

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CABEÇA EM GATO: CARACTERIZAÇÃO  
COM RECURSO A TOMOGRAFIA**

CARLOS CÉSAR CRUZ DOS SANTOS

ORIENTADORA:  
Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix Lourenço  
TUTOR:  
Doutor Joaquim José Garcia Pereira Henriques

2021



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CABEÇA EM GATO: CARACTERIZAÇÃO  
COM RECURSO A TOMOGRAFIA**

CARLOS CÉSAR CRUZ DOS SANTOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI:

PRESIDENTE:

Doutor José Henrique Duarte Correia

ORIENTADORA:

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix  
Lourenço

VOGAIS:

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia  
Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix  
Lourenço

TUTOR:

Doutor Joaquim José Garcia Pereira Henriques

2021

III

### Anexo 3 - DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

**Nome:** Carlos César Cruz dos Santos

**Título da Tese ou Dissertação:** Carcinoma de Células Escamosas da cabeça em gato: caracterização com recurso a tomografia.

**Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento:** Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**Área científica em que melhor se enquadra:**

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Clínica  | <input type="checkbox"/> Produção Animal e Segurança Alimentar |
| <input type="checkbox"/> Morfologia e Função | <input type="checkbox"/> Sanidade Animal                       |

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto:

1.  Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2.  Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de  6 meses,  12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 04 de março de 2021

Assinatura:







## RESUMO

### CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CABEÇA EM GATO: CARACTERIZAÇÃO COM RECURSO A TOMOGRAFIA

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) no gato é das neoplasias cutâneas malignas mais comuns nesta espécie. Com origem nos queratinócitos, o CCE afeta, essencialmente, gatos idosos entre os 9 e os 14 anos de idade, com maior predisposição em gatos com pelagem branca.

São fatores intrínsecos no aparecimento de CCE: a idade, a presença de dermatite crónica e a tonalidade clara da pele e/ou a presença de zonas sem revestimento piloso. Quanto a fatores extrínsecos, identificam-se: a infeção por Papiloma Vírus Felino (FPV) e a exposição a radiação Ultravioleta (UV). É um tumor maligno com comportamento de invasão local, podendo, no entanto, metastizar tardiamente. O prognóstico depende muito da precocidade de deteção e terapêutica efetuada.

A análise efetuada nesta dissertação tem como objetivo analisar e discutir diferentes parâmetros que estão identificados como fatores de risco CCE e verificar se a amostra analisada está de acordo com o referido na bibliografia. Deste modo, foi feito um estudo retrospectivo numa população de 34 gatos, diagnosticados com CCE no Hospital Veterinário de Berna (HVB), entre 2017 e 2019, onde foram descritas variáveis relativas ao indivíduo (idade, raça, sexo, cor da pelagem e comorbilidades já existentes e/ou detetadas no momento do diagnóstico de CCE); características relativas ao tumor (método de diagnóstico, quantificação de tumores primários e recidivas, localização, tamanho, comportamento metastático local, regional e à distância, estadiamento e tratamento efetuado); e fatores como resposta à terapêutica/remissão tumoral, adesão à terapêutica por parte do tutor, decisão de eutanásia ou interrupção do tratamento.

Verificou-se que a maioria das conclusões relativas à população em estudo se encontram de acordo com o referido na literatura. Apesar de ser uma neoplasia maligna, o CCE apresenta um bom prognóstico, quando detetado precocemente, com baixo índice de metastização e possibilidade de cura total, no qual a tomografia se apresenta como um método de diagnóstico fundamental a todo o processo oncológico.

**Palavras-chave:** Carcinoma de Células Escamosas; Neoplasia; Gato; Oncologia

## **ABSTRACT**

### **SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD IN CAT: CHARACTERIZATION BY TOMOGRAPHY**

Squamous cell carcinoma (SCC) in cats is one of the most common malignant skin neoplasms in this species. Originating from keratinocytes, SCC develops, especially, in old cats between 9 and 14 years of age, with a much higher predisposition in cats with white fur.

SCC is linked with intrinsic factors from the patient, such as age, the presence of chronic dermatitis, the light tone of the skin and/or the presence of areas without a hairy coat. In addition, there are extrinsic factors such as infection by Feline Papilloma Virus (FPV) and/or Ultra Violet (UV) radiation. It is a malignant tumor with local invasion behavior, which may metastasize later. The prognosis depends mainly on early detection and the therapy performed.

The analysis carried out in this dissertation aims to focus on different parameters that are studied as risk factors in the SSC and to verify if the our sample follows the traits referred in the bibliography. Thus, an retrospective study was made in a population of 34 cats, diagnosed with SCC in Hospital Veterinário de Berna, from 2017 to 2019, where variables related to the individual were described (age, breed, sex, coat color and comorbidities already existing and/or detected at the time of the diagnosis of SCC); characteristics related to the tumor (diagnostic method, quantification of primary tumors and recurrences, location, size, local, regional and distance metastatic behavior, staging and treatment performed). Factors such as response to therapy/tumor remission, compliance by the owner, decision to euthanize or discontinue treatment was also analysed and it was found that most conclusions regarding the population are in line with what has been studied in the literature.

Despite of being a malignant neoplasm, the SCC has a good prognosis, when detected early, with a low rate of metastasis and the possibility of total cure. Tomography represents the key diagnosis method for the oncologic process.

**Keywords:** Squamous Cell Carcinoma; Neoplasm; Cat; Oncology

## ÍNDICE

RESUMO .....	vii
ABSTRACT .....	viii
ÍNDICE DE TABELAS .....	xii
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xv
CAPÍTULO 1: DESCRIÇÃO DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR..... 1	
Estágio curricular .....	1
1.1. O Hospital e a equipa .....	1
1.2. Atividades desenvolvidas .....	1
CAPÍTULO 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 4	
2.1. Generalidades: neoplasias cutâneas em gatos .....	4
2.2. Carcinoma de Células Escamosas .....	6
2.2.1. Epidemiologia e fatores de risco .....	6
2.2.2. Classificação tumoral .....	7
2.2.2.1. Carcinoma Espinocelular Multicêntrico <i>In Situ</i> .....	7
2.2.2.2. Carcinoma Espinocelular .....	7
2.2.2. Fisiopatologia tumoral .....	8
2.3. Diagnóstico .....	9
2.3.1. Diagnóstico citológico.....	10
2.3.2. Diagnóstico histopatológico.....	10
2.3.2.1. Biópsia.....	10
2.3.2.2. Histopatologia.....	11
2.3.2.3. Imunohistoquímica (IHC).....	11
2.3.3. Diagnóstico imagiológico.....	12
2.3.3.1. Radiografia .....	12
2.3.3.2. Ecografia .....	13
2.3.3.3. Tomografia Computorizada.....	13
2.3.3.4. Ressonância Magnética .....	14
2.3.3.5. Outros meios de diagnóstico .....	15

2.4. Estadiamento tumoral .....	15
2.4.1. Tamanho do tumor primário (T) .....	16
2.4.2. Linfonodos (N).....	16
2.4.3. Metástases Distantes (M).....	17
2.5. Tratamento .....	17
2.5.1. Cirurgia.....	17
2.5.2. Criocirurgia .....	18
2.5.3. Radioterapia .....	18
2.5.4. Quimioterapia .....	20
2.5.5. Eletroquimioterapia .....	21
2.5.6. Terapêutica Fotodinâmica .....	22
2.5.7. Outras modalidades terapêuticas.....	22
2.6. Prognóstico .....	23
CAPÍTULO 3: ESTUDO RETROSPETIVO .....	25
3.1. Objetivos do estudo .....	25
3.2. Materiais e métodos .....	25
3.2.1. Critérios de inclusão e exclusão.....	25
3.2.2. Seleção da amostra e recolha de dados.....	25
3.2.3. Caracterização da amostra .....	27
3.2.3. Gestão e tratamento estatístico dos dados.....	28
3.3. Resultados .....	28
3.3.1. Caracterização da amostra .....	28
3.3.1.1. Parâmetros do indivíduo: ano de proveniência da TC, estatuto reprodutivo, sexo, idade, raça, cor da pelagem e comorbilidades associadas .....	28
3.3.1.2. Metodologia de diagnóstico: citologia e/ou biópsia .....	32
3.3.1.3. Localização das lesões .....	33
3.3.1.4. Parâmetros do tumor: neoplasia primária ou recidiva, tamanho, avaliação dos linfonodos, metastização e estadiamento tumoral .....	33
3.3.1.4.1. Neoplasia primária ou recidiva .....	34
3.3.1.4.2. Determinação de T.....	34
3.3.1.4.3. Avaliação de linfonodos .....	37
.....	38
3.3.1.4.4. Metastização .....	38
3.3.1.4.3. Estadiamento tumoral .....	38
3.3.1.5. Terapêutica .....	39

3.3.1.6. Interrupção do tratamento, adesão à terapêutica pelo tutor, eutanásia e remissão tumoral .....	41
3.4. Discussão.....	43
3.4. Conclusão .....	53
BIBLIOGRAFIA .....	55
ANEXOS .....	58

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento clínico de tumores (TMN) caninos e felinos com origem na epiderme e derme .....	15
Tabela 2 - Distribuição das raças.....	29
Tabela 3 - Distribuição da idade segundo o sexo .....	30
Tabela 4 - Distribuição das comorbilidades .....	32
Tabela 5 – Distribuição da localização das lesões .....	33
Tabela 6 – Avaliação do tamanho do tumor (T) segundo o modelo TNM .....	34
Tabela 7 - Distribuição do T segundo o sexo.....	36
Tabela 8 - Distribuição média de idades em T.....	37
Tabela 9 – Avaliação de linfonodos (N) segundo o modelo TNM.....	37
Tabela 10 – Avaliação da metastização (M) segundo o modelo TNM.....	38
Tabela 11 - Estadiamento tumoral .....	39
Tabela 12 - Terapêuticas discriminadas .....	41

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição das TCs pelo ano de realização .....	29
Gráfico 2 - Distribuição de sexos .....	30
Gráfico 3 - Distribuição das idades .....	30
Gráfico 4 - Distribuição da cor da pelagem.....	31
Gráfico 5 - Distribuição da cor da pelagem segundo o sexo .....	31
Gráfico 6 – Identificação temporal do tumor .....	34
Gráfico 7 - Distribuição relativa do T .....	35
Gráfico 8 - Distribuição absoluta do T .....	35
Gráfico 9 - Distribuição do T pela cor da pelagem.....	36
Gráfico 10 – Avaliação de linfonodos segundo o modelo TNM .....	38
Gráfico 11 - Realização de modalidades terapêuticas.....	40
Gráfico 12 - Distribuição das interrupções de tratamento.....	42
Gráfico 13 - Distribuição da adesão à terapêutica ( <i>compliance</i> ) por parte do tutor.....	42
Gráfico 14 - Distribuição das Eutanásias .....	42
Gráfico 15 - Distribuição da remissão tumoral.....	43

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Metodologías de diagnóstico .....	32
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACVR</b>	<i>American College of Veterinary Radiology</i>
<b>AINE</b>	Anti Inflamatório Não Esteróide
<b>Bcl-2</b>	Família de genes e proteínas de regulação da apoptose
<b>BISC</b>	<i>Bowenoid In Situ Carcinoma</i>
<b>CAMV</b>	Centro de Atendimento Médico-Veterinário
<b>CAMV's</b>	Centros de Atendimento Médico-Veterinário
<b>CCE</b>	Carcinoma de Células Escamosas
<b>CE</b>	Carcinoma Epidermoide
<b>CEC</b>	Carcinoma Espinocelular
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECVDI</b>	<i>European College of Veterinary Diagnostic Imaging</i>
<b>EQT</b>	Eletroquimioterapia
<b>FcaPV</b>	<i>Felis Catus Papillomavirus</i>
<b>FIV</b>	<i>Feline Immunodeficiency Virus</i>
<b>FPV</b>	Papilomavírus Felino
<b>HVB</b>	Hospital Veterinário de Berna
<b>IHC</b>	Imunohistoquímica
<b>IM</b>	Índice Mitótico
<b>MHC II</b>	Complexo Maior de Histocompatibilidade II
<b>p53</b>	Gene supressor tumoral p53
<b>P53</b>	Proteína resultante da transcrição do p53
<b>PAAF</b>	Punção Aspirativa por Agulha Fina
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>PV</b>	Papiloma Vírus
<b>QA</b>	Queratose Actínica
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RC</b>	Remissão/Resposta Completa
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RP</b>	Remissão/Resposta Parcial
<b>SCC</b>	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
<b>SR</b>	Sem Resposta
<b>SRD</b>	Sem Raça Definida
<b>TC</b>	Tomografia Computorizada
<b>TF</b>	Terapia Fotodinâmica
<b>TMN</b>	<i>Tumour-Node-Metastasis</i>
<b>TSA</b>	Teste de Sensibilidade a Antibióticos
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>VRTOG</b>	<i>Veterinary Radiation Therapy Oncology Group</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>



# **CAPÍTULO 1: DESCRIÇÃO DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR**

## **Estágio curricular**

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário Berna (HVB), pertencente à entidade *One Vet Group*, entre 15 de agosto de 2019 e 15 fevereiro de 2020, com uma duração de cerca de 1500 horas, num período de 6 meses. Durante este período foram realizadas diversas rotações pelos diferentes serviços do hospital.

### **1.1. O Hospital e a equipa**

O HVB é considerado um centro de referência no que respeita à Oncologia veterinária, realizando também consultas de primeira e/ou segunda opinião nas restantes especialidades médico-veterinárias de animais de companhia.

O Hospital disponibiliza uma panóplia de serviços altamente especializados e inovadores, principalmente na área da Oncologia, mas também nas especialidades de Cardiologia, Dermatologia, Medicina Interna, Microbiologia, Imagiologia, Cirurgia e Medicinas Alternativas.

### **1.2. Atividades desenvolvidas**

Ao longo do período correspondente ao estágio, foram realizadas rotações entre as diversas especialidades do hospital, nas quais se discutiram casos clínicos, com exposição de diagnósticos diferenciais e possíveis abordagens terapêuticas a instituir. Dentro de cada área clínica, destacam-se as seguintes atividades:

- Medicina Interna: acompanhamento de consultas com recolha de anamnese e histórico geral do doente; realização de exames de estado geral; contenção de animais; colheita de amostras biológicas e processamento das mesmas; participação em endoscopias;
- Dermatologia: acompanhamento de consultas com uma Médica Veterinária Diplomada pelo Colégio Europeu; realização de procedimentos de diagnóstico dermatológico, tais como citologias cutâneas e auriculares, raspagens superficiais e profundas, diferentes tipos de coloração, culturas de fungos e bactérias, Teste de Sensibilidade a Antibióticos (TSA), tricogramas, biópsias, realização de videotoscopias;
- Ecografia: seguimento de doentes com indicação ecográfica e execução de exame ecográfico supervisionado; assistência à realização de punções aspirativas por agulha fina (PAAF) e biópsias ecoguiadas (Tru-Cut®); aprendizagem e

execução de alguns procedimentos ecográficos, tais como cistocentese e drenagem/colheita de fluidos intracavitários;

- Internamento: monitorização de animais hospitalizados; preparação e administração de medicações conforme horário prescrito; realização e monitorização de transfusões sanguíneas; manejo e higienização de animais e estruturas; colocação de cateteres endovenosos periféricos e manutenção dos mesmos; alimentação e passeio de animais internados; elaboração de relatórios de alta hospitalar;
- Oncologia: participação em consultas maioritariamente de referência, mas também de primeira e segunda opiniões; manipulação e administração de agentes quimioterápicos sob supervisão; seguimento de casos oncológicos ao longo do seu tratamento e discussão das possíveis abordagens face a diferentes respostas terapêuticas; aprendizagem de elaboração de protocolos de quimioterapia adaptados a diferentes doentes; preparação e administração supervisionadas de vacinas interventivas de neoplasias; participação e execução de PAAF e visualização das citologias respetivas no microscópio ótico; estadiamento de tumores segundo as *guidelines* estabelecidas para o respetivo tipo de tumor; participação na realização de biópsias;
- Cardiologia: participação em consultas e realização de exames ecocardiográficos supervisionados; participação em drenagens de tamponamentos cardíacos; colocação de *holter* em cão;
- Imagiologia: participação em exames de tomografia computadorizada (TC) e radiografias; realização de radiografias e TC sob supervisão, com posicionamento correto do paciente e seleção de constantes adequadas; discussão dos resultados dos exames imagiológicos;
- Cirurgia: participação como circulante e ajudante de cirurgia em diferentes cirurgias, tais como ortopédicas (Osteotomia de nivelamento da meseta tibial - TPLO, resseção da cabeça do fémur; amputação de membros, cauda, dígitos, mandibulectomias totais, hemimandibulectomias e nosectomias); tecidos moles (gastrotomias, gastropexias, enterectomias, colectomias, esplenectomias, ablação do pavilhão auricular, ablação total do conduto auditivo, remoção de tumores, remoção de glândulas perianais, orquiectomias, ovariohisterectomias, colocação de sondas de alimentação esofágicas, uretostomias, enucleações; nefrectomias, toracotomias, cirurgias plásticas reconstrutivas, lobectomias hepáticas e pulmonares; procedimentos laparoscópicos (ovariectomias eletivas) desempenho de funções de anestesista (cálculo e preparação de diferentes

anestésicos, preparação da mesa cirúrgica, sedação e entubação do animal e monitorização peri e intra cirúrgica do mesmo);

- Estomatologia: realização supervisionada de destartarizações e exodontias; aplicação de células estaminais para tratamento de gengivoestomatite crónica felina.

Durante o estágio, semanalmente, decorria o *Jornal Club*, uma reunião para discussão de temas apresentados por um Médico Veterinário, estagiário ou Empresa Farmacêutica associada ao HVB, com o intuito de formar a equipa em diferentes temas, estimular o raciocínio clínico e permitir uma constante atualização de conhecimento dentro de diferentes áreas de Medicina Veterinária.

Durante o estágio fui responsável pela apresentação de dois temas a toda a equipa do Hospital (“MDR1- Mutação genética” e “Carcinoma Espinocelular”), bem como a elaboração de um trabalho sobre o estadiamento da Doença Degenerativa da Válvula Mitral (Anexos 15, 16 e 17).

## CAPÍTULO 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Generalidades: neoplasias cutâneas em gatos

Na sociedade atual tem-se assistido a um aumento da esperança média de vida, tanto nas pessoas como nos animais de companhia, muito devido ao desenvolvimento exponencial do conhecimento da Medicina, nomeadamente no que diz respeito aos meios de diagnóstico e práticas de uma medicina preventiva. Assim sendo, como revés desta realidade animadora, há também um aumento da possibilidade de ocorrência de alterações indesejáveis nos tecidos, motivadas essencialmente pela idade, levando ao aumento da incidência de neoplasias (Withrow et al. 2020).

A mortalidade causada por neoplasias representa um valor de 15 a 30% em cães e cerca de 26% em gatos, destacando-se como a doença com maior taxa de letalidade em animais de companhia. Apesar da prevalência real e incidência global não serem conhecidas, nos Estados Unidos existem cerca de 165 milhões de cães e gatos em risco de desenvolverem neoplasias, corroborando que este é a maior causa de morbilidade e mortalidade em animais de companhia, com cerca de 4 milhões de cães e 4 milhões de gatos a desenvolverem neoplasias todos os anos (Brønden et al. 2007; Withrow et al. 2020). Outros autores, com base em estudos retrospectivos sobre cães e gatos com suspeita de tumores, vieram demonstrar que, depois de submetidos a avaliação anatomopatológica, 51.83% dos cães e 34.79% dos gatos foram diagnosticados com neoplasias, evidenciando-se a possível influência que diversos fatores têm em cada tipo de neoplasia, nomeadamente a idade, sexo, condição corporal, condição reprodutiva (intacto/castrado/esterilizado), raça, distribuição lesional e tipo de tumor (Graf et al. 2016; Grüntzig et al. 2016).

De uma forma genérica podemos dizer que uma neoplasia tem três fatores principais envolvidos na sua patogénese: (1) um evento genético espontâneo, como alterações moleculares ou cromossómicas, representando a génese da maioria das neoplasias; (2) um estímulo externo, que pode ser biológico (viral, parasitário ou hormonal), físico (radiação ultra violeta (UV)), radiações ou traumatismos) e químico (industriais, farmacológicos ou ambientais); (3) eventos genéticos intrínsecos (hereditário) (Morris e Dobson 2001).

Do ponto de vista biológico, existem características específicas e transversais a todos os processos de carcinogénese, que foram elencadas como o “*Hallmarks of cancer: the next generation*”, um modelo de raciocínio lógico que tenta explicar a complexa génese e evolução de neoplasias, segundo seis princípios: (1) sustentação do sinal proliferativo; (2) resistência à morte celular; (3) evasão aos supressores de crescimento; (4) promoção dos mecanismos de replicação em células imortais; (5) indução da angiogénese; (6) ativação da invasão e metástases. Todos estes princípios são orquestrados por dois fenómenos fundamentais: a instabilidade genómica e a inflamação (Hanahan e Weinberg 2011). Através deste modelo

consegue-se explicar a capacidade das células cancerígenas sobreviverem, proliferarem e até se disseminarem. Atualmente, foram sugeridos mais dois fenómenos importantes na gênese de tumores, que possivelmente serão adicionados à lista de *hallmarks*: a desregulação do metabolismo energético celular e a evasão ao sistema imunitário (Hanahan e Weinberg 2011). Relativamente à metastização, esta engloba cinco etapas: (1) perda de contacto entre células neoplásicas adjacentes; (2) invasão da matriz extracelular e de vasos sanguíneos; (3) circulação como células vivas no fluxo sanguíneo; (4) extravasão e (5) formação de micrometástases acompanhadas de desenvolvimento de macrometástases (Klopfleisch et al. 2016).

