núcleos grandes e alongados a ovóides e citoplasma intensamente acidófilo. Está presente um elevado pleomorfismo e são contadas até 9 figuras de mitose, algumas das quais atípicas, em dez campos de grande ampliação. (HE, 400x). - Imagem gentilmente cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto



Figuras 4 (corte sagital) e 5 (corte transversal) — Imagens de TC. Algoritmo para tecidos moles. Observa-se massa subcutânea com captação heterogênea de contraste, com regiões hipodensas sem captação de contraste, sugestivas de necrose/edema. Tem limites indefinidos, com projeções tumorais que se estendem cranial, caudal e lateralmente. Profundamente toca, sem invadir, a musculatura epaxial da coluna estando contígua à apófise espinhosa de T6 e próxima das apófises espinhosas de T5 e T4, sem invasão óssea. – *Imagem gentilmente cedidas pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*

Sistema de estadiamento de sarcomas de tecidos moles (Liptak e Forrest 2012)

Estádio	Tamanho do tumor	Metástases nos gânglios linfáticos	Metástases à distância	Grau histológico
I	Qualquer T	N0	M0	I -II
II	T1a (<5 cm, superficial)	N0	N0	III
	T1b (<5cm, profundo)			
III	T2a (>5 cm, superficial)	N0	M0	III
	T2b (>5 cm, profundo)			
IV	Qualquer T Qualquer T	N1 Qualquer N	Qualquer M M1 (presença de metástases)	I-III

Tabela 2 - Tabela do Sistema de classificação de sarcomas de tecidos moles de Liptack e Forrest (2012). Adaptada de Klopfleisch R (2016) "Skin Tumors" in Klopfleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97

ANEXO II – MELANOMA MALIGNO



Figura 1 – Nódulo labial proximal à narina esquerda (circundado a amarelo).

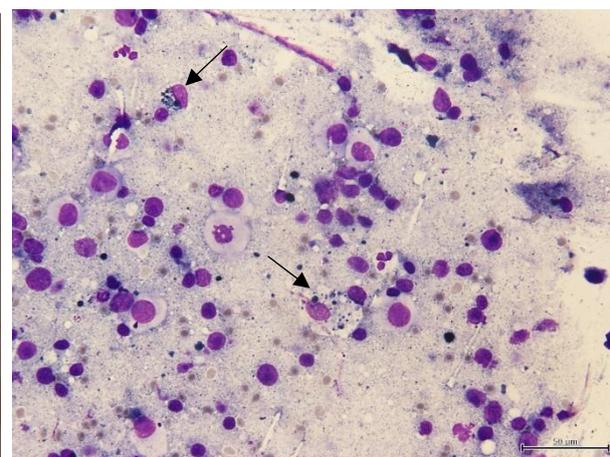


Figura 2 – Amostra citológica: Observa-se uma população de células redondas a alongadas. Estão presentes anisocitose e anisocariose e melanomacrófagos (seta). Observam-se grânulos de melanina em pano de fundo. (Diff-Quick, 400x) – *Imagem gentilmente cedida pelo laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP*

Estádios do Melanoma Maligno Oral (OMS)	
T (Tamanho do tumor)	T1 – Tumor ≤ 2 cm T2 – Tumor 2-4 cm T3 – Tumor ≥ 4 cm
N (Envolvimento dos gânglios linfáticos)	N0 – não há envolvimento dos gânglios linfáticos
	N1 – Evidência citológica ou histológica do envolvimento dos gânglios linfáticos
	N2 – Gânglios linfáticos fixos
M (Metástases à distância)	M0 – Não há evidência de metástases à distância
	M1 – Evidência de metástases à distância
Estádio I – T1N0M0	
Estádio II – T2N0M0	
Estádio III – T2N1M0 ou T3N0M0	
Estádio IV – Qualquer T, qualquer N e M1	

Tabela 1 – Tabela dos estádios do melanoma maligno oral segundo a OMS. Tabela adaptada de Bergman PJ, Kent MS, Farese JP (2013) "Melanoma" in Withrow SJ, Vail DM, Page RL (Eds.) **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5ª Ed., Elsevier Health Sciences, pp.321-334.