A pele é o órgão de maiores dimensões dos animais domésticos, sendo também um de fácil acesso e observação. Estes fatores aumentam a possibilidade/probabilidade de diagnóstico, mas também a frequência de aparecimento de neoplasias (Morris e Dobson 2001). A pele e os tecidos anexos são o principal órgão afetado por neoplasias no cão e o segundo no gato (Withrow et al. 2020). A variedade de tumores cutâneos difere entre espécies, sendo que no cão 55% são mesenquimatosos, 40% epiteliais e 5% melanocíticos, enquanto no gato 50% são epiteliais, 48% mesenquimatosos e 2% melanocíticos (Miller H. et al. 2013).

Nos gatos estão descritos quatro tipos principais de tumores cutâneos: mastocitomas, carcinomas de células escamosas (CCE), tumores de células basais e fibrossarcomas, representando, estes quatro em conjunto, cerca de 70% das neoplasias cutâneas nesta espécie (Hauck e Oblak 2020).

O estadiamento de tumores cutâneos em canídeos e felídeos pode ser efetuado por extrapolação dos conceitos da classificação *Tumour-Node-Metastasis* (TNM) da Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumores com origem dérmica e epidérmica (Withrow et al. 2020). Em complemento, o clínico pode estimar ou estabelecer a extensão da doença através do exame físico e recurso a meios complementares de diagnóstico, tais como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), radiografia e a ecografia.

O tratamento e o prognóstico de um paciente com neoplasia estão dependentes do conhecimento da natureza e da extensão da doença e de fatores intrínsecos ao paciente. Assim, dois passos cruciais na abordagem a um animal com uma neoplasia são o diagnóstico e o estadiamento. Consoante a natureza do tumor, o diagnóstico deve ser efetuado através de um método citológico ou histológico. De seguida, deve ser realizado o estadiamento, através do qual se compreende a extensão do tumor (localmente, regionalmente e à distância), de forma a recolher informação prognóstica e delinear a terapêutica mais indicada a instituir (Morris e Dobson 2001; Withrow et al. 2020).

Caso a cirurgia de exérese completa do(s) tumor(es) não seja possível, podem ser consideradas outras modalidades terapêuticas, tais como a quimioterapia (QT), a

eletroquimioterapia (EQT), a terapêutica fotodinâmica (TF), a criocirurgia, a radioterapia, a imunoterapia ou um conjunto destas técnicas (Morris e Dobson 2001).

## **2.2. Carcinoma de Células Escamosas**

### **2.2.1. Epidemiologia e fatores de risco**

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE), Carcinoma Espinocelular (CEC) ou Carcinoma Epidermóide (CE) é uma neoplasia cutânea maligna com origem nos queratinócitos (Hauck e Oblak 2020). Afeta gatos, maioritariamente entre os 9 e os 14 anos, sendo conhecido que os gatos de pelagem branca, longa ou curta, têm uma predisposição 13 vezes maior para ter CCE do que gatos com pelagem não branca (Miller H. et al. 2013).

Num estudo epidemiológico para avaliar a incidência de neoplasias em gatos entre 1965 e 2008, 9.9% de todos os tumores diagnosticados correspondiam a CCE. De entre diversos fatores estudados, verificou-se que gatos da raça “Doméstico de Pelo Curto” apresentavam uma maior probabilidade no desenvolvimento desta neoplasia (Graf et al. 2016). Gatos de raça Himalaia, Siamês e Persa têm um menor risco para a ocorrência deste tipo de tumor (Withrow et al. 2020). Um outro estudo retrospectivo, efetuado para avaliar a ocorrência de tumores em 680 gatos da raça Europeu Comum, revelou que 35,1% dos tumores apresentados eram cutâneos, dos quais 68,2% eram malignos, sendo que o CCE era o mais frequente, afetando 28,8% dos animais em estudo. Verificou-se ainda que a média de idades, tanto para o surgimento de tumores benignos como de malignos, foi de 9 anos, sendo que 53.6% dos tumores ocorriam em fêmeas (Manuali et al. 2020).

Sendo o CCE um tumor de origem multifatorial, em Medicina Humana são consideradas duas grandes categorias relativamente aos fatores causais: as intrínsecas e as extrínsecas. Constituem fatores intrínsecos, a idade, a existência de dermatites fotossensíveis, cicatrizes, úlceras, tonalidade clara da pele e/ou a presença de zonas com fraco revestimento piloso. Relativamente a fatores extrínsecos, estão identificados como potenciais perigos carcinogénicos o Papiloma Vírus (PV) humano, óleos (combustíveis, lubrificantes e parafinados), alcatrão, arsénio, nitrosureias e radiação Ultravioleta (UV), sendo este último o fator extrínseco mais significativo na génese deste tumor (Shulstad e Proper 2010).

Considera-se, como causa principal de CCE no gato, como em Medicina Humana, a radiação UV. Nas zonas não expostas à radiação solar, ainda não está bem clarificado, contudo, pode ser associado ao PV e a estados de imunossupressão como se verifica na infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV) (Ferreira et al. 2006; Krauspenhar 2009; Miller H. et al. 2013; Carrai et al. 2020). Um estudo concluiu que 45% dos gatos com Carcinoma Espinocelular Multicêntrico *In Situ* (BISC)

possuíam antigénio de PV nas lesões tumorais e 24% dos gatos infetados com FIV desenvolveram CCE (Krauspenhar 2009; Miller H. et al. 2013).

## **2.2.2. Classificação tumoral**

O CCE pode ser dividido em duas tipologias principais, de acordo com a extensão de crescimento para além da membrana basal da epiderme: o Carcinoma Espinocelular (CEC); e o Carcinoma Espinocelular Multicêntrico *In Situ* ou *Bowenoid In Situ Carcinoma* (BISC) (Miller H. et al. 2013).

### **2.2.2.1. Carcinoma Espinocelular Multicêntrico *In Situ***

Os BISC são carcinomas em que não ocorre invasão da membrana basal da epiderme e estão normalmente associados ao PV. Por norma, ocorrem em gatos idosos sem fatores predisponentes descritos e surgem indiscriminadamente tanto em áreas protegidas das radiações UV, como naquelas sem proteção. Caso não seja realizado tratamento ou o mesmo seja tardio, podem progredir para CCE (Withrow et al. 2020).

Macroscopicamente, estes tumores manifestam-se como máculas, pápulas ou placas hiperqueratinizadas, melanóticas ou hiperpigmentadas, com cerca de 0.5-3 cm de diâmetro, podendo adquirir *a posteriori* um aspeto de verruga, crista ou placa ulcerada, que sangram facilmente. Num estágio inicial são difíceis de distinguir, macroscópica e histologicamente, de queratose actínica (QA). Estas lesões podem ser únicas ou múltiplas e surgem em qualquer área do corpo, tendo particular afinidade para cabeça, pescoço, tórax, abdómen e membros anteriores (Favrot et al. 2009; Miller H. et al. 2013).

Histologicamente, observa-se uma invasão da epiderme por queratinócitos alterados, sem qualquer invasão da derme. Este tipo de neoplasia, por definição, não metastiza e resolve-se com tratamento precoce (Klopfleisch et al. 2016).

### **2.2.2.2. Carcinoma Espinocelular**

O CCE é uma neoplasia maligna derivada dos queratinócitos, em que os limites da membrana basal são ultrapassados. A terapêutica, idealmente, passará pela excisão cirúrgica. Contudo, como neste tipo de tumor existe potencial metastático, poderá ser necessária uma abordagem mais agressiva (Marks 1996; Morris e Dobson 2001).

O CCE surge normalmente associado a áreas expostas a radiações UV: 80% das lesões situam-se no plano e espelho nasal, pavilhões auriculares e pálpebras (Miller H. et al. 2013).

Macroscopicamente, o animal pode apresentar placas erosivas, crostas e úlceras, que podem ser confundidas com dermatite actínica crónica. Podem ocorrer invasão e metastização, sendo que a primeira via de migração das células tumorais passa normalmente pelos linfonodos regionais, entre os quais, no caso da cabeça, tratam-se dos linfonodos

retrofaríngeos e mandibulares. Em caso de metastização à distância, os órgãos alvo mais frequentemente atingidos são o pulmão e o fígado. Tecidos como a gordura, músculo, cartilagem e osso são raramente afetados (Marks 1996; Klopffleisch et al. 2016).

### **2.2.2. Fisiopatologia tumoral**

Existem dois grupos principais de genes na origem de neoplasias: (1) os oncogenes, que codificam proteínas que promovem e auxiliam o crescimento celular, e (2) os genes supressores tumorais, responsáveis pelo controlo da diferenciação e proliferação celular (Miller H. et al. 2013; Klopffleisch et al. 2016).

Os mecanismos genéticos que estão na base do CCE ainda não estão completamente esclarecidos. A principal causa de CCE é a exposição solar, tanto em seres humanos, como em animais de companhia e a presença de genoma de PV está estudada como a causa mais provável na origem do BISC (Miller H. et al. 2013; Hauck e Oblak 2020).

A exposição solar é dos fatores físicos de carcinogénese cutânea melhor estudado. A radiação UV é responsável pela lesão celular na origem do processo neoplásico cutâneo, facto atribuído principalmente à radiação UVB, no intervalo entre 280-320 nm. Exposições solares prolongadas a este tipo de radiação podem induzir mutações, nomeadamente no gene p53, e prejudicar a resposta do sistema imunitário a antigénios tumorais (Hauck e Oblak 2020).

Quando um CCE surge, apresenta-se normalmente sob a forma inicial de queratose actínica (QA) caracterizada por alteração na diferenciação dos queratinócitos, que modificam a sua morfologia e localização (Shulstad e Proper 2010). A QA caracteriza-se por alterações da camada cornificada da pele, onde se verifica uma atipia celular associada a um processo inflamatório. Em termos evolutivos, a QA pode manter-se estável, regredir espontaneamente ou evoluir para CCE (Fernandez Figueras 2017).

O gene p53 (p53), denominado “guardião do genoma”, é um dos genes mais bem estudados e entre as suas funções estão o controlo do ciclo celular, reparação das cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA), a diferenciação celular, a plasticidade genómica e a apoptose. Deste modo, uma pequena alteração na sua função cria condições favoráveis para a formação de eventos pré-neoplásicos e neoplásicos. A mutação deste gene também acontece em muitos CCE caninos e felinos, como em 50% dos seres humanos com CCE (Miller H. et al. 2013; Pérez e López 2013).

O p53 produz um fator de transcrição envolvido no controlo de mecanismos de reprodução e morte celular, exercendo assim um papel fulcral na prevenção do crescimento descontrolado de células. Em condições normais, quando fatores carcinogénicos, tais como a radiação UV, danificam o DNA, a proteína P53 (P53) interage diretamente com o DNA e induz apoptose celular. Outra função relevante desta proteína é a sua atividade na

diferenciação dos queratinócitos. Se o DNA for danificado por stress oxidativo, a P53 é ativada por fosforilação e há um bloqueio no ciclo celular, impedindo a célula de entrar na fase de replicação do DNA e portanto, de entrar em mitose, seguindo-se duas possibilidades: morte celular (via inibição da síntese de Bcl-2) se o dano for grave; e/ou reparação do material genético danificado, caso o dano seja mais ligeiro. Assim, células com mutação na P53 são incapazes de reparar o dano celular existente no DNA e multiplicam-se de forma anormal, podendo originar neoplasias, como é o caso do CCE. Há que considerar também o mecanismo de imunossupressão causado pela radiação UV, nomeadamente a radiação UVB. Ao atingir a pele, esta radiação diminui o número de células de *Langerhans*, células dendríticas apresentadores de antígenos da epiderme e, assim, enfraquecem a capacidade do tecido cutâneo realizar apresentação antigénica, tendo grandes implicações a nível do processo inflamatório local e do controlo do crescimento celular (Pérez e López 2013).

O PV é um vírus de DNA de pequena dimensão, sem envelope, que infeta os queratinócitos da pele ou superfícies de mucosas. É espécie-específico e a sua infeção é responsável por quatro doenças importantes nesta espécie: papiloma cutâneo felino, fibropapiloma cutâneo felino, placas virais felinas e BISC/CCE (Hoggard et al. 2018; Carrai et al. 2020; Withrow et al. 2020).

Como supracitado, dentro das doenças felinas nas quais o PV pode estar envolvido, presume-se que sejam resultado da sua infeção, o BISC e o CCE, nomeadamente os génotipos FcaPV1, FcaPV2, FcaPV3 e FcaPV5. Recentemente, um estudo identificou um novo génotipo de PV num gato doméstico, o FcaPV6, e demonstrou-se a sua associação com o CCE do plano nasal (Carrai et al. 2020). Recorrendo à técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), foi encontrado DNA de PV em 18% dos gatos com CCE e em 24% em gatos com BISC (Miller H. et al. 2013).

Desta forma, inúmeras publicações, tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária, sugerem que o BISC deverá ter a sua origem, maioritariamente, em infeções por PV. Um estudo efetuado para correlacionar a avaliação Imunohistoquímica (IHC) entre o BISC e a QA, verificou que 47.8% dos gatos com BISC tinham resultado positivo para antígeno de PV e que nenhum dos gatos com QA mostrou positividade para PV. Uma vez mais, o estudo demonstrou a associação entre o PV e o BISC. É importante referir que o CCE pode surgir no local de inoculação da vacina autógena para o PV, pelo que será provável uma associação entre o vírus e o surgimento desta neoplasia (Favrot et al. 2009; Krauspenhar 2009).

### **2.3. Diagnóstico**

O diagnóstico definitivo é a chave para a escolha do tratamento de eleição e avaliação do prognóstico da doença (Miller H. et al. 2013; Klopffleisch et al. 2016; Withrow et al. 2020).

Desta forma, numa avaliação inicial de um paciente oncológico, deve ser, idealmente, determinado o tipo histológico e a extensão da doença, assim como a presença de qualquer doença concomitante (Morris e Dobson 2001). A recolha da história clínica completa, da duração e evolução da lesão, do ritmo de crescimento e dos sinais clínicos apresentados são fundamentais para o enquadramento do diagnóstico (Withrow et al. 2020).

A citologia pode fornecer um diagnóstico, embora este seja maioritariamente presuntivo. O melhor método de diagnóstico definitivo de CCE é a biópsia, seguida de análise histopatológica da amostra (Miller H. et al. 2013).

### **2.3.1. Diagnóstico citológico**

A citologia é, normalmente, utilizada como primeira linha de abordagem e deve ser seguida pela realização de biópsia quando não fornece um diagnóstico definitivo ou é necessária uma caracterização histológica mais aprofundada (Morris e Dobson 2001).

Comparativamente à biópsia, este é um exame que tem como principais vantagens a rapidez, a facilidade de obtenção de amostra, o facto de ser minimamente invasivo, não sendo na maioria das vezes necessário anestesia, possuir um baixo risco de hemorragia e ser pouco dispendioso. A sua maior limitação é a impossibilidade de avaliar a arquitetura dos tecidos, levando portanto a situações de falhas no diagnóstico, não permitir a obtenção de material representativo, não possibilitar a determinação do grau de invasão tumoral e não permitir estabelecer o grau de malignidade do tumor (Morris e Dobson 2001; Klopffleisch et al. 2016).

Os achados característicos mais comuns ao microscópio consistem em formações de queratina, pérolas queratinizadas, pontes intercelulares, mitoses e atipia celular nos queratinócitos. Citologicamente, a presença de células pleomórficas e anisocarióticas são dois achados relevantes no diagnóstico de CCE (Klopffleisch et al. 2016).

De entre as técnicas citológicas que podem ser executadas, podem referir-se: Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e a citologia por impressão, aposição ou esfoliação, uma técnica relativamente limitada, que normalmente deve ser complementada com PAAF, de modo a que sejam alcançadas áreas mais profundas da neoplasia (Morris e Dobson 2001; Hahn 2002; Klopffleisch et al. 2016).

### **2.3.2. Diagnóstico histopatológico**

#### **2.3.2.1. Biópsia**

A biópsia é o método de diagnóstico definitivo para o CCE como já foi referido, apresentando inúmeras vantagens relativamente à citologia, destacando-se: permitir ao patologista examinar componentes celulares do tumor com maior detalhe, avaliar a perda de adesão celular e a posição relativa de células na matriz, avaliar a arquitetura tumoral e a sua relação com os tecidos adjacentes e permitir validar a ausência ou presença de células

neoplásicas em estruturas como vasos linfáticos e sanguíneos (Morris e Dobson 2001; Klopfleisch et al. 2016).

Contudo, relativamente às técnicas citológicas, as biópsias podem ser: mais dispendiosas; morosas quer no processo de obtenção, quer no respetivo processamento laboratorial; de difícil execução, pela localização das lesões; requererem sedação/anestesia geral; e deixarem cicatriz (Klopfleisch et al. 2016).

Para a obtenção de uma biópsia, de entre as diversas técnicas utilizadas, podem referir-se: **(1) a biópsia por punch**, a mais utilizada em lesões com apresentação cutânea, que apesar de útil, revela-se uma técnica inadequada para profundidades superiores à da derme (Hahn 2002); **(2) a biópsia de fragmento com agulha**, onde o *Tru-Cut* surge como um dos maiores exemplos de instrumento utilizado nesta técnica (Withrow et al. 2020); **(3) a biópsia incisional**, uma das técnicas com melhores resultados devido às grandes áreas de tecido que se conseguem extrair (Hahn 2002; Withrow et al. 2020). É este tipo de biópsia **(3)** que deve ser efetuada no CCE, com análise histopatológica da amostra (Miller H. et al. 2013); **e (4) a biópsia excisional**, uma técnica realizada quando o tratamento não depende do diagnóstico, como por exemplo, num BISC. Esta última técnica, apesar de arriscada, quando bem considerada pode servir simultaneamente como diagnóstico e tratamento (Withrow et al. 2020).

Para além do referido, a biópsia de linfonodos e a obtenção de imagens radiográficas de tórax no CCE, podem revelar-se importantes para o diagnóstico, estadiamento e tratamento do animal. De facto, num estudo com 15 gatos com CCE invasivo do plano nasal, é referido que 6 deles já apresentavam metástases nos linfonodos locais e nos pulmões (Klopfleisch et al. 2016; Withrow et al. 2020).

### **2.3.2.2. Histopatologia**

Histologicamente, os BISC identificam-se como uma proliferação atípica de queratinócitos epidérmicos demarcados na membrana suprabasal, associados a hiperqueratose e hiperpigmentação. A queratinização e as pérolas de queratina são achados úteis para a distinção entre BISC/CCE e outras neoplasias epiteliais (Gross et al. 2005).

Em termos histológicos classifica-se o CCE em: (1) CCE bem diferenciado, (2) CCE moderadamente diferenciado, (3) CCE pouco diferenciado, (4) CCE acantolítico, (5) CCE de células fusiformes e (6) CCE verrucoso (Lohmann e Solomon 2001; Gross et al. 2005).

### **2.3.2.3. Imunohistoquímica (IHC)**

A IHC surge como um complemento à histopatologia, através da utilização de anticorpos para antígenos específicos expressas pelo tumor, ou seja, permite aos

patologistas identificar células que expressam, ou não, a proteína/epítipo de interesse, correlacionando-a com a arquitetura e tipo celular (Klopfleisch et al. 2016; Withrow et al. 2020).

A maioria dos CCE, como tumores epiteliais, são marcados pelas técnicas de IHC comerciais de pan-citoqueratina, nomeadamente a AE1 e AE3, com a exceção dos CCE de células fusiformes, que podem apresentar-se negativos neste método de diagnóstico (Miller H. et al. 2013).

De referir que existe disponível uma técnica de imunocoloração para as citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/6), demonstrada como sendo um marcador sensível de qualquer tipo de CCE (Gross et al. 2005).

### **2.3.3. Diagnóstico imagiológico**

A imagiologia é fundamental em oncologia. Consiste num conjunto de técnicas que permitem visualizar o tumor, os órgãos internos, procurar metástases, estadiar o tumor e ajudar num planeamento cirúrgico e terapêutico completos (Klopfleisch et al. 2016).

A escolha e utilização dos meios de diagnóstico por imagem pode ser determinada por diversos fatores, entre os quais, o comportamento biológico do tumor, o tipo de tumor, o custo, a disponibilidade, a especificidade, a sensibilidade e determinação entre qualidade imagiológica anatómica e funcional (Withrow et al. 2020).

#### **2.3.3.1. Radiografia**

O exame radiográfico continua a ser um dos exames mais usados na prática clínica comum. É um exame com alta disponibilidade, prático e relativamente barato. Porém, está dependente de fatores como a espessura da estrutura que o feixe atravessa, a sua densidade e o número atómico dos tecidos. Inclui como desvantagens possuir maior sensibilidade para tecido ósseo, apresentar opacidade de imagem quando há sobreposição de estruturas, possuir pequeno detalhe para tecidos moles e poder provocar dano celular quando sobreutilizado (Klopfleisch et al. 2016).

Deste modo, a radiografia funciona essencialmente como um teste de rastreio, podendo ser utilizada para detetar metástases na cavidade torácica, cavidade abdominal e esqueleto apendicular. Contudo, no CCE, devem também ser usadas outras modalidades imagiológicas mais avançadas de forma a avaliar corretamente a diferenciação e extensão tumoral, nomeadamente a RM e a TC (Withrow et al. 2020).

Como no CCE um dos focos de metastização são os pulmões, devem ser sempre realizadas três radiografias de tórax: incidências lateral esquerda, lateral direita e ventrodorsal. O objetivo primário é avaliar a extensão da doença no interior da cavidade torácica, isto é, procurar metástases pulmonares, no mediastino e nos linfonodos hilares, assim como avaliar as restantes estruturas do tórax. O objetivo secundário será detetar

qualquer doença concomitante, com sede no tórax, que possa condicionar negativamente o tratamento do paciente (Henry e Higginbotham 2010).

A detecção de metástases no campo pulmonar deve ser confirmada através de obtenção de uma amostra, ou por comprovação de crescimento em registos radiográficos sequenciais. Quando comprovadas, o prognóstico do paciente piora significativamente. Contudo, é de salientar que a radiografia de tórax possui uma limitação importante, isto é, o limiar de detecção para metástases, em que só se detetam metástases pulmonares a partir dos 0.5-1 cm (Henry e Higginbotham 2010).

### **2.3.3.2. Ecografia**

A ecografia é um método de diagnóstico complementar bastante útil em oncologia, especialmente na investigação da cavidade abdominal. Trata-se de uma técnica não invasiva, bem tolerada pelo paciente, que permite visualizar o parênquima dos diferentes órgãos e avaliar a sua vascularização através da associação com diferentes tipos de *Doppler* (Klopfleisch et al. 2016).

A ecografia é muito útil para a identificação e caracterização de neoplasias e para o seu estadiamento, como quando se suspeita de processo metastático no CCE. No entanto, apesar de ser muito sensível na detecção da doença, é pouco específica na determinação da etiologia. Permite a detecção de alterações nos linfonodos, nomeadamente linfadenomegália abdominal, através da avaliação de características como tamanho, forma, margens, heterogeneidade, reatividade perinodal e infiltração vascular, aspetos cruciais na caracterização de malignidade. Importa referir que também pode ser utilizada, em casos pontuais, para efetuar avaliações de eficácia de terapêutica e controlo cirúrgico (Withrow et al. 2020).

A ecografia pode, contudo, apresentar limitações inerentes ao próprio paciente tais como a tolerância ao exame, quantidade de gás gastrointestinal presente e condição corporal; além disso, é uma técnica extremamente dependente da experiência do operador (Henry e Higginbotham 2010).

### **2.3.3.3. Tomografia Computorizada**

A TC é um método com o mesmo mecanismo base da radiografia, isto é a radiação X, no entanto com maior sensibilidade e detalhe imagiológico. Este meio de diagnóstico permite a visualização de estruturas em qualquer zona anatómica, sem sobreposição das mesmas, através de imagens geradas em computador (Klopfleisch et al. 2016; Withrow et al. 2020).

Trata-se de um método com elevada resolução de contraste, por diminuição da dispersão de radiação e utilização de sensores de radiação X muito sensíveis. De um modo simplificado, os cortes efetuados pelo aparelho de tomografia através das incidências de

radiação X são representados em unidades de volume, os *voxels*. Cada *voxel* é associado, na matriz, a uma determinada corrente elétrica, que é traduzido, no conjunto, por um determinado grau de brilho num *pixel*, a unidade de imagem. Cada *voxel* pode possuir várias intensidades de sinal, consoante os diferentes constituintes da matriz, pelo que o *pixel* correspondente será resultado do valor médio das intensidades que constituem o *voxel*, um fenómeno que se denomina por translação *voxel-pixel*. Assim, são detetadas e traduzidas numa imagem as diferenças bioquímicas e morfológicas dos tecidos, permitindo ao clínico determinar a diferença entre tecido saudável e anómalo (Thrall 2017).

Os cortes são feitos paralelamente à *gantry* e é possível efetuar reconstruções tridimensionais dos exames realizados, tornando-se o método de eleição para a deteção de alterações morfológicas e planeamento cirúrgico do CCE (Thrall 2017). Possui elevada sensibilidade para nódulos pulmonares e é possível aumentar a especificidade e a sensibilidade deste exame através da administração endovenosa de um contraste radiopaco, conseguindo uma melhor definição dos tecidos moles, o que torna este exame extremamente útil na distinção entre massas e/ou linfonodos mediastínicos e/ou pleurais e estruturas vasculares (Henry e Higginbotham 2010). Contudo, devem ser considerados, previamente à realização deste exame, fatores como o elevado custo e a grande quantidade de radiação a que o paciente é exposto (Klopfleisch et al. 2016; Withrow et al. 2020).

Pelos motivos acima mencionados, a TC é essencial na avaliação de estruturas infiltrativas e no estabelecimento da relação entre a massa e as estruturas envolventes, muito importante para a elaboração do plano cirúrgico e protocolos de radioterapia. Aspectos como a perfusão tumoral, a permeabilidade vascular e o volume vascular das massas, ajudam na determinação da agressividade e podem ser obtidos pela TC. Desta forma, tornou-se um dos métodos de estadiamento mais importantes no CCE, tanto para caracterização do tumor primário e definição de abordagem cirúrgica, como para caracterização de doença metastática e estabelecimento de fatores de prognóstico (Hahn 2002; Henry e Higginbotham 2010).

#### **2.3.3.4. Ressonância Magnética**

A RM é um método de diagnóstico que, tal como a TC, permite a obtenção de imagens tridimensionais; porém, enquanto a TC e a radiografia utilizam radiação-X para obtenção de imagem, a RM utiliza um forte campo magnético e o movimento de átomos de hidrogénio, que são parte constituinte dos tecidos. A RM é o método de diagnóstico que apresenta melhor resolução de contraste e sensibilidade, comparativamente à ecografia, à TC e à radiografia (Henry e Higginbotham 2010; Klopfleisch et al. 2016).

Este meio de diagnóstico apresenta uma elevada resolução para tecidos moles, permite visualizar pequenas estruturas com elevado detalhe e é o método de eleição para pesquisa de massas no sistema nervoso central e despiste de lesões neurológicas. Contudo,

a duração do exame é bastante superior à TC, assim como o custo (Thrall 2017; Withrow et al. 2020).

Com a RM é possível colmatar erros associados a artefactos que limitam a interpretação da TC, sendo possível realizar cortes de imagem em qualquer sentido (sagital, transversal, dorsal e oblíquo), o que possibilita definir margens de tumores com elevado detalhe. A sensibilidade do estadiamento aumenta com a recolha de características anatómicas tumorais detalhadas: como a morfologia, as margens, características e composição. Outro aspeto de extrema relevância prende-se com o facto de a RM ser uma ferramenta promissora na deteção precoce de doença neoplásica primária recidivante. Torna-se desta forma, sempre que disponível, uma ferramenta de diagnóstico muito importante no CCE (Thrall 2017; Withrow et al. 2020).

### 2.3.3.5. Outros meios de diagnóstico

Caso exista disponibilidade económica e de equipamento, outras abordagens de diagnóstico complementares podem ser consideradas, tais como a endoscopia, englobando a rinoscopia e a broncoscopia e meios avançados de Imagiologia, como a tomografia com emissão de positrões (PET) (Henry e Higginbotham 2010).

## 2.4. Estadiamento tumoral

O estadiamento tumoral, que consiste na avaliação da extensão da doença local, regionalmente e à distância, surge como uma ferramenta complementar ao diagnóstico que permite definir a fase evolutiva da doença. Este estadiamento é bastante importante, tal como a avaliação histológica e permite selecionar a terapêutica mais adequada e estabelecer o respetivo prognóstico (Morris e Dobson 2001; Withrow et al. 2020).

Neste processo, pode-se recorrer ao sistema de classificação anatómica tumoral da OMS, o sistema TMN, Tabela 1, aplicado a tumores de canídeos e felídeos com origem na epiderme e derme. Através deste sistema, é possível avaliar o tumor primário (T), verificar os linfonodos regionais (N) e a existência de possíveis metástases distantes (M), completando-se desta forma a avaliação local, regional e à distância (Withrow et al. 2020).

**Tabela 1 – Estadiamento clínico de tumores (TMN) caninos e felinos com origem na epiderme e derme**

<b>Tumor primário (T)</b>
<b>T0</b> Sem evidência de tumor
<b>Tis</b> Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b> Tumor com <2cm de diâmetro, superficial ou exofítico

<b>T2</b> Tumor com 2-5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea independentemente do tamanho
<b>T3</b> Tumor com >5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea independentemente do tamanho
<b>T4</b> Tumor com invasão de outras estruturas, como a fáscia, cartilagem, osso ou músculo
<u>Nota:</u> Tumores simultâneos são classificados por número, sendo que é selecionado o maior T categórico e o número de tumores é colocado entre parênteses, por exemplo, T1(5). Tumores sucessivos, são classificados de modo independente.
<b>Linfonodos Regionais (N)</b>
<b>N0</b> Sem evidência de envolvimento dos N
<b>N1</b> Linfonodos móveis ipsilaterais
<b>N1a</b> Linfonodos considerados não metastáticos
<b>N1b</b> Linfonodos considerados metastáticos
<b>N2</b> Linfonodos móveis contralateral ou bilateramente
<b>N2a</b> Linfonodos considerados não metastáticos
<b>N2b</b> Linfonodos considerados metastáticos
<b>N3</b> Linfonodos fixos
<b>Metástases Distantes (M)</b>
<b>M0</b> Sem evidência de metástases à distância
<b>M1</b> Metástases à distância detetadas – Especificar local

#### 2.4.1. Tamanho do tumor primário (T)

A primeira etapa no estadiamento do tumor passará pela medição do tamanho do tumor primário (T). Para este efeito, o exame clínico com utilização de craveira ou régua e o recurso a meios de diagnóstico imagiológico, como a TC ou RM, podem servir como ferramentas que permitem obter a dimensão e extensão tumoral com maior precisão (Withrow et al. 2020). De facto, foi demonstrado que o recurso a meios avançados de diagnóstico imagiológico, como a Ecografia e a TC aumenta a precisão do estadiamento, relativamente aos métodos clínicos de exame físico e radiologia (Hahn et al. 2015).

#### 2.4.2. Linfonodos (N)

Os linfonodos devem ser avaliados local e regionalmente e, no caso de existirem alterações, estes devem ser sujeitos a citologia e/ou biópsia, de modo a diferenciar entre processo reativo ou metastático. Igualmente, de forma a aumentar o número de linfonodos acessíveis à visualização e, conseqüentemente, a sensibilidade do rastreio, deve recorrer-se a meios imagiológicos, sempre que possível, na avaliação (Morris e Dobson 2001).

### **2.4.3. Metástases Distantes (M)**

A partir do momento em que as células malignas migram por via hematogénea e/ou linfática, qualquer órgão pode ser atingido. Na generalidade, os órgãos em que se devem procurar metástases são a pele, osso, cérebro, medula espinal, fígado, pulmão, baço, rim e coração. No CCE, os órgãos estudados como mais frequentes sedes de metastização são o pulmão e o fígado (Withrow et al. 2020).

Existe uma relação de proporcionalidade entre o crescimento tumoral e a deteção clínica do mesmo. Este conceito é extremamente importante, na medida em que micrometástases são praticamente indetetáveis pela maioria dos meios de diagnóstico disponíveis (Morris e Dobson 2001). Assim, de modo a reduzir o limiar de deteção e, conseqüentemente, diminuir o número de metástases que passam despercebidas, devem ser conjugados o maior número de meios de diagnóstico imagiológico disponíveis. Um exemplo deste limiar de deteção existe na radiografia de tórax, já referido, em que só se detetam metástases no campo pulmonar a partir dos 0.5-1 cm. Assim, no CCE, deve recorrer-se a meios avançados de diagnóstico como a TC, como métodos de eleição (Morris e Dobson 2001).

## **2.5. Tratamento**

### **2.5.1. Cirurgia**

A cirurgia é uma modalidade terapêutica utilizada para diversos fins em Medicina: tratamento profilático, paliativo, de manejo de dor, de diagnóstico, de citorredução, ou curativo. O objetivo principal de uma cirurgia oncológica é, quer o tumor seja benigno ou maligno, eliminar todas as células neoplásicas que existam. Isto implica uma remoção de todo o tecido tumoral acompanhado de uma margem de tecido saudável. A falha na excisão cirúrgica pode acontecer por quatro motivos principais: (1) incompleta resseção tumoral; (2) contaminação dos tecidos normais com células neoplásicas, via instrumentos cirúrgicos ou hemorragia; (3) existência de metástases à distância, que se manifestam tardiamente; e (4) localização anatómica que comprometa a completa excisão tumoral (Morris e Dobson 2001).

A cirurgia é o método de tratamento mais indicado para o CCE podendo-se alcançar, numa percentagem elevada de doentes, a cura completa desde que se verifique completa excisão do tumor. Tendo em conta os locais com maior incidência de CCE no gato, as pinectomias, as nosectomias e a resseção de pálpebras com CCE, com recurso a técnicas reconstrutivas, estão indicadas como cirurgias esteticamente mais aceitáveis pelos tutores e, acima de tudo, como cirurgias eficazes no gato (Miller H. et al. 2013).

Após cirurgia, o tecido deve ser acondicionado e enviado para histopatologia, para confirmação do diagnóstico previamente efetuado, avaliação e classificação das margens de excisão (Morris e Dobson 2001).

### **2.5.2. Criocirurgia**

A criocirurgia ou crioablação é uma metodologia de tratamento bastante antiga e utilizada em Medicina Veterinária, em que se recorre a baixas temperaturas, através da utilização de substâncias como o azoto líquido, com o objetivo de desvitalização dos tecidos neoplásicos *in situ*, alcançando temperaturas entre -50°C e -60°C e provocando a morte seletiva de tecidos através de apoptose e colapso vascular. Baseia-se no conhecimento de que os tecidos neoplásicos apresentam uma maior suscetibilidade ao frio que os restantes tecidos estromais. Esta técnica está indicada para lesões pequenas, superficiais e não invasivas, em que o acesso cirúrgico é limitado ou há relutância por parte do tutor à realização da cirurgia, como é o caso da maioria dos CCE do plano nasal e das pálpebras (De Queiroz et al. 2008; Withrow et al. 2020).

Esta modalidade apresenta inúmeras vantagens relativamente à resseção cirúrgica, como ser menos traumática e cruenta e ser uma técnica minimamente invasiva. Num estudo efetuado para avaliação da eficácia da criocirurgia em cães e gatos, demonstrou-se que a taxa de recorrência de tumores benignos e malignos após criocirurgia foi baixa e 83% dos gatos tratados com CCE se mantiveram em remissão. Deste modo, para gatos com CCE em que as localizações mais frequentes sejam locais de grande implicação estética e de difícil aproximação de margens, como as orelhas, as pálpebras e o plano nasal, a criocirurgia apresenta-se como uma modalidade rápida e eficaz, com mínimos riscos associados (De Queiroz et al. 2008).

A criocirurgia apresentou uma taxa de Remissão Completa (RC) entre 84% e 100% durante 1 ano, em CCE felino palpebral, auricular e nasal, estando indicada para lesões com menos de 0.5 cm de diâmetro (Miller H. et al. 2013).

### **2.5.3. Radioterapia**

Na radioterapia, é importante referir três modalidades essenciais: **(1) a telerradioterapia ou teleterapia**, que consiste na aplicação de radiação através de uma fonte externa, ou seja, há uma distância física entre o paciente e a fonte de radiação. É calculada a dose de radiação, demarcada a zona a irradiar e pressupõe-se que os tecidos tumorais apresentam maior sensibilidade à radiação que tecidos normais; **(2) a braquiterapia**, em que a fonte radioativa está em contacto direto com o tecido a tratar. São colocados isótopos radioativos dentro de pequenas cápsulas e aplicados no tecido tumoral a ser tratado, normalmente quando existe uma grande proximidade entre órgãos e tecido saudável e o

tumor; e a **(3) radiocirurgia, nomeadamente a estereotáxica**, uma modalidade essencialmente utilizada em Medicina Humana e aplicada essencialmente a tumores intracranianos, onde se utiliza uma elevada dose de radiação ionizante com o objetivo de atingir somente a área de interesse, sem afetar tecidos adjacentes. A modalidade mais utilizada em Medicina Veterinária é a telerradioterapia, com recurso a aparelhos de megavoltagens, devido ao seu débito de radiação com elevado poder penetrativo (Withrow et al. 2020).

Ao incidir nos tecidos, a radiação desencadeia, a nível atómico, reações de excitação e ionização, com rutura de ligações moleculares. A eficácia da aplicação de radiação num tecido dependerá da sua radiosensibilidade, sendo que tecidos como a pele e os músculos são menos radiosensíveis que tecidos como o cérebro e a medula espinhal, necessitando, por norma, de uma maior dose de radiação (Henry e Higginbotham 2010; Klopffleisch et al. 2016).

A radiação pode ser usada como tratamento único ou tratamento complementar em abordagens terapêuticas multimodais. Um exemplo, é o recurso à radiação como tratamento primário no CCE do plano nasal de gatos e/ou a sua associação com modalidades como a cirurgia ou quimioterapia (Withrow et al. 2020)

Estão descritos inúmeros protocolos de radioterapia, sendo que cada protocolo deve ser adequado ao paciente e ao tumor, tendo em conta os efeitos secundários e o resultado pretendido (paliativo e/ou curativo). O protocolo de radioterapia convencional consiste em 4 a 5 tratamentos com radiação semanais, até ser atingida a quantidade de radiação cumulativa adequada. Existem, ainda, protocolos hipofracionados, em que a radiação é aplicada apenas 2 a 3 vezes por semana, destinada essencialmente para cuidados paliativos. Protocolos de radiação acelerada podem, e devem, ser aplicados a tumores malignos de crescimento rápido, como é o caso do CCE (Klopffleisch et al. 2016).

Os protocolos de radiação hipofracionada têm sido cada vez mais utilizados porque se apresentam com um menor custo, maior conveniência e menor número de requisitos anestésicos. Num estudo realizado para avaliar a eficácia e a segurança do protocolo de radioterapia hipofracionada em gatos com CCE no pavilhão auricular (40%), plano nasal (32%), pálpebra (16%) e têmpora (12%), em diferentes estádios e em animais com doenças concomitantes, verificou-se que 40% das lesões irradiadas mostraram RC, 12% Resposta Parcial (RP) e 48% Sem Resposta (SR). As lesões estadiadas em T1 e T2 apresentaram 55,5% de RC e as estadiadas em T3 e T4, cerca de 31.25% de RC, sendo que se só se considerasse as T1, a taxa de RC seria de 62.5%. Segundo o *Veterinary Radiation Therapy Oncology Group* (VRTOG), verificou-se que 48% dos gatos apresentaram reações classificadas em agudas, de leves a moderadas (Cunha et al. 2010).

Um estudo mostrou que a aplicação de *Strontium Sr90* em gatos com CCE do plano nasal se mostrou eficaz, com resposta em 98% dos gatos, sendo que a totalidade dos gatos com BISC apresentaram RC. A taxa de recorrência no CCE foi de 20%, sendo que nenhum dos BISC apresentou recorrência. Esta modalidade de braquiterapia mostrou-se eficaz, com uma média de sobrevivência de 4.7 anos (Hammond et al. 2007).

A aplicação de radiação tem efeitos secundários que dependem da dose cumulativa recebida e da quantidade de tecido saudável que é irradiado. Efeitos cutâneos agudos tais como descamação semelhante a uma queimadura solar, necrose dos tecidos, hiperemia e automutilação, são alguns dos efeitos comuns, a curto prazo. Podem também surgir efeitos tardios, como queratoconjuntivites secas, cataratas e retinopatias, nomeadamente nos protocolos hipofracionados. Para além disso, calculou-se que o risco de desenvolvimento de tumores induzidos pela radiação em 5 anos é de 3.5% (Klopfleisch et al. 2016).

O planeamento do protocolo de radioterapia é essencial para o seu sucesso terapêutico e é conseguido através de técnicas de imagiologia como a TC ou RM, que permitem ao oncologista maximizar a dose de radiação aplicada no tumor e minimizar a dose crítica aplicada em tecidos normais (Morris e Dobson 2001; Henry e Higginbotham 2010).

#### **2.5.4. Quimioterapia**

A resposta à administração de fármacos no combate ao tumor depende de fatores como a taxa de crescimento tumoral e a sua resistência aos fármacos, tendo em conta o equilíbrio entre a dose terapêutica e o limiar de toxicidade. A quimioterapia é sobretudo indicada em doenças mieloproliferativas ou linfoproliferativas (Morris e Dobson 2001).

A quimioterapia convencional apresenta muitas limitações quando usada no tratamento de CCE, no gato. De facto, os diversos protocolos estudados, quer sejam mono- ou poli-farmacológicos, quer se recorra à via intralesional ou via sistémica, apresentam pouco sucesso. Porém, podem obter-se melhores resultados quando utilizados em combinação com outras modalidades, tais como a radioterapia e cirurgia (Tozon et al. 2014; Wiles et al. 2017).

Um estudo efetuado para avaliar os efeitos e resposta à administração de carboplatina em gatos com tumores, incluindo casos com CCE, verificou que, no geral, existiu uma resposta de 11.9%, com duração média de 42 dias, no entanto, os animais apresentaram efeitos secundários, como mielossupressão (Kisseberth et al. 2008). Martinez e colaboradores referem também que o recurso a uma combinação de gemcitabina com carboplatina, em gatos com carcinomas, não só não revelou resultados promissores no alcance de RC, como também apresentou efeitos secundários significativos, com pouco ou nenhum efeito no tumor (Martinez-Ruzafa et al. 2009).

Um estudo recente, efetuado para avaliação do Toceranib (*Palladia*®) no CCE oral felino, verificou que gatos submetidos à administração de Toceranib apresentavam um tempo

de sobrevivência cerca de 2.5 vezes superior ao dos gatos nos quais não era administrado este fármaco, com um benefício clínico em termos de qualidade de vida de 56%. Contudo, em gatos com CCE oral, é referido que os melhores resultados reportados de sobrevivência a longo prazo foram conseguidos com a aplicação de protocolos de radiação acelerados, em que 29-30% dos animais apresentaram 1 ano de sobrevivência. Para além disso, neste estudo, nos protocolos em que se adicionaram anti inflamatórios não esteróides à terapêutica, verificou-se uma resposta superior, em termos de tempo de sobrevivência, do que aqueles em que se administrava unicamente o Toceranib, o que pode ser sugestivo que este fármaco poderá ser mais indicado para terapias multimodais (Wiles et al. 2017).