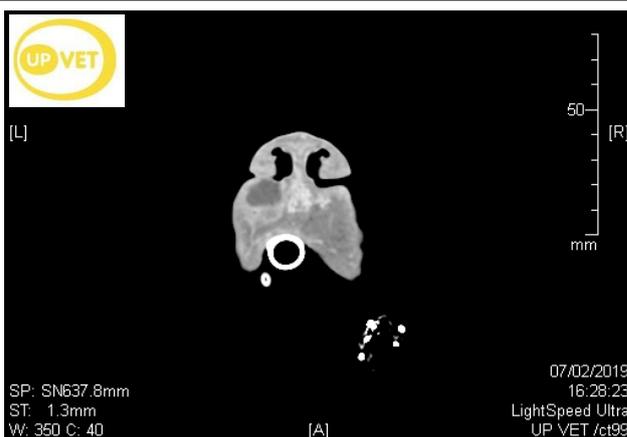


Figura 3 – Imagem de TC. Corte transversal. Algoritmo para tecidos moles. Observa-se uma lesão labial homogênea, sem captção de contraste. – Imagem gentilmente cedida pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto

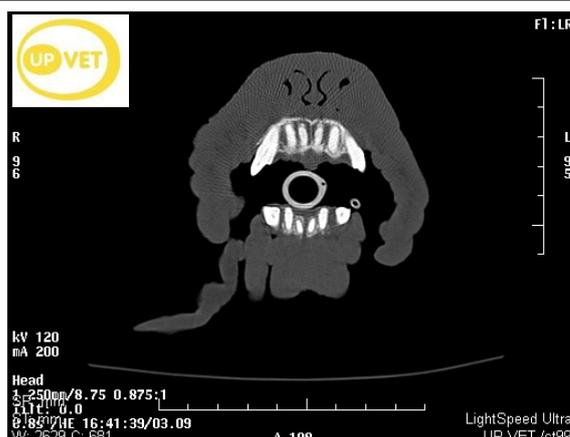


Figura 4 – Imagem de TC. Corte transversal. Algoritmo para osso. Pode observar-se que não há invasão óssea pela neoplasia. – Imagem gentilmente cedida pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto

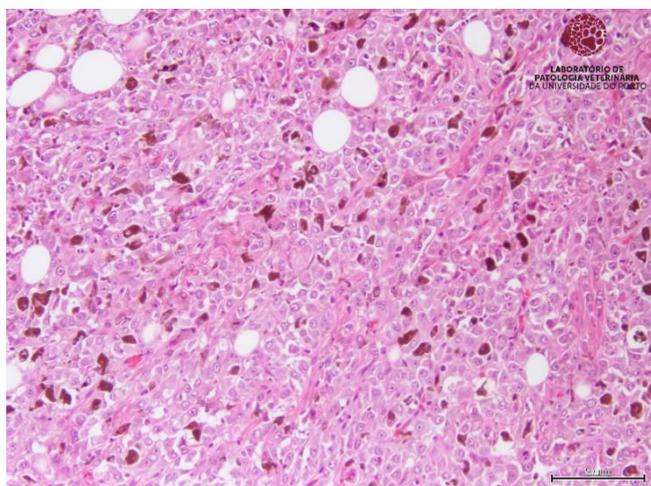


Figura 5 – Histopatologia: Observa-se uma população de células grandes arredondadas ou alongadas, com elevado pleomorfismo. Em algumas células é possível identificar grânulos castanhos intracitoplasmáticos compatíveis com melanina. São observadas 7-8 figuras de mitose por campo de grande ampliação. (HE, 400x) – Imagem gentilmente cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto

ANEXO III – MASTOCITOMA/MASTOCITOSE

Massa	Limites	Consistência	Forma	Sensibilidade	Mobilidade	Temperatura	Tamanho	Localização
MTD	Bem definidos	Mole	Oval	Indolor	Móvel	Semelhante à corporal	2x2x2 cm	Cutânea
MPE	Mal definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	2x1,2x0,2 cm	Cutânea
Tronco (1)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	2x1x0,1 cm	Cutânea
Tronco (2)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	0,8x0,6x0,2	Cutânea
Tronco (3)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	1x0,5x0,2	Cutânea
Tronco (4)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	3x1x0,1	Cutânea
Tronco (5)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	0,7x0,7x0,3	Cutânea
Tronco (6)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	Não foi medida	Cutânea
Tronco (7)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	Não foi medida	Cutânea
Tronco (8)	Bem definidos	Mole	Placa	Indolor	Fixa	Semelhante à corporal	Não foi medida	Cutânea

Tabela 1 – Caracterização das lesões da Lira.