Em Medicina Veterinária, o uso de Imiquimod 5% em gatos com BISC, demonstrou uma regressão clínica visível em todos os 12 gatos incluídos no estudo de Gill et al 2008. Porém, ao longo da terapêutica, 75% destes gatos desenvolveram novas lesões que também apresentaram regressão com a aplicação deste fármaco. Esta terapêutica tópica, bem tolerada pela maioria dos gatos, surge como uma potencial ferramenta a investigar no tratamento do BISC/CCE (Gill et al. 2008).

#### **2.5.5. Eletroquimioterapia**

A eletroquimioterapia (EQT) é um tratamento antitumoral que combina a utilização de um fármaco citotóxico, como a bleomicina, e pulsos elétricos que permeabilizam a membrana celular. Estes pulsos criam um estado de permeabilidade transitória na membrana celular, sem danificar a célula, facilitando a penetração de fármacos citotóxicos e alcançando, desta forma, elevadas concentrações intracelulares (Mir e Orłowski 1999).

A EQT mostrou ser uma ferramenta terapêutica útil no combate aos tumores primários e metástases no gato, nomeadamente em tumores cutâneos como o CCE. A bleomicina é o fármaco de eleição para este tratamento, porque para além de possuir uma alta citotoxicidade intrínseca, o seu transporte para dentro da célula em condições normais segue os mecanismos de endocitose. Portanto, a combinação da bleomicina com o mecanismo de eletroporação da membrana cria condições de combate ao tumor muito superiores às da bleomicina administrada apenas por via endovenosa (Mir e Orłowski 1999; Cemazar et al. 2008).

A EQT atua por dois mecanismos essenciais: (1) a eletroporação de células tumorais, permitindo a entrada de fármaco nestas células; e (2) a redução do fluxo sanguíneo, ainda que transitória, no meio tumoral. Isto permite uma retenção mais duradoura do fármaco no tumor e a indução de resposta imunitária. É uma técnica rápida, de fácil execução e pouco dispendiosa, podendo ser efetuada em quase qualquer parte do corpo. Contudo, possui desvantagens, como a dor associada e a sua rara disponibilidade em todos os Centros de Atendimento Médico Veterinário (CAMV). No caso de doença metastática, a EQT parece ser

eficaz no controlo local de lesões até 3 cm de diâmetro e 0.5 cm de espessura, sem afetar no entanto a progressão da doença (Sersa et al. 2003).

Foi realizado um estudo em gatos com CCE em diferentes estadios, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia de EQT, tendo-se verificado que este é um procedimento seguro e eficaz, com uma taxa de RC de 87.5% nos nódulos tratados. Verificou-se também que a localização anatómica não influenciou o resultado, não ocorreram alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos e 75% dos nódulos tratados apresentaram RC por um período superior a 1 ano (Tozon et al. 2014).

### **2.5.6. Terapêutica Fotodinâmica**

A terapêutica fotodinâmica (TF) é uma modalidade que pode ser eficaz em alguns tipos de neoplasias, nomeadamente em CCE no gato. Baseia-se na aplicação de um agente fotossensibilizante, tópica ou sistemicamente, que é ativado através da aplicação de luz num comprimento de onda específico. Este agente apresenta toxicidade dirigida, isto é, possui uma afinidade preferencial pelas células neoplásicas, atingindo maiores concentrações no tecido neoplásico (Bexfield et al. 2008).

A ativação do agente fotossensível através da luz induz uma reação fotoquímica que culmina na produção de radicais livres e morte celular. Os agentes fotossensibilizantes porfirínicos são os únicos utilizados neste tipo de terapia. Contudo, apesar da ativação destes agentes possuir uma ação antitumoral, também aumentam a fotossensibilidade do tecido normal/não neoplásico (Morris e Dobson 2001).

O CCE no gato é uma das principais indicações para a TF. Num estudo, foi conseguida RC em 85% dos gatos com CCE superficial, através da aplicação tópica de ácido 5-aminolaevulinico, com recurso à TF. Porém, após cerca de 21 semanas, houve recorrência em 64% dos tumores estudados (Stell et al. 2001). Noutro estudo realizado em gatos com CCE do plano nasal, utilizando o mesmo agente fotossensibilizante, 96% dos gatos responderam ao tratamento com TF, sendo que 85% obtiveram RC e 11% RP. Foram verificadas algumas recorrências a curto prazo; porém, a longo prazo, verificou-se que 45% dos gatos estavam vivos e livres de doença e que 33% tiveram de ser eutanasiados devido a recorrência tumoral e 22% foram eutanasiados por outros motivos (Bexfield et al. 2008).

Apesar de poder ser uma modalidade terapêutica bastante eficaz, a sua combinação com outras modalidades pode potenciar esta eficácia, aumentando os tempos de remissão e cura clínica (Buchholz e Walt 2013).

### **2.5.7. Outras modalidades terapêuticas**

Outras modalidades podem ser usadas no combate ao CCE, tais como: (1) a hipertermia, em que há destruição das células malignas utilizando temperaturas entre 42°C e

45°C; (2) a imunoterapia, através da modulação do sistema imunitário e destruição do tumor pelo próprio organismo; e (3) a manutenção do paciente através de cuidados paliativos (Morris e Dobson 2001; Withrow et al. 2020).

Para análise da progressão da doença, em tratamento, existe um conjunto de regras estabelecidas e atualizadas, o *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST), através das quais se consegue definir se o paciente está a apresentar uma resposta à terapêutica completa, parcial, se estabiliza ou piora durante o tratamento. Esta avaliação é muito importante e permite ao clínico objetivar a resposta tumoral ao tratamento introduzido e avaliar o possível e/ou mais provável curso que a doença está a tomar, ajudando na tomada de determinadas decisões, nomeadamente a de continuar, suspender e/ou alterar a terapêutica por outra mais adequada (Eisenhauer et al. 2009).

## **2.6. Prognóstico**

O prognóstico de CCE, apesar de pouco estudado em Medicina Veterinária, depende de inúmeros fatores, tais como: idade, sexo, cor da pelagem, tipo e grau do tumor, localização e intervalo de tempo entre a sua deteção e início do tratamento (Bostock 1972).

Num estudo que caracteriza as variáveis supracitadas, verificou-se que gatos com CCE oral apresentam mau prognóstico, com um tempo de sobrevivência de aproximadamente 7 semanas. No caso de CCE pouco diferenciado, o tempo de sobrevivência é, em média, 12 semanas e cerca de 6 meses ou mais nos CCE bem diferenciados (Bostock 1972).

A cirurgia é o método de tratamento com melhor prognóstico no CCE e no BISC, quando realizada num estágio inicial (Withrow et al. 2020). Gatos com BISC ou CCE do pavilhão auricular apresentam bom prognóstico quando há recessão completa, sendo que gatos com CCE do pavilhão auricular bilateral apresentam um período de sobrevivência inferior a gatos com CCE auricular unilateral. Para além disso, gatos com CCE auricular geralmente apresentam melhor prognóstico que gatos com CCE do plano nasal. Globalmente, a ablação do pavilhão auricular, as nosectomias e a excisão de fragmentos de pálpebra, apresentam bom prognóstico quando realizados com excisão completa (Klopfleisch et al. 2016).

A radioterapia apresenta bom prognóstico, com RC para o BISC, mas não no caso de CCE. Em gatos com CCE do plano nasal, a radioterapia oferece uma RC de 60%, com a duração aproximada de 1 ano (Miller H. et al. 2013; Klopfleisch et al. 2016).

A TF no CCE de pálpebras e plano nasal normalmente tem sucesso, conseguindo-se atingir RC, porém 50% dos gatos recidivam em menos de 1 ano (Klopfleisch et al. 2016).

Em Medicina Humana, a avaliação da sobrevivência em pacientes com CCE de cabeça e pescoço com recurso a técnicas imagiológicas está devidamente estudada,

conhecendo-se que o CCE normalmente recidiva nos 2 anos subsequentes ao tratamento, devendo ser efetuados controlos através de TC ou RM, a cada 3/6 meses (Hodler et al. 2020).

Diversos parâmetros tumorais, clínicos e histológicos estão descritos e estudados, também em Medicina Humana, como fatores de prognóstico de risco elevado para potencial metastático, tais como: localização, tamanho superior a 2 cm, profundidade e tipo histológicos, grau de diferenciação celular, taxa de crescimento, estado de imunossupressão do indivíduo e recidivas. É importante referir que um fator de risco elevado de recidiva tumoral é uma excisão com margens infiltradas pelo tumor (Stratigos et al. 2015).

Está demonstrado que tumores com uma espessura vertical máxima inferior a 2 mm possuem um potencial metastático de 0%, comparado a tumores com uma espessura vertical máxima superior a 2 mm, cujo potencial metastático é superior a 4%, consoante a sua profundidade. A invasão perineural também é um fator de prognóstico negativo de CCE, com uma prevalência estimada de 2.4 - 14%. Nesta, é importante considerar o calibre dos nervos como um fator de prognóstico adicional, que quanto maior o calibre do nervo invadido, pior o prognóstico. Para além disso, CCE com envolvimento de linfonodos aumenta o risco de mortalidade e recidiva, com uma taxa de sobrevivência de apenas 30% em 5 anos (Stratigos et al. 2015).

Para além do considerado, um fator que é preponderante para a manutenção do prognóstico e prevenção da doença é a educação dos tutores nas medidas de proteção dos gatos aos raios UV. Isto pode ser conseguido através de aplicação de bloqueadores de raios UV nas janelas para gatos de interior e a aplicação tópica de protetores solares (fator de proteção 30+), nomeadamente em gatos de risco ou predispostos como manutenção preventiva ou após terapêutica tumoral (Murphy 2013).

## **CAPÍTULO 3: ESTUDO RETROSPETIVO**

### **3.1. Objetivos do estudo**

A presente dissertação de mestrado pretende explorar e tentar dar a conhecer melhor o universo de casos caracterizados por uma amostra de gatos com CCE de cabeça e pescoço, que foram ao HVB, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2017 e 1 de janeiro de 2020. Os dados foram obtidos através da plataforma de registo clínico *wintouch*® do HVB, com os seguintes objetivos:

- Caracterização dos doentes;
- Características relativas ao tumor (método de diagnóstico, localização, identificação como neoplasia primária ou recidiva, tamanho (T), avaliação do envolvimento metastático dos linfonodos locais e/ou regionais (N) e à distância (M));
- Estadiamento TNM dos tumores através de TC;
- Análise da relação entre determinadas características dos animais (idade, raça, sexo, cor da pelagem e comorbilidades já existentes e/ou detetadas no momento do diagnóstico de CCE) com características do tumor (método de diagnóstico, localização, tamanho (T), comportamento metastático local, regional (N) e à distância (M), estadiamento TNM e tratamento efetuado);
- Análise de fatores como resposta à terapêutica, *Compliance*/adesão às recomendações médicas por parte do tutor, decisão de eutanásia ou interrupção do tratamento.

### **3.2. Materiais e métodos**

#### **3.2.1. Critérios de inclusão e exclusão**

Para selecionar a amostra integrada no estudo foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- Gatos observados no HVB entre 1 de janeiro de 2017 e 1 de janeiro de 2020, com diagnóstico de CCE de cabeça e/ou pescoço através de citologia e/ou biópsia;
- Gatos que realizaram TC, pelo menos, de cabeça no HVB e obtiveram relatório da mesma por um Médico Veterinário diplomado em imagiologia.

Quanto aos critérios de exclusão consideraram-se:

- Animais cujos dados eram insuficientes para serem selecionados;
- Animais que desistiram do processo até à realização de TC.

#### **3.2.2. Seleção da amostra e recolha de dados**

Os casos selecionados para o estudo retrospectivo provieram da base de dados digital do HVB, através do *software wintouch*® para clínicas veterinárias, no período entre 1 de

janeiro de 2017 e 1 de janeiro de 2020. Esta plataforma, usada no hospital, permite o registo de informações relativas ao tutor, informações relativas ao animal, registar e analisar toda a história clínica, como todas as observações em consultas, procedimentos e/ou tratamentos que o animal realize dentro do hospital, com identificação do(s) médico(s) que prestaram cuidados. Para além disto, ainda é possível anexar informações complementares, como relatórios dos exames enviados para laboratório e/ou realizados dentro do hospital e faturas.

As TCs, normalmente, são realizadas nas instalações do hospital e posteriormente enviadas para relatório, através da plataforma *VeDim Veterinary Teleradiology*, onde os respetivos relatórios imagiológicos são elaborados por Médicos Veterinários diplomados em diagnóstico por imagem, através do *American College of Veterinary Radiology (ACVR)* e/ou *European College of Veterinary Diagnostic Imaging (ECVDI)*.

Deste modo, procedeu-se ao diálogo com diferentes Médicos Veterinários do HVB, da área da oncologia, de modo a ter uma ideia geral da quantidade de animais com CCE diagnosticados no período considerado, das vias mais adequadas de acesso à informação e qual o local e pessoas indicadas para recolha de informação adicional necessária e/ou em falta, de modo a cumprir os critérios de inclusão. De seguida, recorreu-se à plataforma de relatório de TC supracitada, onde se selecionou o ano pretendido, neste caso, os anos de 2017, 2018 e 2019 e utilizaram palavras-chave como: “gato”, “carcinoma de células escamosas”, “carcinoma espinocelular”, “carcinoma epidermoide”, “cabeça”, “tumor cabeça”, entre outras, de modo a conseguir obter o maior número de relatórios de TC possível, tendo em conta as limitações deste sistema de pesquisa. Com isto, foram reunidos, aproximadamente 100 relatórios de TC de cabeça, em gato, correspondentes ao período de 3 anos considerado. Todos estes relatórios foram meticulosamente analisados, durante um vasto período de tempo, sendo posteriormente selecionados ou não, consoante todas as informações reunidas na sua globalidade.

Após conhecimento de todos os gatos que realizaram TC de cabeça no HVB, cada animal foi pesquisado no software de registo clínico do hospital. Este software permite efetuar um acompanhamento de todos os animais que requisitam cuidados no hospital, detendo todas as informações relativas ao tutor, ao animal, à sua história clínica (observações em consulta, motivos de referência, procedimentos e tratamentos realizados e a realizar), a agendamentos e a faturas. Para além disto, este sistema permite, por norma, anexar informações adicionais, úteis no caso de referências para o HVB, em que podem estar disponíveis anotações de médicos assistentes de outros CAMVs, assim como relatórios de exames laboratoriais que os animais realizaram e que podem ser relevantes durante o seu acompanhamento.

Deste modo, através das informações constantes nos relatórios de TC recolhidos, que foram sublinhadas, resumidas e organizadas em tabelas, pesquisaram-se, individualmente, os animais, ou através do seu nome e/ou em caso de existência de homónimos, através das informações do tutor. Para cada gato considerado, foram descarregados e analisados todos os registos clínicos existentes e todos os exames aos quais foi possível ter acesso, sendo importante referir que, em alguns casos, a informação foi conseguida através de emails com veterinários assistentes que referenciaram o caso para o HVB. Toda esta informação foi também organizada, sendo que depois de aplicados todos os critérios de inclusão, apesar de inicialmente existirem, aproximadamente 100 casos, apenas 34 gatos conseguiram cumprir todos os critérios definidos. É de referir também que entre 2017 e 2018, o HVB atualizou o software clínico, pelo que as informações clínicas respeitantes ao ano de 2017 tiveram de ser retiradas da versão antiga, através de recurso a discos de armazenamento do hospital e/ou acesso online à versão antiga do programa.

### **3.2.3. Caracterização da amostra**

A amostra consiste num conjunto de 34 gatos com CCE de cabeça aos quais foi atribuído, individualmente, um código alfanumérico identificativo. Após diagnóstico de CCE e de realizada a TC, foi possível efetuar o estadiamento para o presente estudo.

Identificou-se o ano de recolha das TC, caracterizaram-se os animais segundo variáveis relativas ao indivíduo estudadas como potenciais fatores de risco (Manuali et al. 2020): estado reprodutivo (intacto/esterilizada/castrado), raça, idade, sexo, cor da pelagem (branco/não branco) e verificou-se, através das fichas clínicas, se detinham alguma comorbilidade associada registada e já existente e/ou detetada no momento do diagnóstico de CCE. No caso da cor da pelagem, a classificação “não branco” inclui todas as cores e padrões de pelagem, como por exemplo: tartaruga, azul, preto, amarelo e tigrado, que não sejam pertencentes à cor branca. Por norma, variáveis como a cor da pelagem, são registadas nas fichas clínicas dos animais; contudo, em alguns casos, verificou-se a ausência de registos, pelo que para se proceder à identificação desta categoria, se identificaram e questionaram os clínicos que acompanhavam o animal e/ou se recorreu a registos fotográficos existentes dos animais, sempre que possível e necessário. Para além disso, é importante referir que a cor da pelagem considerada, foi a cor global, considerando os padrões supracitados, não tendo em conta a cor da pelagem exclusivamente no local da lesão tumoral.

De seguida, caracterizou-se um conjunto de fatores relacionados com o tumor como o método de diagnóstico (citologia e/ou biópsia) e localização anatómica: a localização foi denominada segundo a localização do tumor, no caso de lesões únicas e, segundo o local do tumor de maiores dimensões, seguido pelo local dos tumores de menores dimensões, no caso

das lesões múltiplas). A neoplasia foi ainda classificada como neoplasia primária ou recidiva consoante se tratasse de um CCE diagnosticado pela primeira vez ou um CCE que já tinha ocorrido no passado, respetivamente. Foi avaliado também o tamanho (T), o envolvimento local e regional dos linfonodos (N), a existência de metástases (M) no caso de estar disponível TC de tórax e/ou abdómen e efetuado um estadiamento tumoral final (TNM), através das informações dos relatórios imagiológicos.

Descreveram-se as modalidades terapêuticas realizadas e se existiu, ou não, adesão durante a terapêutica e/ou pós-terapêutica por parte dos tutores no acompanhamento do animal. Avaliou-se ainda a resposta à terapêutica efetuada e se a mesma foi interrompida e/ou a eutanásia foi realizada, por algum motivo, durante o processo. Na resposta à terapêutica, considerou-se a Remissão Completa (RC) como a remissão clinicamente visível de todas as lesões existentes e Ausência de remissão/Sem Resposta (SR) como uma resposta insuficiente à terapêutica instituída, classificada pelos clínicos como SR, porque as lesões não regrediram, de todo, ou não regrediram de forma significativa. Todas estas informações foram conseguidas através da consulta das fichas clínicas dos doentes desde a primeira à última consulta, assim como da leitura dos relatórios de TC de cada animal em questão, como referido anteriormente, pelo que é de salientar que durante todo o processo, verificaram-se faltas de informação relevante e algumas dificuldades no acompanhamento dos casos, em que houve sempre uma tentativa de resolução.

### **3.2.3. Gestão e tratamento estatístico dos dados**

Para a gestão e tratamento dos dados recorreu-se ao software Microsoft Word 2016 e Microsoft Excel 2016, através dos quais foram registadas e apresentadas as associações e conclusões relativas à análise. Foi criada uma base de dados, onde os animais e as diferentes categorias foram organizadas segundo o código alfanumérico e segundo todas as variáveis consideradas a analisar, que funcionou como base no cálculo de todos os valores apresentados.

## **3.3. Resultados**

### **3.3.1. Caracterização da amostra**

#### **3.3.1.1. Parâmetros do indivíduo: ano de proveniência da TC, estatuto reprodutivo, sexo, idade, raça, cor da pelagem e comorbilidades associadas**

No estudo efetuado, diagnosticaram-se 34 gatos castrados/esterilizados no HVB, com CCE e que realizaram TC durante o período de 3 anos supracitados, com a distribuição que se encontra representada no gráfico 1 (Anexo1). A amostra incluiu 22 fêmeas (64,71%) e 12 machos (35,29%) (Gráfico 2), apresentando a distribuição de idades definida no Gráfico 3.

Os animais possuíam uma média de idades de 10 ( $\pm 3,09$ ) anos para o sexo masculino e de 9 ( $\pm 3,66$ ) anos para o sexo feminino, sendo a média global da idade dos animais diagnosticados com CCE de 10 ( $\pm 3,45$ ) anos (Tabela 3, Anexo 3).

Da totalidade da amostra, 33 gatos (97,06%) era sem raça definida (SRD) e apenas 1 gato (2,94%) se verificou pertencente à raça *sphynx* (Tabela 2).

Relativamente à coloração da pelagem, 20 animais (58,82%) eram brancos e 14 animais (41,18%) apresentavam outra coloração de pelagem (não brancos) (Gráfico 4, Anexo 2). Dos gatos brancos: 13 eram do sexo feminino (38,24%) e 7 do sexo masculino (20,59%); e, dos gatos não brancos: 9 eram do sexo feminino (26,47%) e 5 eram do sexo masculino (14,71%) (Gráfico 5).

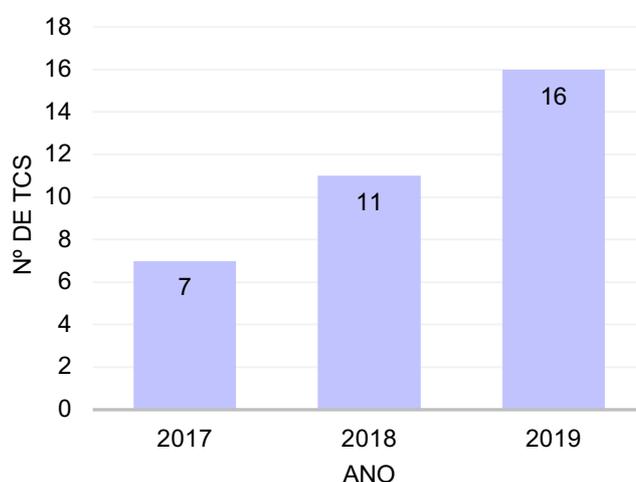
Verificou-se que 50% apresentavam pelo menos 1 doença detetada aquando do diagnóstico de CCE (Tabela 4).

**Tabela 2 - Distribuição das raças**

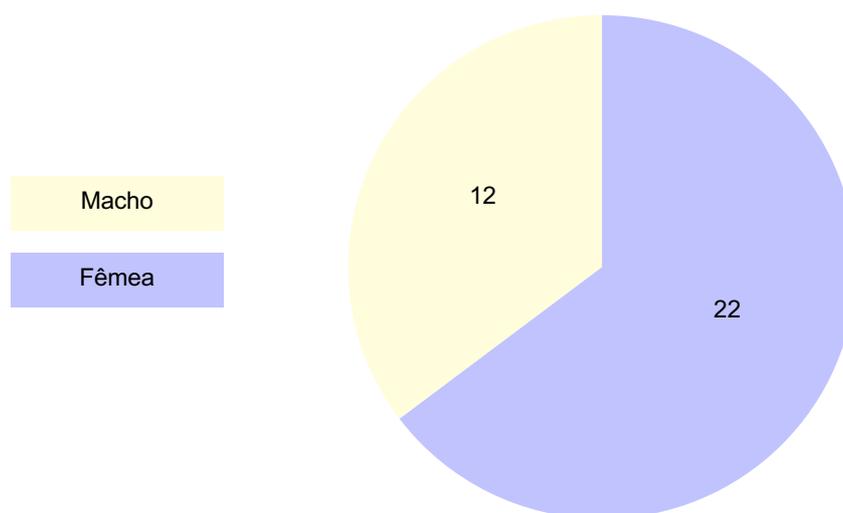
Raça	Nº de indivíduos
<i>Sphynx</i>	1
SRD	33

**Legenda:** SRD - Sem Raça definida

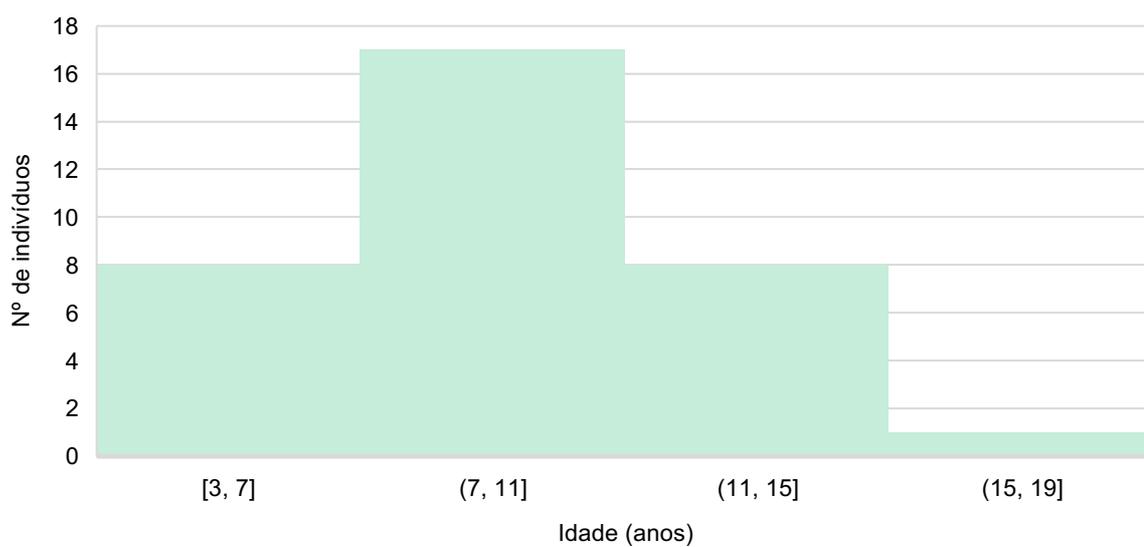
**Gráfico 1 - Distribuição das TCs pelo ano de realização**



**Gráfico 2 - Distribuição de sexos**



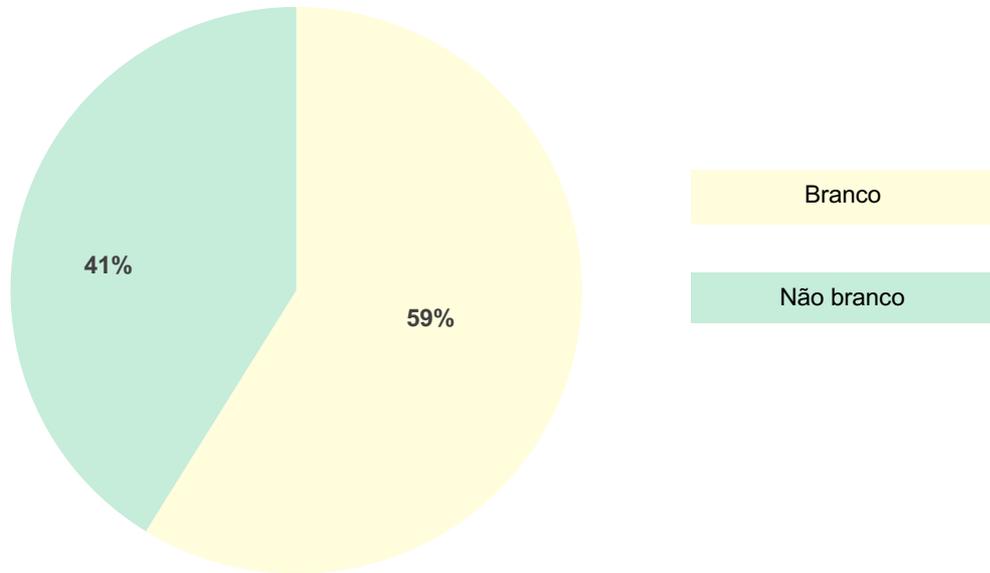
**Gráfico 3 - Distribuição das idades**



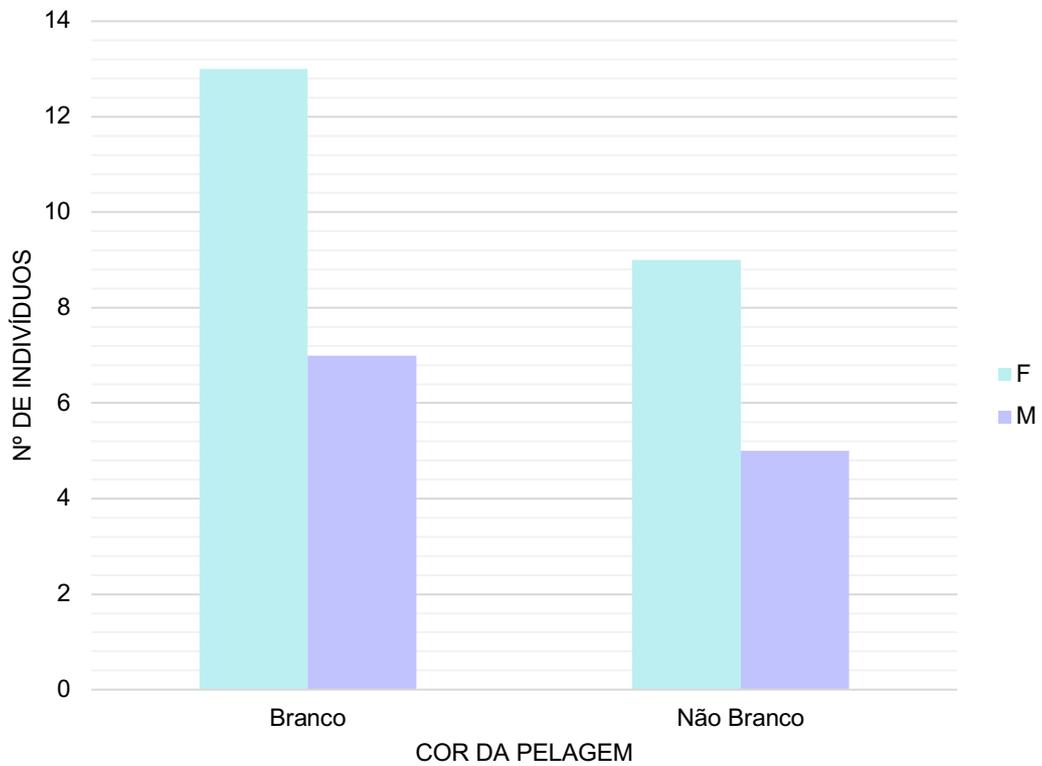
**Tabela 3 - Distribuição da idade segundo o sexo**

<b>Sexo</b>	<b>Nº indivíduos</b>	<b>Média de idade (<math>\pm</math> DP)</b>
<b>M</b>	12	10,083 anos ( $\pm$ 3,088)
<b>F</b>	22	9,227 anos ( $\pm$ 3,663)
<b>Total</b>	34	9,529 anos ( $\pm$ 3,448)

**Gráfico 4 - Distribuição da cor da pelagem**



**Gráfico 5 - Distribuição da cor da pelagem segundo o sexo**



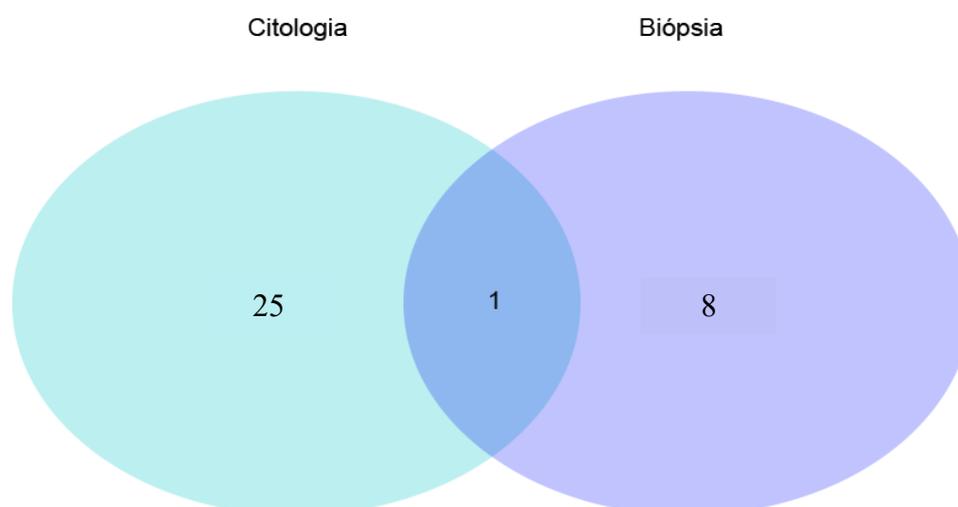
**Tabela 4 - Distribuição das comorbilidades**

COMORBILIDADES	Nº de indivíduos	% de indivíduos
FELV	1	2,94%
Infeção ocular	1	2,94%
Infeção urinária	1	2,94%
Obesidade	1	2,94%
Problemas articulares e sopro cardíaco grau 2	1	2,94%
Sinusite crónica	1	2,94%
<i>Diabetes mellitus</i>	2	5,88%
Gengivoestomatite crónica	2	5,88%
Otite	2	5,88%
Sopro cardíaco grau 4	2	5,88%
FIV	3	8,82%
Nenhuma	17	50,00%

### 3.3.1.2. Metodologia de diagnóstico: citologia e/ou biópsia

De modo a obter um diagnóstico definitivo, foi realizada biópsia e/ou citologia. Verificase que 26 animais (74,47%) obtiveram um diagnóstico de CCE através de citologia e 9 animais (26,47%) realizaram biópsia, sendo que é possível constatar que um dos animais (2,94%) recorreu aos dois métodos de diagnóstico (Figura 1, Anexos 4 e 5).

**Figura 1 - Metodologias de diagnóstico**



### 3.3.1.3. Localização das lesões

Como pode ser observado na Tabela 5, as lesões apresentam um amplo padrão de distribuição, ao longo da cabeça. Das localizações mais importantes a referir, constata-se que 16 animais (47,06%) apresentavam uma lesão no plano nasal, seguindo-se 5 animais (14,71%) com lesões no pavilhão auricular e 4 animais (11,76%) com lesões na pálpebra. Tumores com localizações múltiplas com sede no plano nasal e no pavilhão auricular e no plano nasal e no globo ocular, apresentam uma distribuição de 2 gatos cada uma (5,88%), sendo que as restantes localizações apresentam uma distribuição singular (2,94%).

**Tabela 5 – Distribuição da localização das lesões**

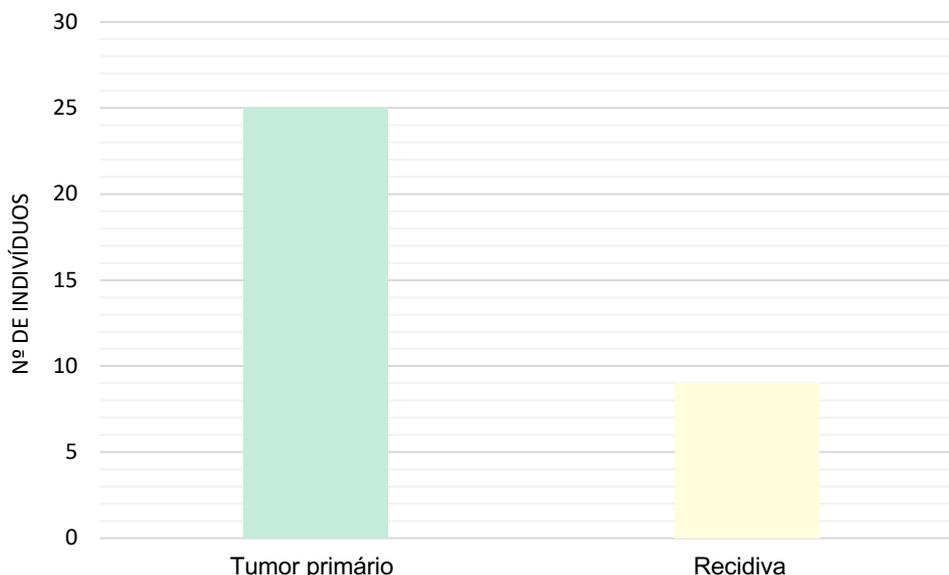
Localização da lesão	Nº de indivíduos	% de indivíduos
Metastático	1	2,94%
Ocular e pavilhão auricular	1	2,94%
Oral e pavilhão auricular	1	2,94%
Facial	1	2,94%
Sublingual	1	2,94%
Nasal e pavilhão auricular	2	5,88%
Nasal e ocular	2	5,88%
Palpebral	4	11,76%
Pavilhão auricular	5	14,71%
Nasal	16	47,06%

### 3.3.1.4. Parâmetros do tumor: neoplasia primária ou recidiva, tamanho, avaliação dos linfonodos, metastização e estadiamento tumoral

As neoplasias, depois de diagnosticadas e de realizada TC, foram avaliadas, consoante as características presentes nos relatórios de tomografia descritos por um médico veterinário diplomado. Com isto, efetuou-se uma classificação segundo o modelo TNM, já referido.

### 3.3.1.4.1. Neoplasia primária ou recidiva

Gráfico 6 – Identificação temporal do tumor



Quanto à classificação da origem da neoplasia (primária ou secundária/recidiva), observou-se que 25 gatos (73,53%) apresentaram uma neoplasia primária e 9 gatos (26,47%) apresentaram uma recidiva de um CCE anterior, como identificado no Gráfico 6 (Anexo 9).

### 3.3.1.4.2. Determinação de T

A avaliação do tamanho do tumor (T) foi efetuada de acordo com o estadiamento TNM, representado anteriormente, na íntegra, pela tabela 1. Abaixo, apresenta-se um excerto dessa mesma tabela, a tabela 6, onde se apresentam as informações unicamente respeitantes a esta categoria.

Tabela 6 – Avaliação do tamanho do tumor (T) segundo o modelo TNM

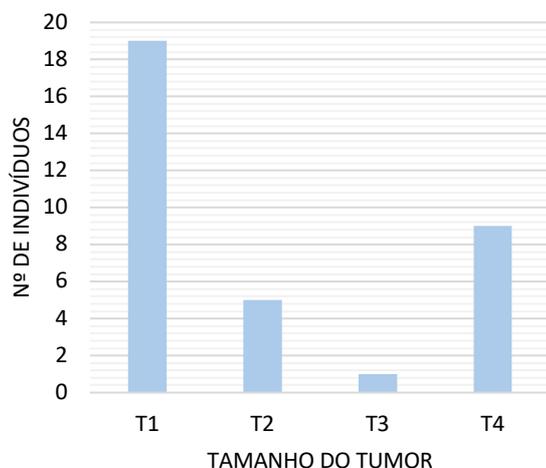
Tumor primário (T)
<b>T0</b> Sem evidência de tumor
<b>Tis</b> Carcinoma in situ
<b>T1</b> Tumor com <2cm de diâmetro, superficial ou exófitico
<b>T2</b> Tumor com 2-5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea independentemente do tamanho
<b>T3</b> Tumor com >5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea independentemente do tamanho
<b>T4</b> Tumor com invasão de outras estruturas, como a fáscia, cartilagem, osso ou músculo
<i>Nota:</i> Tumores simultâneos são classificados por número, sendo que é selecionado o maior T categórico e o número de tumores é colocado entre parênteses, por exemplo, T1(5). Tumores sucessivos, são classificados de modo independente.

Relativamente ao tamanho do tumor (T), verificou-se que 19 animais (55,88%) apresenta uma neoplasia caracterizada em T1 (com dimensão inferior a 2cm de diâmetro no seu eixo maior, superficial ou exofítico), seguindo-se 9 animais (26,47%) com uma neoplasia categorizada em T4 (invade estruturas como fáscia, músculo, osso ou cartilagem). Os restantes animais agruparam-se na categoria T2 (14,71%) (tumor com 2-5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea independentemente do tamanho) e apenas um gato na categoria T3 (2,94%) (tumor com >5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea independentemente do tamanho), como se pode confirmar nos Gráficos 7 e 8.

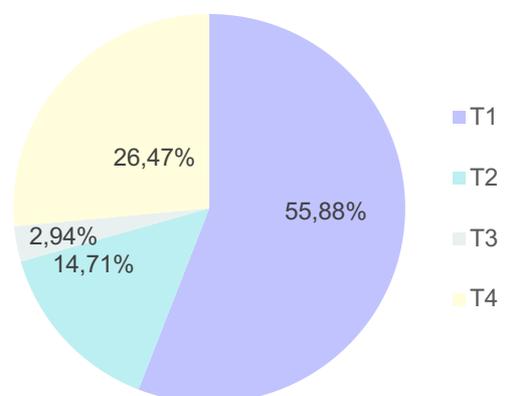
O T apresentou uma distribuição segundo o sexo representada na tabela 7 (Anexo 6). Nas categorias T1, T2 e T4, a maior percentagem acometeu o sexo feminino (35,29%, 8,82% e 20,59%, respetivamente) e na categoria T3 apenas um animal (2,94%) do sexo masculino representou a categoria.

Relativamente à distribuição do T segundo a cor da pelagem (Anexo 8), verificou-se que em T1: 13 gatos (38,24%) são brancos e 6 gatos (17,65%) apresentaram pelagem não branca. Na segunda categoria mais abundante, os animais de T4, apenas 3 animais (8,82%) apresentaram pelagem branca e 6 animais (17,65%) apresentaram pelagem não branca. As restantes distribuições relativas a este tópico estão representadas no Gráfico 9. Verificou-se também que a média de idades de animais classificados como T1 e T3 é de 10 anos ( $\pm 3,51$ ) e em animais classificados como T2 é de 8.8 anos ( $\pm 3,27$ ). Na categoria T4 a média de idades foi de 9 anos ( $\pm 3,82$ ) (Tabela 8).