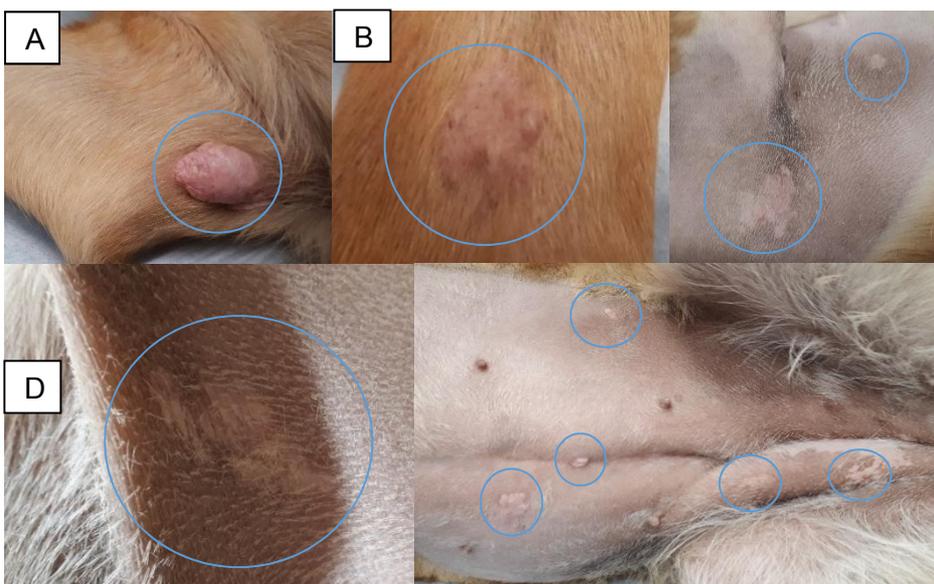


Figura 1 (A a E) – As 10 lesões cutâneas apresentadas pela Lira (circundadas a azul).

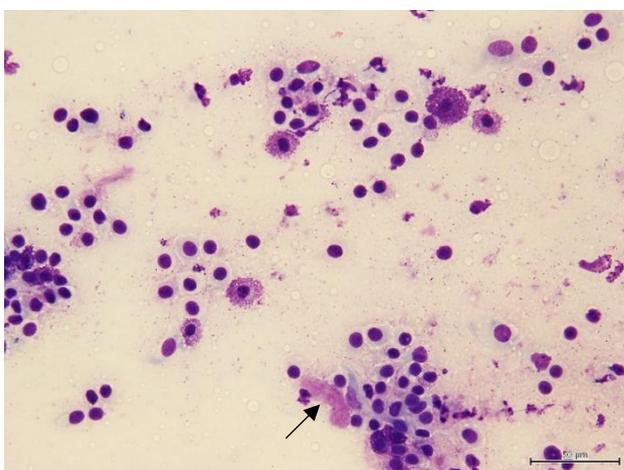


Figura 2 – Amostra citológica: Observa-se uma população de mastócitos, com baixa a moderada quantidade de grânulos e moderadas anisocitose e anisocariose. Também se observa colagenólise (seta). (Diff-Quick, 400x) - Imagem gentilmente cedida pelo laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP

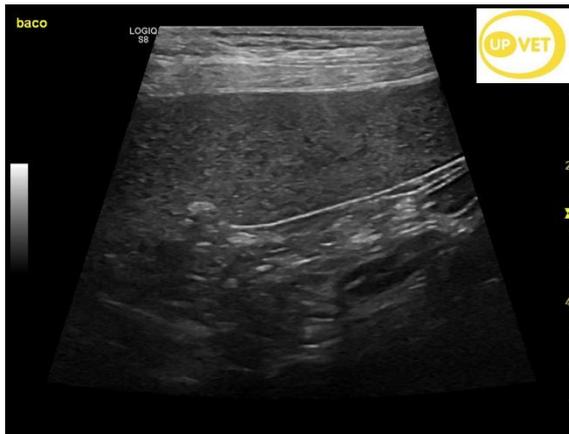


Figura 3 – Imagem da ecografia abdominal da Lira. Observa-se baço com parênquima ligeiramente heterogêneo. *Imagem gentilmente cedida pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*