**Gráfico 8 - Distribuição absoluta do T**



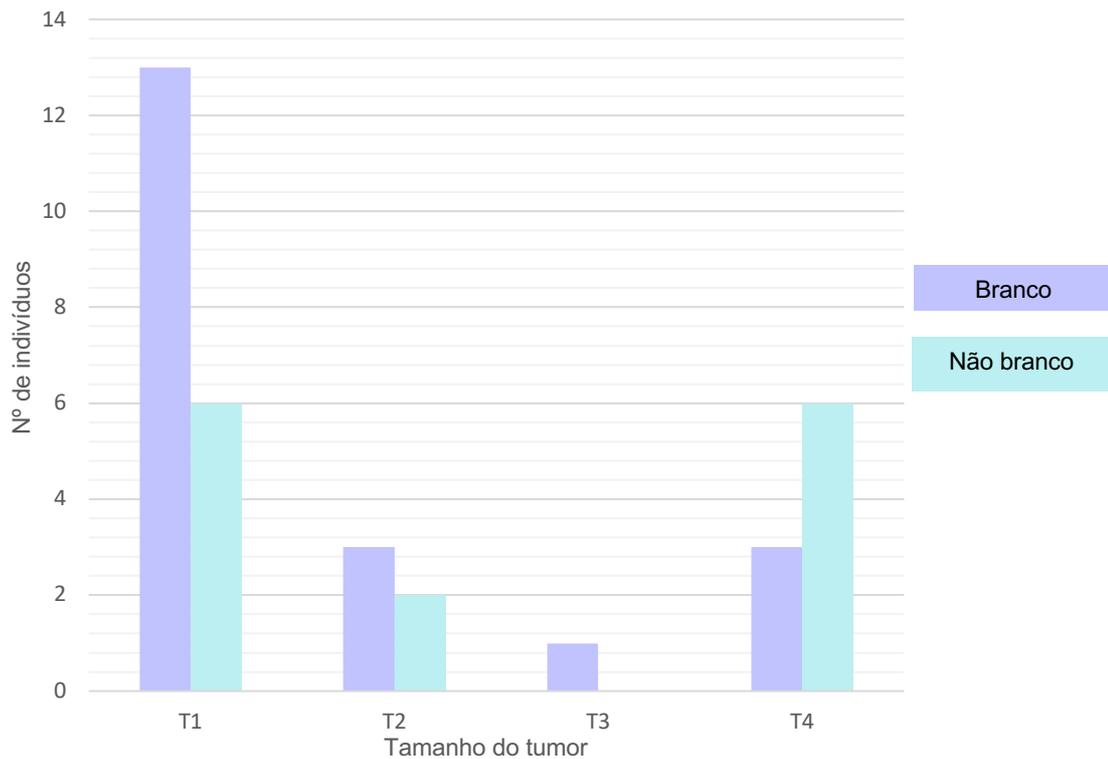
**Gráfico 7 - Distribuição relativa do T**



**Tabela 7 - Distribuição do T segundo o sexo**

Tamanho	Nº de indivíduos	% de indivíduos
<b>T1</b>	19	55,88%
<b>Fêmea</b>	12	35,29%
<b>Macho</b>	7	20,59%
<b>T2</b>	5	14,71%
<b>Fêmea</b>	3	8,82%
<b>Macho</b>	2	5,88%
<b>T3</b>	1	2,94%
<b>Macho</b>	1	2,94%
<b>T4</b>	9	26,47%
<b>Fêmea</b>	7	20,59%
<b>Macho</b>	2	5,88%

**Gráfico 9 - Distribuição do T pela cor da pelagem**



**Tabela 8 - Distribuição média de idades em T**

Tamanho do tumor (T)	Média de idade ( $\pm$ DP)
T1	10 anos ( $\pm$ 3,511)
T2	8,8 anos ( $\pm$ 3,271)
T3	10 anos ( $\pm$ 0)
T4	8,888 anos ( $\pm$ 3,822)

### 3.3.1.4.3. Avaliação de linfonodos

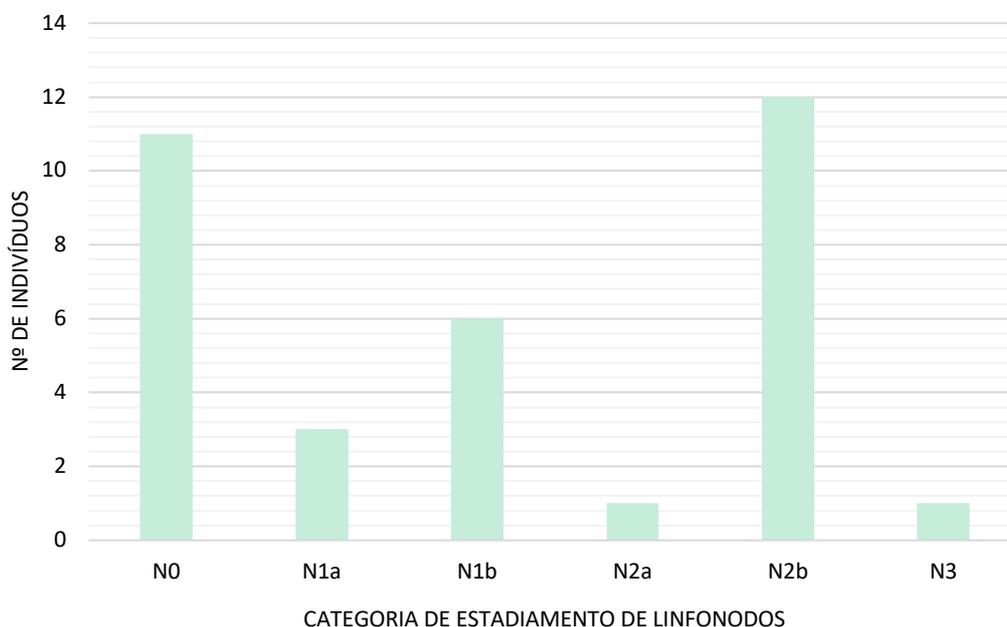
A avaliação dos linfonodos regionais (N) foi efetuada de acordo com o estadiamento TNM, representado no excerto da tabela 1, a tabela 9, abaixo indicado.

**Tabela 9 – Avaliação de linfonodos (N) segundo o modelo TNM**

Linfonodos Regionais (N)
<b>N0</b> Sem evidência de envolvimento dos N
<b>N1</b> Linfonodos móveis ipsilaterais
<b>N1a</b> Linfonodos considerados não metastáticos
<b>N1b</b> Linfonodos considerados metastáticos
<b>N2</b> Linfonodos móveis contralateral ou bilateralmente
<b>N2a</b> Linfonodos considerados não metastáticos
<b>N2b</b> Linfonodos considerados metastáticos
<b>N3</b> Linfonodos fixos

À medida que os relatórios de TC e as fichas clínicas eram analisadas, foram registadas as alterações físicas e imagiológicas relativas aos linfonodos que drenam a zona da cabeça. Através da utilização do modelo TNM, verificou-se que 12 gatos (35,29%) pertencem à categoria N2b (linfonodos móveis contralateral ou bilateralmente e considerados metastáticos), 11 animais (32,35%) pertencem à categoria N0 (Sem evidência de envolvimento dos linfonodos), 6 gatos (17,65%) pertencem à categoria N1b (linfonodos móveis ipsilaterais e considerados metastáticos) e 3 gatos (8,82%) pertencem à categoria N1a (linfonodos móveis ipsilaterais e considerados não metastáticos). As categorias N2a (linfonodos móveis contralateral ou bilateralmente e não considerados metastáticos) e N3 (linfonodos fixos) apenas se encontram representadas por 1 único animal (2,94%), cada uma (Gráfico 10, Anexo 7).

**Gráfico 10 – Avaliação de linfonodos segundo o modelo TNM**



#### **3.3.1.4.4. Metastização**

A avaliação de metástases à distância (M) foi efetuada de acordo com o estadiamento TNM, representado no excerto da tabela 1, a tabela 10, abaixo indicado.

**Tabela 10 – Avaliação da metastização (M) segundo o modelo TNM**

<b>Metástases Distantes (M)</b>
<b>M0</b> Sem evidência de metástases à distância
<b>M1</b> Metástases à distância detetadas – Especificar local

A metastização não pôde ser avaliada, com exceção de 2 casos (5,88%) nos quais existindo exames, foi possível identificar metástases à distância. Considera-se, portanto, Mx todos os casos em que a metastização não conseguiu ser determinada.

#### **3.3.1.4.3. Estadiamento tumoral**

Analisando a Tabela 11, é possível verificar que 9 animais (26,47%) foram estadiados como T1N0Mx (tumor com dimensão inferior a 2cm de diâmetro no seu eixo maior, superficial ou exofítico, sem evidências de envolvimento dos linfonodos). Seguiram-se 8 animais

(25,53%) com o estadiamento T1N2bMx (tumor com dimensão inferior a 2cm de diâmetro no seu eixo maior, superficial ou exofítico, com linfonodos móveis contralateral ou bilateralmente e considerados metastáticos) e 4 animais (11,76%) com o estágio T4N1bMx (tumor com invasão de outras estruturas como fáscia, cartilagem, osso ou músculo e linfonodos móveis ipsilaterais e considerados metastáticos). 2 gatos (5,88%) apresentaram o estágio T2N2bMx (tumor com 2-5cm de diâmetro ou com mínima invasão da faixa subcutânea, independentemente do tamanho com linfonodos móveis contralateral ou bilateralmente e considerados metastáticos). As restantes categorias de estadiamento obtidas apresentaram apenas 1 gato (2,94%), cada uma.

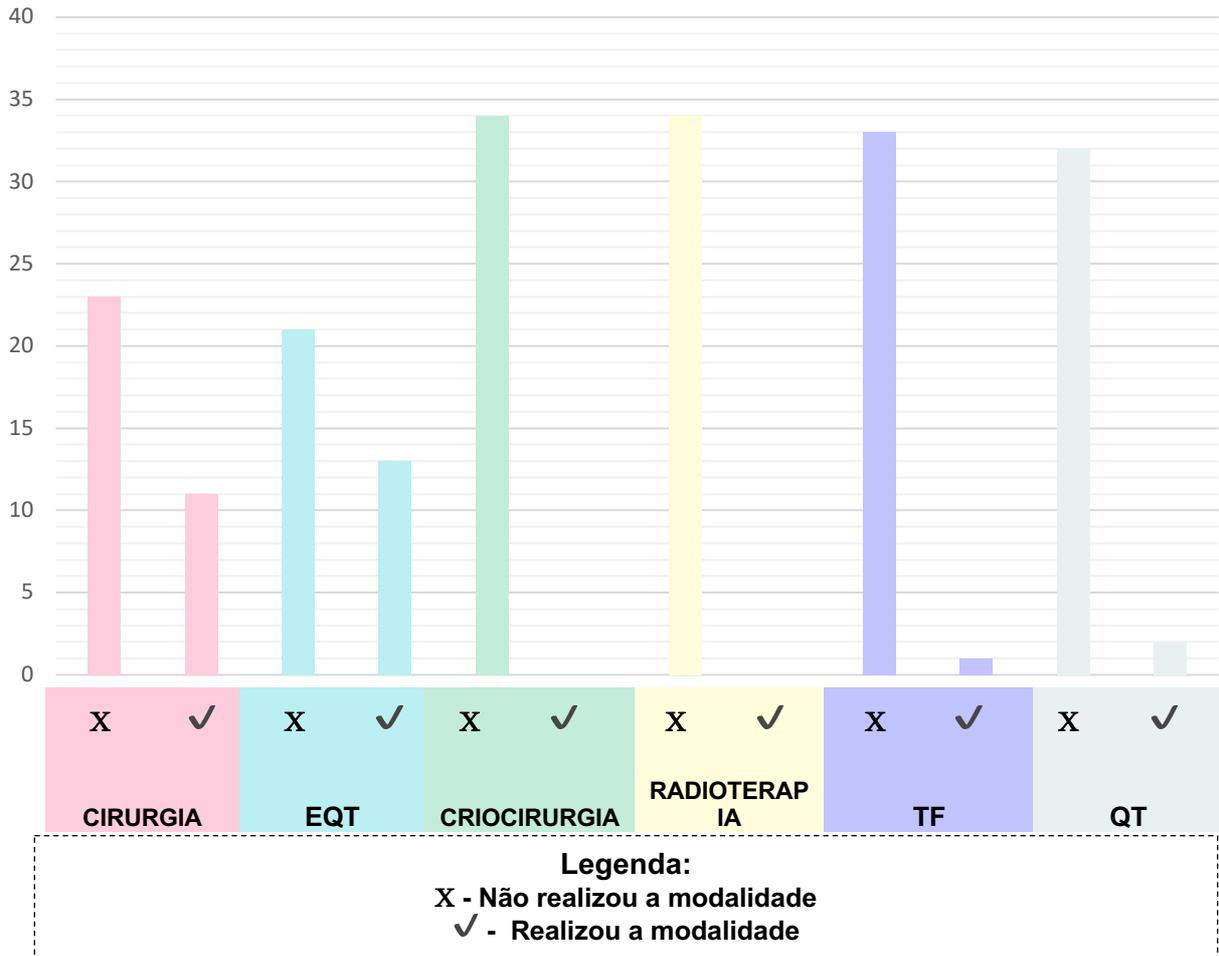
**Tabela 11 - Estadiamento tumoral**

Estadio do tumor	Nº de indivíduos	% de indivíduos
T1N0Mx	9	26,47%
T1N1aMx	1	2,94%
T1N1bMx	2	5,88%
T1N2bMx	8	23,53%
T2N1aMx	1	2,94%
T2N1bMx	1	2,94%
T2N2bMx	2	5,88%
T3N0Mx	1	2,94%
T4N0Mx	1	2,94%
T4N1bMx	4	11,76%
T4N2aMx	1	2,94%
T4N2bM1	1	2,94%
T4N2bMx	1	2,94%
T4N3M1	1	2,94%

### 3.3.1.5. Terapêutica

As terapêuticas realizadas encontram-se agrupadas e representadas no Gráfico 11 (Anexo 10). Verificou-se que a modalidade terapêutica mais utilizada foi a EQT, com 13 animais (38,24%). Segue-se a Cirurgia, com 11 animais (32,35%), a Quimioterapia com 2 animais (5,88%) e a Terapêutica Fotodinâmica com 1 animal (2,94%). Modalidades como a Radioterapia e a Criocirurgia não foram utilizadas por nenhum dos animais considerados neste estudo.

**Gráfico 11 - Realização de modalidades terapêuticas**



Na modalidade de EQT, foi realizada em 9 animais (26,47%) como modalidade única, sendo que outros animais combinaram esta modalidade após a cirurgia (5,88%) ou durante a cirurgia (2,94%). Dos 11 gatos que realizaram cirurgia, 3 animais (8,82%) realizaram uma amputação total bilateral dos pavilhões auriculares, 2 animais (5,88%) realizaram uma amputação unilateral do pavilhão auricular, 2 animais (5,88%) realizaram nosectomias totais e 1 animal (2,94%) realizou uma nosectomia parcial. Para além do referido, exenteração cirúrgica do globo ocular com linfadenectomia e tonsilectomia, com esvaziamento ganglionar foram outras cirurgias realizadas, cada uma representada por 1 indivíduo (2,94%). A terapêutica fotodinâmica das lesões dos pavilhões auriculares foi realizada num dos casos (2,94%). A nível de QT, o Toceranib foi utilizado como fármaco comum em dois gatos (5,88%), sendo que num dos casos em combinação com um AINE (2,94%) e noutro caso, recorreu-se a um protocolo em associação com a carboplatina (2,94%) (Tabela 12).

**Tabela 12 - Terapêuticas discriminadas**

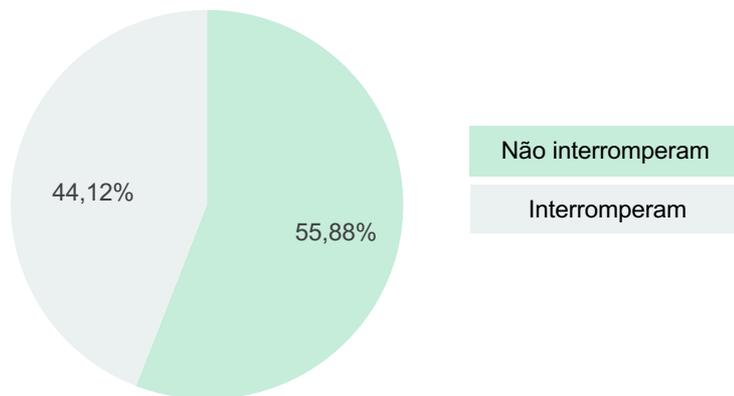
<b>Tratamento</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>% de indivíduos</b>
Eletroquimioterapia intra-cirúrgica	1	2,94%
Excisão cirúrgica com linfadanectomia mandibular. Fototerapia nos pavilhões auriculares e zona supraorbitária.	1	2,94%
Nossectomia total com reconstrução	1	2,94%
Nossectomia parcial com pré-maxiletomia	1	2,94%
Nossectomia total e duas sessões de eletroquimioterapia	1	2,94%
Toceranib e Anti-Inflamatório Não Esteroide (AINE)	1	2,94%
Toceranib e carboplatina	1	2,94%
Tonsilectomia direita, esvaziamento do linfonodo retrofaríngeo e eletroquimioterapia	1	2,94%
Amputação do pavilhão auricular bilateral	2	5,88%
Ablação total do pavilhão auricular	3	8,82%
Eletroquimioterapia	9	26,47%
Nenhum	12	35,29%

### **3.3.1.6. Interrupção do tratamento, adesão à terapêutica pelo tutor, eutanásia e remissão tumoral**

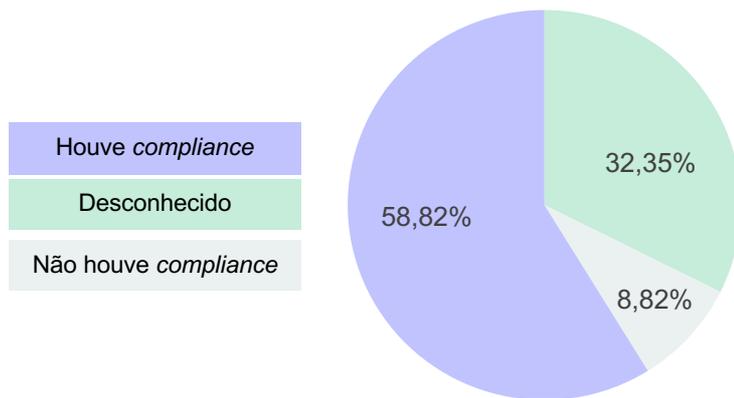
Através do gráfico 12, é possível constatar que 15 animais (44,12%) interromperam o processo de acompanhamento no HVB após diagnóstico de CCE e 19 animais (55,88%) continuaram o acompanhamento clínico até ao fim do tratamento (Anexo 12).

Relativamente à adesão à terapêutica por parte do tutor, pela prestação de cuidados de enfermagem e/ou cuidados médicos em casa é possível verificar, através do Gráfico 13 (Anexo 11), que da totalidade da amostra, 20 tutores (58,82%) cumpriram tudo o que era necessário durante o processo de acompanhamento, 11 tutores (32,35%) apresentam *compliance* desconhecida, o que significa que ou abandonaram ou desistiram durante o processo e 3 tutores (8,82%) não apresentaram adesão ao tratamento.

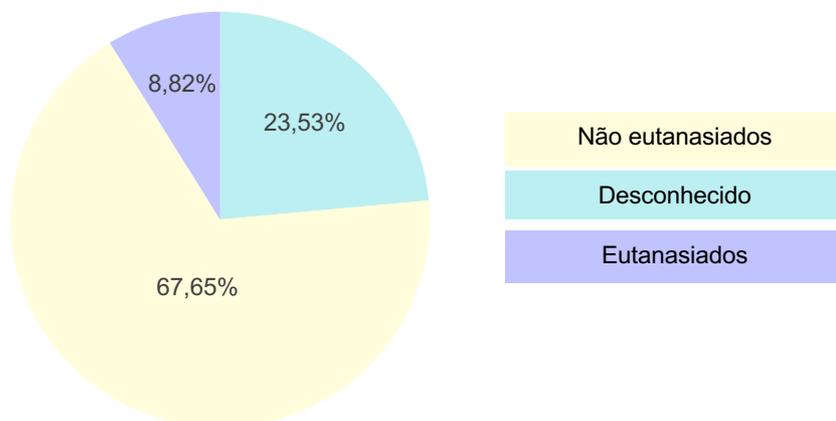
**Gráfico 12 - Distribuição das interrupções de tratamento**



**Gráfico 13 - Distribuição da adesão à terapêutica (*compliance*) por parte do tutor**



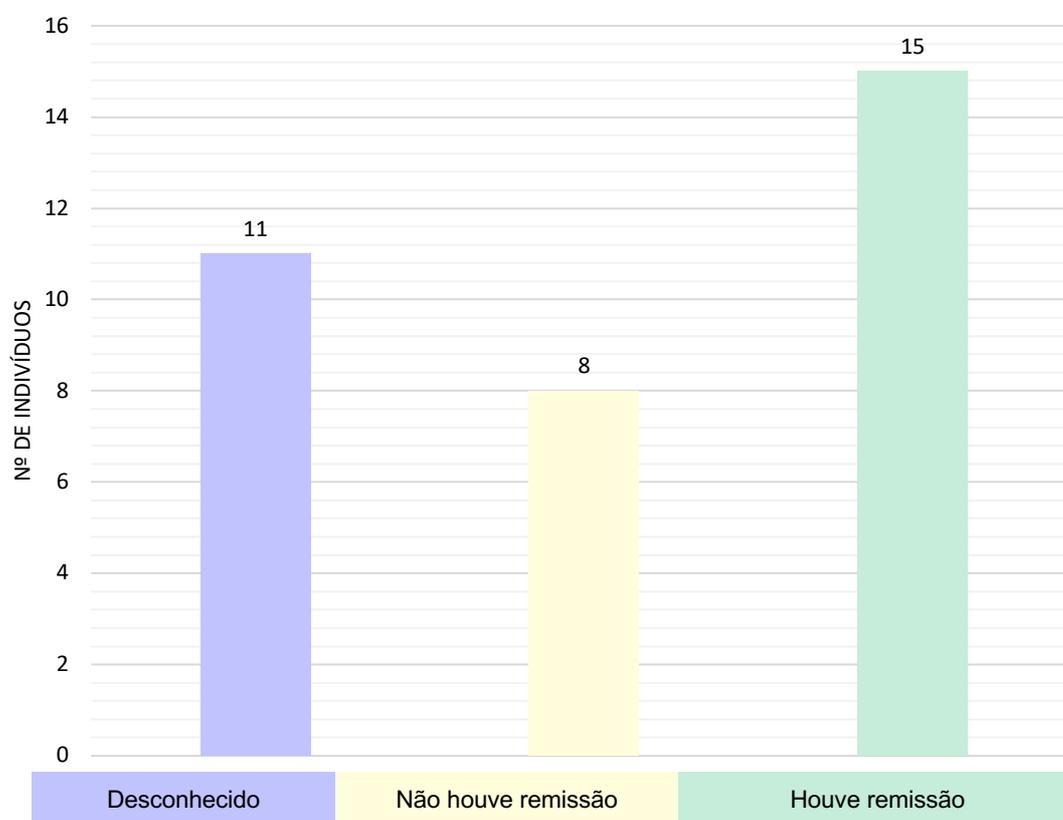
**Gráfico 14 - Distribuição das Eutanásias**



Através do Gráfico 14, é possível verificar que 23 animais (67,65%) não foram eutanasiados, tendo os tutores eventualmente optado por realizar alguma modalidade terapêutica e/ou cuidados paliativos; 8 animais (23,53%) apresentam-se como desconhecidos relativamente a esta categoria, por abandono e/ou desistência e/ou falta de informação; e 3 animais (8,82%) foram eutanasiados no HVB, após avaliação médica e preenchimento dos critérios definidos para optar por esta via (Anexo 13).