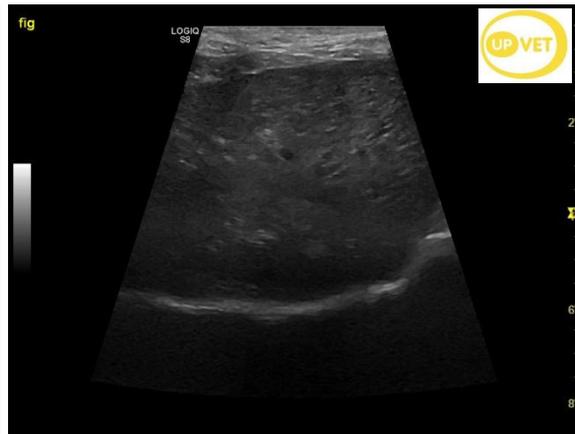


Figura 4 – Imagem da ecografia abdominal da Lira. Observa-se figado com parênquima ligeiramente heterogêneo. *Imagem gentilmente cedida pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*

Sistema de gradação de mastocitomas de Patnaik <i>et al.</i> (1984)		
Grau	Características histológicas	Taxa de sobrevivência após 48 meses
I	Células monomórficas; ausência de figuras de mitose: tumor localizado apenas na derme	83%
II	Algumas células pleomórficas; 0 a 2 figuras de mitose por campo de 400x; o tumor infiltra o tecido subcutâneo	44%
III	Células predominantemente pleomórficas; 3 a 6 figuras de mitose por campo de 400x; o tumor infiltra o tecido subcutâneo e tecidos mais profundos	6%

Tabela 2 – Sistema de gradação de mastocitomas de Patnaik *et al.* (1984). Tabela adaptada de Klopfleisch R (2016) “Skin Tumors” in Klopfleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97

Sistema de gradação de mastocitomas de Kiupel <i>et al.</i> (2011)		
Grau	Características histológicas	Tempo mediano até à recorrência/ tempo mediano de sobrevivência
Baixo grau	Nenhuma das características do MCT de alto grau	14 semanas / 23 meses
Alto grau	Por campo de 400x: >6 figuras de mitose ou >2 células multinucleadas ou >3 núcleos bizarros (10% das células neoplásicas varia pelo menos duas vezes).	3 semanas/ <4 meses

Tabela 3 – Sistema de gradação de mastocitomas de Kiupel *et al.* (2011). Tabela adaptada de Klopfleisch R (2016) “Skin Tumors” in Klopfleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97

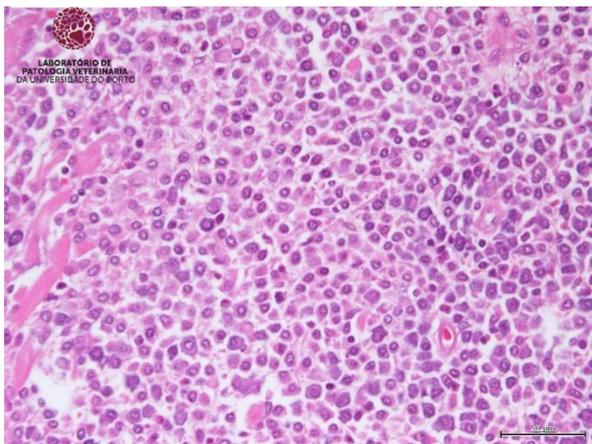


Figura 5 – Histopatologia: Observa-se uma população de mastócitos moderadamente diferenciados organizados em toalha entre o tecido conjuntivo e o infiltrado eosinofílico. Está presente um número variável de grânulos intracitoplasmáticos. O pleomorfismo celular é moderado. Identificam-se alguns mastócitos binucleados. São observadas 6 figuras de mitose em 10 campos de grande ampliação. (HE, 400x) - *Imagem gentilmente cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto*