Quanto à remissão tumoral, é possível constatar que 15 animais (44,12%) apresentaram remissão tumoral, em 11 animais (32,35%) não se conhece a evidência de remissão, por motivos de eutanásia, desistência ou falta de informação e 8 animais (23,53%) apresentaram doença progressiva (Gráfico 15, Anexo 14).

**Gráfico 15 - Distribuição da remissão tumoral**



### **3.4. Discussão**

Após análise dos dados recolhidos, verificou-se que o número de TCs cresceu no sentido temporal: à medida que o ano de realização de TC se tornou mais recente, maior foi o número de TCs realizadas: de 7 TCs em 2017 (20,58%) evoluiu-se para 16 TCs em 2019 (47,08%). Uma possível explicação esta situação pode dever-se ao facto do HVB possuir aparelho de TC desde 2016 e isto ter contribuído para que os gatos, após consulta, pudessem

realizar este exame no mesmo local. Além disso, com o passar do tempo, a divulgação deste meio de diagnóstico possivelmente terá aumentado, o que poderá justificar também a intensificação no uso deste aparelho. Este aumento também pode estar relacionado com o facto de estarmos perante um crescimento exponencial na prestação de cuidados médico-veterinários em que, como foi referido anteriormente, cada vez mais há uma medicina baseada na prevenção, um recurso a meios de diagnóstico em maior quantidade e mais diversificados e uma maior consciencialização por parte da sociedade relativamente à saúde animal e aos meios de tratamento a que podem recorrer (Klopfleisch et al. 2016; Withrow et al. 2020). Assim, é esperado que com o evoluir do tempo se justifique que cada vez mais pessoas recorram a especialidades médico-veterinárias e invistam numa abordagem mais completa de diagnóstico e tratamento, tal como em Medicina Humana (Withrow et al. 2020).

Como referido na revisão bibliográfica, a TC tem-se revelado um dos métodos de diagnóstico mais importantes no CCE e noutros tumores, nomeadamente no que diz respeito à caracterização do tumor primário, à escolha da melhor abordagem cirúrgica, à deteção e caracterização de doença metastática e à caracterização de fatores de prognóstico (Hahn 2002; Henry e Higginbotham 2010), o que demonstra a importância da sua realização, tanto para estadiamento e tratamento, como para definição de prognóstico. É fundamental referir que, normalmente, os CCE surgem em zonas de difícil acesso cirúrgico e que, independentemente do grau de desenvolvimento da neoplasia, é sempre aconselhada a realização de uma avaliação do tumor e das estruturas anatómicas envolvidas e/ou infiltradas, de modo a se estadiar segundo critérios estabelecidos e determinar a melhor terapêutica a instituir. A realização de TC no período pós-cirúrgico, é uma ferramenta muito importante, dado que permite ao clínico fazer uma classificação da evolução real da doença e da adaptação das estruturas anatómicas do paciente à terapêutica realizada (Hodler et al. 2020). Para além disto, a TC como método de rastreio em intervalos de tempo regulares e estabelecidos pelo oncologista, assume um papel fulcral na monitorização da progressão de doença e a sua classificação (estados de remissão, de doença estável ou de doença progressiva). Não menos relevante, no caso do CCE, a capacidade de visualização de estruturas e a sensibilidade superior da TC, torna-a muito vantajosa também para a realização de biópsias e protocolos de radioterapia.

Deste modo, neste estudo, é possível constatar que a Tomografia se revela uma ferramenta crucial no diagnóstico, estadiamento, tratamento e monitorização do CCE, meio sem o qual não era possível realizar nenhuma abordagem suficientemente eficaz neste tipo de neoplasia.

Após observação macroscópica da massa tumoral pelo Médico Veterinário, os tutores tinham duas vias possíveis de diagnóstico, não mutuamente exclusivas: a citologia e a biópsia. Após observação das citologias e biópsias no HVB, é emitido um relatório por um médico

veterinário interno ou externo ou através de um laboratório comercial, no caso da amostra ter sido enviada para fora do HVB. Na amostra em estudo, 74,47% dos animais obtiveram um diagnóstico de CCE através de citologia e 26,47% através de biópsia, sendo que apenas um (2,94%) efetuou as duas metodologias de diagnóstico. As diferenças entre a citologia e a biópsia já foram referidas na revisão bibliográfica e o facto de a maioria dos animais da amostra terem realizado um diagnóstico citológico, pode ser explicado, por se tratar de um método mais rápido, mais simples de realizar, normalmente sem necessidade de anestesia e com baixo custo, comparativamente à biópsia (Morris e Dobson 2001; Klopfleisch et al. 2016). Contudo, apesar das vantagens apresentadas pela citologia, a biópsia deveria ser realizada como método único ou como complementar à citologia. Mesmo possuindo alguns riscos acrescidos, a biópsia permite a obtenção de um diagnóstico definitivo de CCE e avaliação, em alguns casos, de características importantes e essenciais, como a classificação do tumor (Morris e Dobson 2001; Hahn 2002; Klopfleisch et al. 2016). Porém, na falta de meios, por celeridade do processo e/ou logística adotada pelos clínicos, a realização de citologia pode surgir como o único método de diagnóstico em determinadas circunstâncias e, mesmo estando associada a uma menor sensibilidade e especificidade no diagnóstico de CCE do que a biópsia, pode, por vezes, fornecer um diagnóstico definitivo.

Um fator relativo ao indivíduo, já estudado como um fator de risco, é a cor da pelagem. Na amostra verificou-se que 20 gatos (58,82%) eram brancos e 14 gatos (41,18%) apresentavam outra coloração (não branca). Como já referido, sabe-se que gatos de pelagem branca têm uma predisposição 13 vezes maior para ter CCE do que gatos com pelagem não branca (Miller H. et al. 2013). Na população de estudo, mais de metade dos gatos têm pelagem branca, o que poderá ser um indício corroborativo deste fator de risco.

Quanto ao padrão de distribuição lesional, verificou-se que 16 indivíduos (47,06%) apresentaram uma lesão no plano nasal, 5 indivíduos (14,71%) lesões no pavilhão auricular e 4 indivíduos (11,76%) lesões na pálpebra. Estes dados são compatíveis com estudos anteriores que referem que 80% das lesões do CCE surgem: no plano nasal, pavilhões auriculares e pálpebras (Miller H. et al. 2013). Mesmo nos locais onde se verificaram localizações múltiplas, como no plano nasal e no globo ocular (2 indivíduos - 5,88%) e, no pavilhão auricular e no globo ocular (2 indivíduos - 5,88%), a localização afeta sempre uma das áreas mais comuns de exposição à radiação UV. Devemos também considerar que, normalmente, são áreas facilmente observáveis e detetáveis pelos tutores pelo que, maioritariamente, se tornam perceptíveis como algo novo e anormal no animal, levando à procura de cuidados médico veterinários.

A existência de comorbilidades associadas aquando da confirmação do diagnóstico de CCE pode revelar-se um fator de risco importante, sendo que na amostra 50% dos gatos apresentavam pelo menos 1 doença concomitante. Dentro das comorbilidades existentes nos

animais aquando do diagnóstico, verificou-se que 3 gatos (8,82%) estavam infetados com FIV e 1 gato (2,94%) era seropositivo para FeLV. Este pequeno número de animais detetados para este estatuto, muito relevante clinicamente nesta espécie, poderá ser sugestivo de falta de meios para a sua realização, pouca sensibilização por parte dos tutores para estas doenças ou falha de transferência de informação entre CAMVs, o que justifica, em alguns casos, a ausência de informação na ficha clínica do animal.

A existência de comorbilidades associadas ao animal aquando do diagnóstico de CCE é muito importante, na medida em que determinadas doenças e/ou afeções podem limitar a escolha terapêutica. Para além disso, o facto de metade da amostra não revelar nenhuma comorbilidade detetada até ao momento do diagnóstico, não exclui, de modo algum, a sua existência, se esta não tiver sido explorada. Portanto, apesar de não se terem detetado comorbilidades em metade dos animais, isso não invalida a possível existência de alguma comorbilidade assintomática e/ou não detetada e diagnosticada. Contudo, o facto de metade dos animais terem diagnosticados problemas crónicos, que necessitam de seguimento clínico ativo, em alguns casos dispendiosos, pode ser uma vez mais, um indicador positivo de responsabilidade e/ou consciência por parte dos tutores na manutenção da saúde dos animais.

Os gatos realizaram diferentes modalidades terapêuticas, resultantes de uma interação entre diferentes variáveis: relativas ao tumor (grau do tumor, localização, estadiamento e prognóstico); à situação clínica do animal (idade, sexo, raça, cor de pelagem e comorbilidades associadas); ao tutor (vínculo afetivo, disponibilidade económica e de meios); e ao clínico (experiência profissional e grau de atualização curricular). As modalidades terapêuticas utilizadas foram: a EQT com 13 indivíduos (38,24%); a Cirurgia com 11 indivíduos (32,35%), a Quimioterapia com 2 indivíduos (5,88%) e a TF com 1 indivíduo (2,94%). O facto da EQT ter sido a modalidade mais utilizada pode ser explicada por diversos motivos. A maioria das lesões serem de categoria T1, ou seja, de pequenas dimensões e a EQT ser uma modalidade indicada em lesões de pequenas dimensões. Para além disso, o HVB é dos únicos sítios no país em que esta modalidade se realiza em Medicina Veterinária, pelo que em muitos casos é aconselhada por evidência clínica, tanto por clínicos internos ao hospital, como em casos de referenciação, que muitas vezes se deslocam ao hospital só para a realização desta modalidade terapêutica.

Quanto à cirurgia, os procedimentos cirúrgicos mais realizados foram as amputações de pavilhões auriculares uni (5,88%) ou bilaterais (5,88%) e as nosectomias parciais (2,94%) ou totais (5,88%). Linfadenectomias e tonsilectomias também foram realizadas durante os procedimentos cirúrgicos, sempre que indicado por presença e/ou suspeita de processo metastático ganglionar. O facto da cirurgia ter sido a segunda modalidade mais utilizada pode indicar uma tentativa de ação mais eficaz contra o CCE, nomeadamente em estadios T4, dado

que, como referido na revisão bibliográfica, é o método mais eficaz de tratamento do CCE. As modalidades utilizadas como pinectomia, nosectomia e resseção de pálpebras estão indicadas como cirurgias eficazes no gato e esteticamente aceitáveis pelos tutores (Miller H. et al. 2013).

A TF é outra modalidade disponível no HVB, sendo realizada em apenas um caso (2,94%) da amostra e como tratamento complementar, devido, possivelmente, ao seu poder potenciador de ação em conjugação com outras modalidades (Buchholz e Walt 2013). Porém, como a TF é indicada em lesões muito pequenas e superficiais de CCE (Stell et al. 2001), ou seja, exige uma deteção muito precoce da neoplasia, o que pode justificar não ter sido usada como um dos tratamentos preferenciais.

A nível de QT, o Toceranib foi utilizado em dois indivíduos (5,88%), num em combinação com um AINE (2,94%) e noutro caso, em combinação com a carboplatina (2,94%). A quimioterapia não é o método mais eficaz na terapêutica de CCE (Kisseberth et al. 2008), o que pode justificar a sua utilização em apenas 2 animais, nesta categoria. Contudo, foi uma modalidade utilizada, nomeadamente com recurso aos fármacos referidos como o Toceranib, porque há estudos que evidenciam alguma eficácia neste tumor (Wiles et al. 2017). Outra explicação para o recurso a este método de tratamento pode ser a opção dos tutores por um tratamento paliativo, que normalmente se pode efetuar para controlo da neoplasia, por via deste tipo de protocolo. Contudo, nem sempre está registado, na ficha clínica, o verdadeiro motivo de optarem por determinada via terapêutica.

Quanto aos indivíduos que não realizaram qualquer tratamento no HVB, esta opção por parte dos tutores concretizou-se por decisão de desistência de acompanhamento oncológico no HVB, em detrimento de seguimento no veterinário assistente ou opção de realização de eutanásia do animal devido a estado avançado de doença ou diminuição acentuada da qualidade de vida. Os tratamentos e todo o acompanhamento de um animal oncológico são um processo dispendioso e emocionalmente complexo, pelo que muitos tutores, ou por falta de capacidade económica ou emocional, optam por desistir do mesmo.

Quanto às desistências, como referido, 15 indivíduos (44,12%) desistiram/abandonaram o tratamento oncológico e 19 indivíduos (55,88%) continuaram o acompanhamento clínico. Apesar destes valores se mostrarem próximos, a maioria dos tutores opta por tratar os animais. Isto poderá sugerir uma consciencialização cada vez maior acerca do que é um paciente oncológico em Medicina Veterinária. Contudo, o número de desistências ainda é elevado, provavelmente por motivos de preferência pessoal, mudança de veterinário e/ou incapacidades financeiras.

Na remissão tumoral foi possível verificar que 15 indivíduos (44,12%) apresentaram remissão completa, em 11 indivíduos (32,35%) não se conhece a evidência de remissão e 8 indivíduos (23,53%) não apresentaram evidência de remissão tumoral. A ausência de sucesso

terapêutico em determinados casos pode estar relacionada, sobretudo, com o facto de muitos animais, quando chegam ao HVB, já apresentarem estadios avançados, sendo isso reforçado pela categoria T4 ser uma das principais e/ou o animal ou o tumor não responderem da melhor forma ao tipo de terapêutica implementada.

A média de idades dos animais diagnosticados com CCE, cerca de 10 anos ( $\pm 3,45$ ), corrobora estudos anteriores, em que o CCE está associado a gatos velhos entre os 9 e os 14 anos de idade (Miller H. et al. 2013; Manuali et al. 2020). A totalidade da amostra é constituída por gatos castrados/esterilizados, algo que pode ser explicado pelo leque de clientes do HVB ser representado por duas categorias principais: pessoas com carácter socioeconómico médio a elevado e associações protocoladas, em que o conhecimento e a consciência e/ou necessidade de controlo reprodutivo e/ou comportamental são fatores imperativos na manutenção dos animais de interior ou nas instalações associativas.

Relativamente ao tamanho do tumor (T), verificou-se que: 55,88% apresentavam uma neoplasia caracterizada em T1; 14,71% na categoria T2; 2,94% na categoria T3; e 26,47% na categoria T4. O tamanho do tumor é um dos fatores mais importantes na agressividade, recorrência e poder metastático, estando descrito que em tumores com tamanho superior a 2 cm ( $>T2$ ), a taxa de recorrência duplica e o potencial metastático triplica para 30%. Para além disso, é importante referir que em recidivas o potencial metastático é muito maior (Lohmann e Solomon 2001). Portanto, tendo em conta os dados, verifica-se que a maioria dos tumores pertence à categoria T1, algo que poderá ser indício de um bom prognóstico, dado ser a categoria tumoral com menor tamanho a nível do tumor primário e, apresentando uma grande probabilidade de, na maior parte dos casos, de resolução e resposta à terapêutica, sendo também a que maiores opções de tratamento possui. Contudo, a segunda categoria mais abundante é a categoria T4, ou seja, o tumor com a maior classificação relativamente à categoria de tamanho. Este estadio é sugestivo de mau prognóstico, dado que outras estruturas estão envoltas e/ou infiltradas. Além disso, independentemente do tamanho, a abordagem cirúrgica torna-se muito mais difícil, as opções terapêuticas disponíveis diminuem significativamente e uma resposta eficaz à terapêutica fica comprometida. Uma possível explicação para existir um número considerável de animais enquadrados nesta categoria seria os tutores atrasarem o processo de diagnóstico. Este atraso pode ocorrer devido à falta de perceção/deteção da lesão até estadios mais avançados, por falta de conhecimento, valorização e/ou por situações económicas mais limitadas. Uma outra explicação pode relacionar-se com a agressividade do tumor. Independentemente do tamanho, em determinadas situações, o tumor cresce no animal com um comportamento agressivo intrínseco e/ou motivado pelos fatores envolventes e/ou intrínsecos ao indivíduo. É também importante considerar a casuística do HVB, em que muitas das consultas são de referência ou de segunda opinião e muitos animais chegam já depois de terem frequentado outros

CAMVs, podendo haver um atraso no diagnóstico e tratamento, encontrando-se o tumor num estadio já mais avançado.

Relativamente ao tamanho do tumor segundo a cor da pelagem, verifica-se que em T1: 13 gatos (38,24%) são brancos e 6 gatos (17,65%) apresentam outra cor; em T4: 3 gatos (8,82%) são brancos e 6 (17,65%) de outra cor. As médias de idades das diferentes categorias de tamanhos situavam-se entre 9 e 10 anos de idade. Apesar das diferenças no número de indivíduos entre as duas categorias mais abundantes, verificou-se que na categoria T1 a cor de pelagem branca era predominante, ao passo que na categoria T4 o contrário aconteceu. Uma possível explicação é o facto de ser expectável que em gatos brancos as lesões sejam mais facilmente detetáveis, permitindo uma resposta mais atempada no diagnóstico do tumor por parte dos tutores. Nos gatos de outra cor de pelagem, as lesões são, possivelmente, menos perceptíveis, devido à pigmentação das zonas mais comuns de ocorrência, pelo que podem, provavelmente, ser vítimas de um diagnóstico mais tardio e portanto, de um estadio de tumor mais avançado, em que outras estruturas já estão invadidas.

Na avaliação dos linfonodos, verificou-se que as categorias mais abundantes foram N2b (12 indivíduos, 35,29%) e N0 (11 indivíduos, 32,35%). Uma grande parte da amostra já apresentava, tanto na TC, como possivelmente no exame físico, um ou mais linfonodos com características suspeitas de metastização. Não se pode afirmar que os linfonodos considerados com características sugestivas de metastização são efetivamente metastáticos, porque não foram avaliados cito/histologicamente. Uma possível explicação para a não realização deste tipo de diagnóstico definitivo, isto é, realizar uma citologia e/ou biópsia de linfonodos e, se necessário, extirpação cirúrgica são: o custo, os riscos associados e a urgência em eliminar o tumor primário, em determinados casos. Por isto, muitas vezes, na prática clínica, quando se verifica que se há suspeita de processo metastático a nível de linfonodos, a sua extirpação é realizada, por via das dúvidas, nos linfonodos macroscopicamente alterados, no mesmo tempo cirúrgico da exérese do tumor primário.

A adesão à terapêutica por parte do tutor é outro fator que se pode revelar importante na manutenção do tratamento e da remissão tumoral, total ou parcial ou simplesmente na manutenção da doença estável. Os números de adesão à terapêutica mostram, possivelmente, que a grande maioria dos tutores, após decisão de investimento num animal oncológico, tenta cumprir tudo o que lhe é requerido para sucesso do caso (20 animais, 58,82%). Contudo, existe um número considerável de animais, cujos tutores apresentaram uma adesão desconhecida (11 animais, 32,35%), devido ao abandono/desistência de tratamento oncológico, falta de informação nas fichas clínicas e/ou não cumprimento dos cuidados necessários fora do hospital. Isto pode ser um fator contributivo para a falha no sucesso terapêutico e eficácia na ação contra o tumor, para além de que a falta de informação

clínica pode revelar falha na recolha de informação pelo clínico do centro de referência ou falha na acessibilidade de informação entre centros assistentes.

A eutanásia é uma opção que existe em Medicina Veterinária e que muitas vezes se torna a decisão clinicamente mais adequada. 23 animais (67,65%) não foram eutanasiados, 8 animais (23,53%) apresentam-se como desconhecidos relativamente a esta categoria, o que pode incluir: animais que não foram eutanasiados e/ou animais que foram eutanasiados noutra centro oncológico ou pelo veterinário assistente, contudo, não existe informação corroborativa da sua realização. Ainda se sabe que 3 animais (8,82%) foram eutanasiados no HVB. Os dados podem refletir a realidade neste CAMV. Devido ao poder socioeconómico dos donos e à importância que atribuem ao animal, a eutanásia pode não surgir como uma alternativa a ter em consideração, na maioria dos casos. Como referido anteriormente, um tratamento oncológico é dispendioso e, em determinados casos, por questões económicas ou de carácter emocional e afetivo/valores pessoais, e medicamente elegíveis, a eutanásia deve ser considerada. Contudo, quando o animal possui diversas vias de tratamento possíveis, o facto da maioria dos animais não serem eutanasiados, e realizarem algum tipo de modalidade terapêutica, pode ser um indício de que a mentalidade dos tutores está a evoluir no sentido de prestar todos os cuidados médicos possíveis ao paciente oncológico e sugerir que quando se deslocam a um centro de referência, normalmente, pretendem prosseguir com algum tipo de cuidado médico.

Durante a realização deste trabalho, deparamo-nos com algumas limitações. A metastização, como referido, não foi avaliada como pretendido porque não se encontravam disponíveis relatórios de TC de tórax e de abdómen na maioria dos casos, com exceção de 2 indivíduos com classificação M1 (metástases à distância). Destes, num macho, com TC de tórax, verificou-se a existência de metástases no palato mole e nos pulmões. Também, numa fêmea com TC de tórax e abdómen, detetaram-se possíveis metástases na escápula direita, fígado, baço e coxa direita. Deste modo, não se conseguiu validar por completo o estadiamento, nos restantes animais, por falta de informação válida acerca de um parâmetro. Há duas explicações principais que surgem como possível justificação para não se realizar, por norma, um varrimento completo do animal, com relatório elaborado por um especialista em imagiologia: visto que o custo de um exame tomográfico, normalmente, é definido por zona anatómica, realizar um varrimento tomográfico de corpo inteiro dobraria os custos do exame; outro facto relaciona-se com a indicação para a realização do exame, tendo em conta o comportamento mais comum do CCE. Apesar de ser um tumor maligno, a bibliografia refere que, na maioria dos casos, possui um baixo potencial metastático. Deste modo, se a lesão for relativamente pequena, normalmente, tanto os clínicos como os tutores optam pela realização de TC só da zona anatómica onde o tumor se localiza (Stratigos et al. 2015; Withrow et al. 2020). Para além do referido, observou-se que apesar dos relatórios de TC

serem emitidos por um Médico Veterinário especialista, em determinadas situações, o relatório mostrou-se demasiado sucinto em que informações essenciais como as dimensões do tumor (em mm), não eram parte integrante do mesmo. Nestas situações, através das imagens geradas no computador, foi efetuada medição manual das massas, de modo a poder determinar o T em todos os indivíduos da amostra.