ANEXO IV - TIMOMA

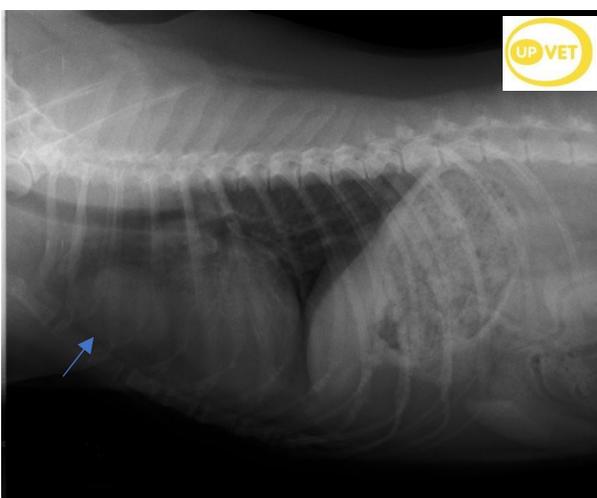


Figura 1 – Radiografia torácica da Cookie no dia da primeira consulta. Projeção latero-lateral em decúbito lateral direito. É possível observar uma massa mediastínica cranial ao coração, que o desloca caudalmente (seta). - *Imagem gentilmente cedidas pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*

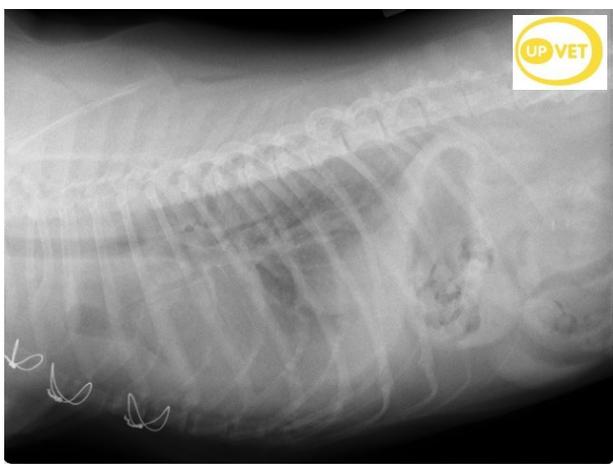
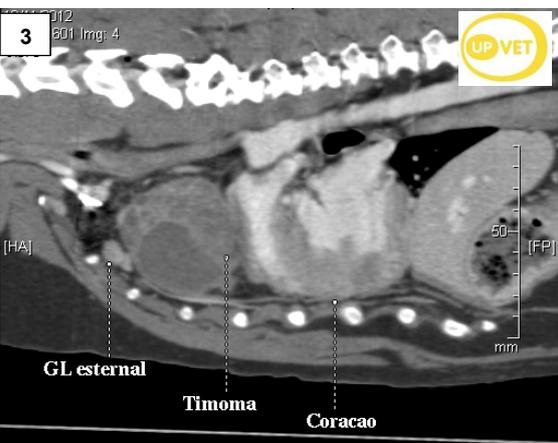
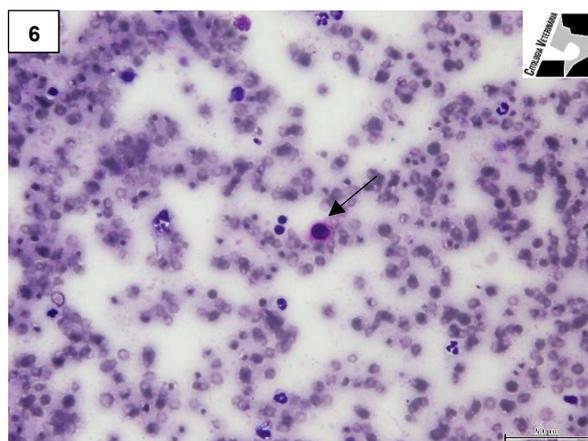
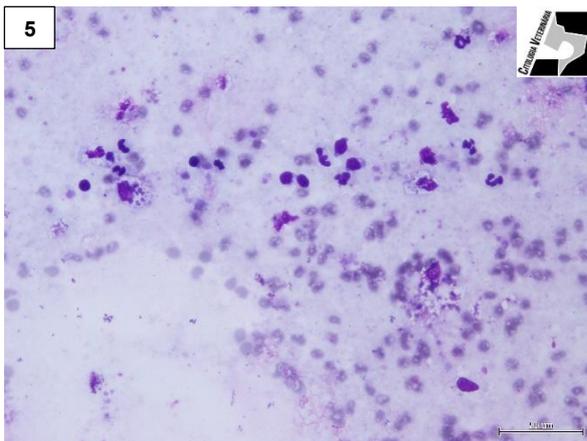


Figura 2 – Radiografia torácica da Cookie uma semana após a cirurgia. Projeção latero-lateral em decúbito lateral direito. É possível observar um aumento da radiopacidade pulmonar, quase impossibilitando a visualização da silhueta cardíaca. Radiografia compatível com efusão pleural. - *Imagem gentilmente cedida pelo UPvet – Hospital Veterinário da Universidade do Porto*



Figuras 3 (Corte sagital) e 4 (Corte transversal) – Imagem de TC. Algoritmo para tecidos moles. Observa-se uma massa mediastínica heterogénea, que ocupa todo o mediastino cranial, desde o esterno até à região dorsal do mediastino comprimindo, sem invadir, a veia cava cranial (seta). Na região caudal a massa estava contígua ao coração, mas não o invadia nem tinha origem cardíaca - *Imagem gentilmente cedida pelo UPVet – Hospital Veterinário da Universidade*



Figuras 5 e 6 – Citologia da lesão da Cookie. Amostra com baixa celularidade e hemodiluição. Observam-se linfócitos maduros e mastócitos (seta), sugestivos de timoma. (Diff-Quick, 400x) - *Imagem gentilmente cedida pelo laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP*

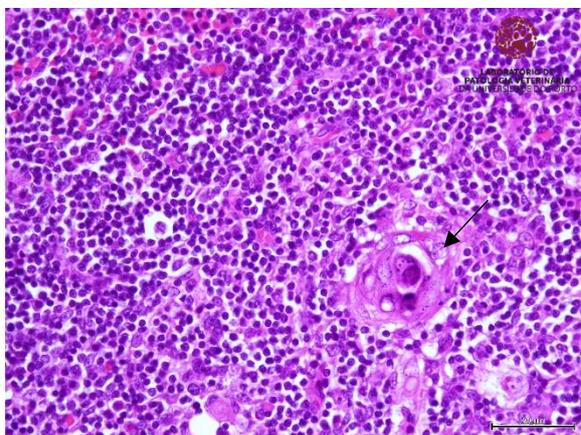


Figura 7 - Histopatologia da lesão da Cookie. Observarva-se alteração da estrutura tímica devido a lesão neoplásica nodular, constituída por duas populações de células: presença de raras células epiteliais de forma redonda a poligonal, com citoplasma abundantemente e marcadamente eosinofílico, dispostas em pequenos grupos concêntricos (corpúsculos de Hassall - seta) e predomínio de células linfocíticas, pequenas e redondas, dispostas em toalha, com escasso citoplasma e núcleo basofílico. (HE, 400x) - *Imagem gentilmente cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto*

ANEXO V – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS



Figura 1 – Lesão nasal da Piska. Úlcera com crostas no plano nasal e narina direitos, medindo cerca de 1x0,5 cm.

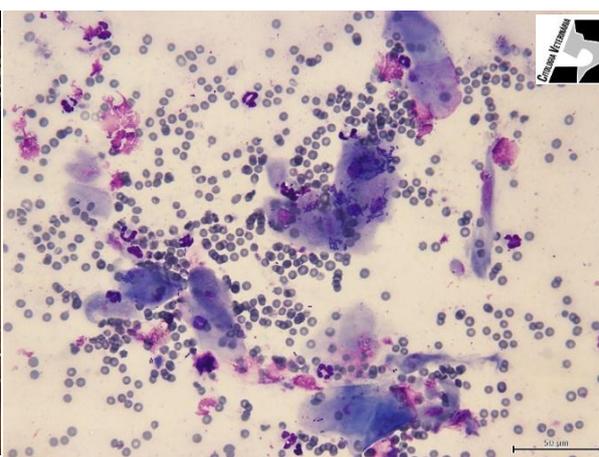


Figura 2 – Amostra citológica: Observa-se uma população de neutrófilos degenerados e bactérias, compatível com inflamação purulenta séptica. Também se observam células epiteliais com bordos angulares e citoplasma abundante basofílico típico de células maduras. Algumas células ainda apresentam um núcleo grande, típico de células epiteliais imaturas. Esta maturação assíncrona do núcleo/citoplasma é sugestiva de CCE. (Diff-Quick, 400x) - *Imagem gentilmente cedida pelo laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP*

Sistema de estadiamento para os Carcinomas de Células Escamosas cutâneos felinos (OMS)	
Estádio	Descrição
Tis	Carcinoma pré-invasivo (carcinoma <i>in situ</i>)
T1	Tumor com menos de 2 cm de diâmetro, superficial ou exofítico
T2	Tumor de 2 a 5 cm de diâmetro, ou com mínima invasão (independentemente do tamanho)
T3	Tumor com mais de 5 cm de diâmetro, ou com invasão do tecido subcutâneo (independentemente do tamanho)
T4	Tumor que invade outras estruturas, como fáscia, músculo, cartilagem ou osso.

Tabela 1 - Sistema de estadiamento para os Carcinomas de Células Escamosas cutâneos felinos da WHO. Adaptada de Klopffleisch R (2016) "Skin Tumors" in Klopffleisch R (Ed.) **Veterinary Oncology A Short Textbook**. 1st ed. Springer, pp. 60-97 e de Berlato D, Murphy S, Laberke S, Verganti S (2018) "Response, disease-free interval and overall survival of cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with a fractionated vs a single-dose protocol of strontium plesiotherapy" *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1-8

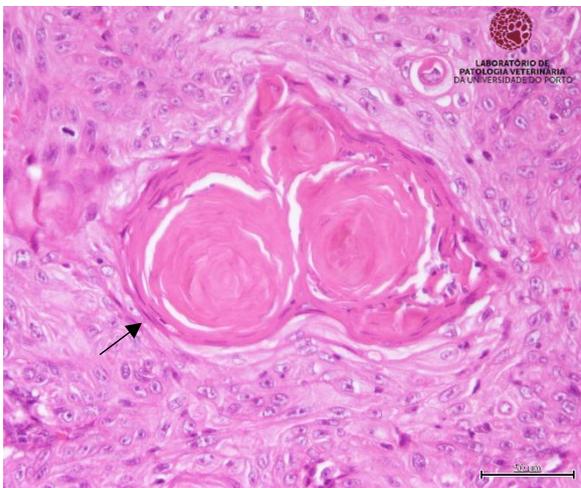


Figura 3 – Histopatologia: Observa-se uma população de células neoplásicas com origem na epiderme. Estas células organizam-se em trabéculas, ninhos e cordões por entre tecido conjuntivo. É observado um pleomorfismo elevado e um índice mitótico variável, contando-se até 3 a 4 figuras de mitose por campo de grande ampliação. Também se observam "pérolas de queratina" (seta). (HE, 400x). - Imagem gentilmente cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto

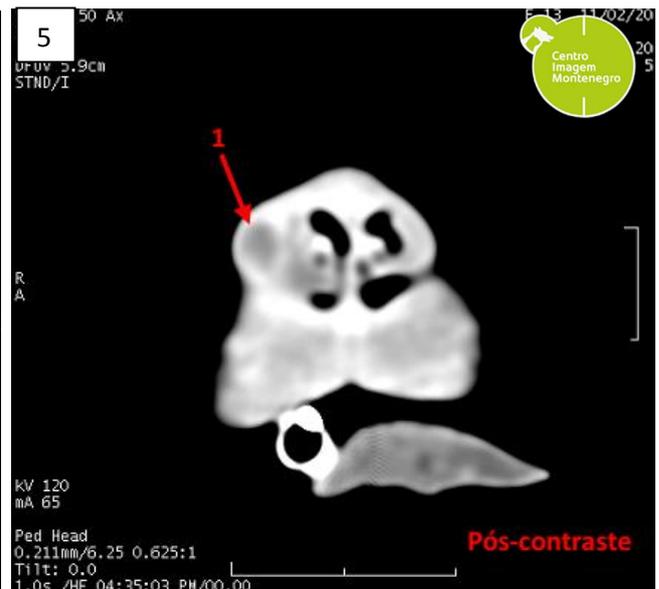


Figura 4 (Corte longitudinal, algoritmo para osso) e **figura 5** (Corte transversal, algoritmo para tecidos moles) – Imagem de TC. Observa-se lesão confinada ao plano nasal direito (seta), afetando apenas a narina do mesmo lado. Não está presente invasão em profundidade nem lesão osteolítica associada. – Imagem gentilmente cedida pelo Centro de Imagem Montenegro