Outra limitação na realização do estudo prendeu-se com facto de, apesar de existir um número inicial de animais com CCE muito superior ao considerado na amostra efetivamente utilizada, não poderemos contabilizá-los. Apesar de muitos desses gatos terem realizado tratamento no HVB, realizaram TC noutras proveniências e, como não cumpriam os critérios de inclusão definidos, não foram selecionados para o presente estudo, pelo que assim se justifica o restrito número de animais nos 3 anos considerados. A realização de TC noutras proveniências, muitas vezes por veterinários não experientes e com relatórios díspares e não certificados, poderia comprometer a qualidade da informação usada para a concretização do estudo. Para além disso, diferentes aparelhos possuem diferentes propriedades e sensibilidades sendo que, em alguns casos, considerou-se a hipótese de serem alterados os critérios de inclusão e incluir esses animais. Contudo, após verificarmos a base de dados, noticiou-se que os relatórios de TC eram muito diferentes dos obtidos pelo HVB e, em alguns casos, a informação era insuficiente, com ausência de imagens ou mesmo de relatório, nestes animais referenciados.

Como referido ao longo de toda a dissertação, a citologia tem uma sensibilidade inferior à biópsia; todavia, pode ser, em algumas situações um exame rápido e suficiente para a obtenção de um diagnóstico, na ausência de outras opções. No entanto, na maioria das situações, o tipo de citologia não foi referido pelos clínicos que a realizaram e os relatórios de citologia não estavam disponíveis em grande parte da amostra, sendo também uma limitação no estudo, pelo que apenas se considerou a realização e não o tipo de citologia realizado ou classificação tumoral cito/histológica que deveria ser obtida pelo relatório. Ainda neste mesmo ponto, a ausência de necessidade de classificação tumoral/estadiamento, tanto por parte dos clínicos que observam as citologias, como por parte dos clínicos que recebem o relatório, aponta para um aspeto que pode comprometer a escolha mais acertada de tratamento.

Na sequência do supracitado, muitas vezes, na realização de um exame físico completo a um paciente oncológico ou através dos meios complementares de diagnóstico, como a própria TC ou até a ecografia, verificam-se, tanto macroscopicamente como imagiologicamente, que determinados linfonodos podem apresentar-se reativos, porém, não são puncionados na maioria dos casos. Este facto revela-se mais uma limitação do estudo, na medida em que, sempre que possível, os linfonodos suspeitos devem ser puncionados e/ou biopsiados, permitindo passar de um diagnóstico presuntivo de metástase de CCE para um diagnóstico definitivo. Em Medicina Veterinária, as técnicas citológicas e/ou

histopatológicas em linfonodos podem, por vezes, não ser devidamente realizadas, tornando-se uma limitação na realização de um estadiamento completamente válido e não permitindo diferenciar, na maioria dos casos, entre processo reativo e processo neoplásico.

É de salientar que, muitas vezes, houve falha de transferência de informação entre CAMVs e mesmo entre Médicos Veterinários dentro do próprio hospital, visto que o animal muitas vezes não é acompanhado por um só clínico. Isto pode justificar, em alguns casos, a ausência de informação completa na ficha clínica do animal (registos de características do paciente como: peso, cor de pelagem, ambiente onde vive, entre outros; inexistência de explicação de determinadas terapêuticas instituídas e/ou mudança de terapêutica; inexistência de registos de acompanhamento clínico, nomeadamente de adesão à terapêutica por parte dos tutores; resposta à terapêutica a longo prazo; e monitorização da qualidade de vida do animal), falta de informação de seguimento do animal quando ele passa para o veterinário assistente e/ou falha no envio e organização de informações anexas, como relatórios de exames efetuados e relevantes para a progressão clínica do paciente.

A informação sobre o ambiente no qual os gatos vivem, no CCE, pode ser um fator importante e interessante de investigar; contudo, como não constava nas fichas clínicas, manifesta-se como mais uma limitação no estudo. Não se recolheu esta informação dado que, em muitos casos, os animais tinham morrido recentemente e não se quis fragilizar desnecessariamente os tutores com um questionário acerca do seu animal.

Contudo, apesar de todas as limitações impostas, ilações importantes conseguem ser retiradas, pelo que, de forma a complementar o trabalho efetuado e tendo em conta as limitações supracitadas, poderemos visionar inúmeras perspetivas futuras dentro desta temática. O trabalho, inicialmente previsto, para esta dissertação consistia numa análise comparativa entre o varrimento de corpo completo através da TC, em gatos com CCE, comparativamente a outra amostra em que só se realizava o varrimento de cabeça através da TC. O objetivo principal seria compreender se existiria algum benefício entre a realização de uma TC de corpo inteiro, relativamente à realização de TC só de cabeça, no diagnóstico de CCE.

Para além disso, seria importante conseguir caracterizar outras variáveis, em falta neste estudo, e que podem ser importantes na caracterização epidemiológica do CCE felino, como por exemplo: identificar a proveniência dos gatos com CCE, tendo em conta que diferentes regiões geográficas possuem diferentes exposições e/ou índices de radiação UV e, portanto, constatar se existe a mesma heterogeneidade neste tipo de tumor cutâneo, como se verifica em Medicina Humana; e identificar se, em gatos que desenvolveram CCE, já foi efetuado e/ou está a ser efetuado algum tipo de medida de proteção solar, de modo a compreender se as medidas de prevenção, como a aplicação de protetores solares e/ou limitar as horas e os locais em que os animais têm acesso a exposição solar direta,

efetivamente funcionam ou não; Para além disso, identificar se, quando considerados gatos com outro tipo de pelagem que não branca, a localização onde surgem as lesões coincidem ou não com zonas brancas de entre as diversas colorações que a pelagem não branca pode ter e, desta forma, permitir estabelecer mais um padrão para o desenvolvimento de CCE.

### **3.4. Conclusão**

O CCE apresenta-se como um dos tumores cutâneos mais frequentes em gatos e a procura por um diagnóstico adequado, conhecimento das possibilidades de tratamento e comportamento desta neoplasia têm-se mostrado crescentes. Com uma maior consciencialização por parte dos tutores e uma maior acessibilidade aos meios de diagnóstico a nível de diferentes CAMVs, nomeadamente a TC, pode conseguir-se um tratamento precoce e curativo, prolongando a vida, com qualidade, aos animais.

A tomografia confirmou-se como o método de diagnóstico fundamental na abordagem a este tumor. Inúmeros fatores revelam-se essenciais numa abordagem multidirecional que requer a avaliação de um paciente oncológico. Entre eles estão: a localização, que costuma ser frequente em zonas anatómicas de difícil acesso, lesões de pequenas dimensões ou com envolvimento de estruturas cuja exérese cirúrgica se torna complexa; o tamanho, que pode atingir grandes dimensões e/ou tornar-se infiltrativo; o estadiamento, essencial para toda a definição e planeamento de tudo o que irá acontecer com o animal; a necessidade de planeamento terapêutico, visto que a terapêutica mais adequada deve ser escolhida, tendo em conta todos os fatores, inerentes ao indivíduo e ao tumor, na sua globalidade; e a caracterização do prognóstico, que em muitos casos se mostra como uma das principais preocupações por parte dos tutores, na medida em que querem perceber o que podem fazer pelo animal, proporcionando uma vida com qualidade. Nisto, uma vez mais, a TC é a base para que todo este processo de caracterização das inúmeras variáveis supracitadas seja possível. A TC é um dos métodos de diagnóstico mais evoluídos, mais sensíveis para diagnóstico de CCE e que funciona para o clínico como uma “janela”, através da qual se consegue tirar praticamente todas as conclusões que definem o futuro do paciente oncológico. Através da TC, é possível visualizar bidimensionalmente e tridimensionalmente o tumor e estruturas envolventes, procurar por metástases, efetuar diversas medições, planejar uma abordagem terapêutica e/ou cirúrgica, realizar rastreios e monitorizações subsequentes a tratamentos efetuados, de modo a avaliar a resposta à terapêutica e caracterizar, de alguma forma, a evolução do animal. Portanto, a TC é crucial, tanto no CCE como noutros tipos de tumores.

É crucial considerar a prevenção da doença, que passa pelo conhecimento dos fatores de risco, da aplicação das metodologias de prevenção e da vigilância ativa, através de

acompanhamento Médico-Veterinário, por técnicos formados e sobretudo atualizados acerca da medicina mais inovadora a aplicar. Em hospitais como o HVB, que se tornam centros de referência em oncologia, apesar de se apresentarem como centros de evolução técnica e de aperfeiçoamento no que de melhor existe para o tratamento de neoplasias, é importante salientar que, muitas vezes, como se tratam, essencialmente de centros de referência, tratam doentes, na sua maioria, idosos. Deste modo, verifica-se a existência de muito menos consultas a faixas etárias mais jovens, fase onde deve ser aconselhada a prevenção. Assim, apesar da prevenção primária não estar diretamente relacionada com os centros oncológicos, tanto estes, como os outros CAMVs, devem ter clínicos formados para aconselharem, sempre que possível, as melhores formas de prevenção do CCE. Apesar de imprevisível, um tumor pode, muitas vezes, ser combatido através de duas armas fundamentais, a formação e informação.

## BIBLIOGRAFIA

- Bexfield NH, Stell AJ, Gear RN, Dobson JM. 2008. Photodynamic Therapy of Superficial Nasal Planum Squamous Cell Carcinomas in Cats: 55 Cases. :1385–1389.
- Bostock DE. 1972. The prognosis in cats bearing squamous cell carcinoma. *J Small Anim Pract.* 13(3):119–125. doi:10.1111/j.1748-5827.1972.tb06319.x.
- Brønden LB, Flagstad A, Kristensen AT. 2007. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: A review. *Vet Comp Oncol.* 5(3):133–144. doi:10.1111/j.1476-5829.2007.00126.x.
- Buchholz J, Walt H. 2013. Veterinary photodynamic therapy: A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 10(4):342–347. doi:10.1016/j.pdpdt.2013.05.009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.05.009>.
- Carrai M, Van Brussel K, Shi M, Li CX, Chang WS, Munday JS, Voss K, McLuckie A, Taylor D, Laws A, et al. 2020. Identification of A Novel Papillomavirus Associated with Squamous Cell Carcinoma in A Domestic Cat. *Viruses.* 12(1):1–9. doi:10.3390/v12010124.
- Cemazar M, Tamzali Y, Sersa G, Tozon N, Mir LM, Miklavcic D, Lowe R, Teissie J. 2008. Electrochemotherapy in veterinary oncology. Em: *Handbook of Electroporation.* Vol. 3. p. 1953–1967.
- Cunha SCS, Carvalho LA V., Canary PC, Reisner M, Corgozinho KB, Souza HJM, Ferreira AMR. 2010. Radiation therapy for feline cutaneous squamous cell carcinoma using a hypofractionated protocol. *J Feline Med Surg.* 12(4):306–313. doi:10.1016/j.jfms.2009.10.005.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 45(2):228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- Favrot C, Welle M, Heimann M, Godson DL, Guscetti F. 2009. Clinical, histologic, and immunohistochemical analyses of feline squamous cell carcinoma in situ. *Vet Pathol.* 46(1):25–33. doi:10.1354/vp.46-1-25.
- Fernandez Figueras MT. 2017. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 31:5–7. doi:10.1111/jdv.14151.
- Ferreira, Isabele Rahal, Sheila Ferreira, Juliana Corrêa T. 2006. Terapêutica no cce cutâneo em gatos. *Ciência Rural.* 36:1027–1033.
- Gill VL, Bergman PJ, Baer KE, Craft D, Leung C. 2008. Use of imiquimod 5% cream (Aldara™) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002-2005). *Vet Comp Oncol.* 6(1):55–64. doi:10.1111/j.1476-5829.2007.00144.x.
- Graf R, Grüntzig K, Boo G, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Guscetti F, Folkers G, et al. 2016. Swiss Feline Cancer Registry 1965-2008: The Influence of Sex, Breed and Age on Tumour Types and Tumour Locations. *J Comp Pathol.* 154(2–3):195–210. doi:10.1016/j.jcpa.2016.01.008.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. 2005. *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis.* 2ª Edição. Oxford (GB): Blackwell Science Ltd.
- Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Folkers G, et al. 2016. Swiss Canine Cancer Registry 1955–2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *J Comp Pathol.* 155(2–3):156–170. doi:10.1016/j.jcpa.2016.05.011.
- Hahn KA. 2002. *Veterinary Oncology: the practical veterinarian.* 4.ª ed. US: Butterworth–Heinemann.
- Hahn KA, Lantz GC, Salisbury SK, Blevins WE, Widmer WR. 2015. Ultrasonography and X-Ray Computed Subcutaneous Neoplasms in Dogs. *J Am Vet Med Assoc.*(July).
- Hammond GM, Ira K. G, Alain P. T, Michael S. K. 2007. Evaluation of strontium Sr 90 for the treatment of superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats: 49 cases (1990–2006). 231(5):1–6. <https://books.google.co.uk/books?id=bapTAAAAMAAJ>.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 144(5):646–

674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.

Hauck ML, Oblak ML. 2020. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. Em: Vail D, Thamm D, Liptak J, editores. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6ª Edição. St. Louis (MO): Elsevier Inc. p. 352–366. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00019-0>.

Henry CJ, Higginbotham ML. 2010. *Cancer management in small animal practice*. 1ª Edição. CA: Saunders Elsevier.

Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK. 2020. *Diseases of the brain, head and neck, spine 2020-2023: Diagnostic imaging*. CH: Springer Open.

Hoggard N, Munday JS, Luff J. 2018. Localization of *Felis catus* Papillomavirus Type 2 E6 and E7 RNA in Feline Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Vet Pathol*. 55(3):409–416. doi:10.1177/0300985817750456.

Kisseberth WC, Vail DM, Yaissle J, Jeglum KA, Couto CG, Ward H, Khanna C, Obradovich JE. 2008. Phase I Clinical Evaluation of Carboplatin in Tumor-Bearing Cats: A Veterinary Cooperative Oncology Group Study. :83–88.

Klopfleisch R, Bauer N, Breithaupt A, Brunenberg M, Henrich M, Kershaw O, Plog S, Wergin M. 2016. *Veterinary Oncology: a short textbook*. 1ª Edição. Klopfleisch R, editor. CH: Springer International Publishing.

Krauspenhar C. 2009. *Carcinoma De Células Escamosas Em Cães E Gatos – Revisão Bibliográfica*. (January 2012):2–5.

Lohmann CM, Solomon AR. 2001. Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 8(1):27–36. doi:10.1097/00125480-200101000-00005.

Manuali E, Forte C, Vichi G, Genovese DA, Mancini D, De Leo AAP, Cavicchioli L, Pierucci P, Zappulli V. 2020. Tumours in European Shorthair cats: a retrospective study of 680 cases. *J Feline Med Surg*. doi:10.1177/1098612X20905035.

Marks R. 1996. Squamous cell carcinoma. *Lancet*. 347:735–738.

Martinez-Ruzafa I, Dominguez PA, Dervis NG, Sarbu L, Newman RG, Cadile CD, Kitchell and BE. 2009. Tolerability of Gemcitabine and Carboplatin Doublet Therapy in Cats with Carcinomas. :570–577.

Miller H. W, Griffin E. C, Campbell L. K. 2013. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7ª Edição. St. Louis (MO): Elsevier Inc.

Mir LM, Orlowski S. 1999. Mechanisms of electrochemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 35(1):107–118. doi:10.1016/S0169-409X(98)00066-0.

Morris J, Dobson J. 2001. *Small Animal Oncology*. 1ª Edição. Oxford (GB): Blackwell Science Ltd.

Murphy S. 2013. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: Current understanding and treatment approaches. *J Feline Med Surg*. 15(5):401–407. doi:10.1177/1098612X13483238.

Pérez PM, López LMM. 2013. Artículo de revisión Fisiopatología del carcinoma epidermoide. *Dermatol Rev Mex*. 57:118–127.

De Queiroz GF, Matera JM, Zaidan Dagli ML. 2008. Clinical study of cryosurgery efficacy in the treatment of skin and subcutaneous tumors in dogs and cats. *Vet Surg*. 37(5):438–443. doi:10.1111/j.1532-950X.2008.00411.x.

Sersa G, Cemazar M, Rudolf Z. 2003. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients Review Article. *Cancer Ther*. 1:133–142.

Shulstad R, Proper S. 2010. Squamous Cell Carcinoma: A Review of Etiology, Pathogenesis, Treatment, and Variants. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2(1):12–16. doi:10.1097/JDN.0b013e3181cb5165. [acedido 2020 Abr 7]. <http://journals.lww.com/01412499-201001000-00002>.

Stell AJ, Dobson JM, Langmack K. 2001. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *J Small Anim Pract*. 42(4):164–169. doi:10.1111/j.1748-5827.2001.tb01796.x.

Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Becker JC, Zalaudek I, Saiag P, et al. 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 51(14):1989–2007. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.110.

Thrall DE. 2017. *Veterinary Diagnostic Radiology*. 7th ed. St. Louis (MO): Elsevier Inc.

Tozon N, Pavlin D, Sersa G, Dolinsek T, Cemazar M. 2014. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: An observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. *J Feline Med Surg*. 16(4):291–299. doi:10.1177/1098612X13507071.

Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, Zaidi B, Camps-Palau M, Leibman N. 2017. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg*. 19(2):185–193. doi:10.1177/1098612X15622237.

Withrow SJ, Vail DM, Page RL. 2020. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5ª Edição. St. Louis (MO): Elsevier Inc.

## ANEXOS

### Anexo 1

Distribuição das TCs pelo ano

Ano de TC	Nº de indivíduos	% de indivíduos
2017	7	20,58%
2018	11	32,35%
2019	16	47,08%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

### Anexo 2

Distribuição da cor de pelagem

Cor da pelagem	Nº de indivíduos	% de indivíduos
<b>Branco</b>	<b>20</b>	<b>58,82%</b>
F	13	38,24%
M	7	20,59%
<b>Não Branco</b>	<b>14</b>	<b>41,18%</b>
F	9	26,47%
M	5	14,71%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

### Anexo 3

Distribuição da idade

Idade	Nº de indivíduos	% de indivíduos
3	2	1,85%
4	2	2,47%
5	1	1,54%
6	1	1,85%
7	2	4,32%
8	3	7,41%
9	5	13,89%
10	8	24,69%
11	1	3,40%
12	2	7,41%
13	2	8,02%
14	1	4,32%
15	3	13,89%
16	1	4,94%

<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>
--------------------	-----------	----------------

#### Anexo 4

##### Distribuição da citologia

<b>Realização de citologia</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>% de indivíduos</b>
Não	8	23,53%
Sim	26	76,47%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

#### Anexo 5

##### Distribuição da biópsia

<b>Realização de biópsia</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>% de indivíduos</b>
Não	25	73,53%
Sim	9	26,47%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

#### Anexo 6

##### Distribuição de T

<b>Tamanho do tumor</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>% de indivíduos</b>
<b>T1</b>	<b>19</b>	<b>55,88%</b>
F	12	35,29%
M	7	20,59%
<b>T2</b>	<b>5</b>	<b>14,71%</b>
F	3	8,82%
M	2	5,88%
<b>T3</b>	<b>1</b>	<b>2,94%</b>
M	1	2,94%
<b>T4</b>	<b>9</b>	<b>26,47%</b>
F	7	20,59%
M	2	5,88%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

**Anexo 7****Distribuição de N**

<b>Estadio de linfonodos</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>% de indivíduos</b>
N0	11	32,35%
N1a	3	8,82%
N1b	6	17,65%
N2a	1	2,94%
N2b	12	35,29%
N3	1	2,94%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

**Anexo 8****Distribuição da cor de pelagem pelo T**

<b>Tamanho do tumor</b>	<b>Branco</b>	<b>Não Branco</b>	<b>Total Geral</b>
T1	13	6	19
T2	3	2	5
T3	1		1
T4	3	6	9
<b>Total Geral</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>34</b>

**Anexo 9****Distribuição das recidivas**

<b>Recidiva</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>% de indivíduos</b>
Não	25	73,53%
Sim	9	26,47%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

## Anexo 10

### Distribuição do tratamento

TRATAMENTO	Nº de indivíduos	% de indivíduos
<b>Cirurgia</b>		
Não	23	67,65%
Sim	11	32,35%
<b>Eletroquimioterapia</b>		
Não	21	61,76%
Sim	13	38,24%
<b>Criocirurgia</b>		
<b>Não</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>
<b>Sim</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Radioterapia</b>		
Não	34	100,00%
<b>Sim</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Fototerapia</b>		
Não	33	97,06%
Sim	1	2,94%
<b>Quimioterapia</b>		
Não	32	94,12%
Sim	2	5,88%

## Anexo 11

### Distribuição da adesão à terapêutica

Compliance	Nº de indivíduos	% de indivíduos
Desconhecido	11	32,35%
Não	3	8,82%
Sim	20	58,82%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

## Anexo 12

### Distribuição das desistências

Desistências	Nº de indivíduos	% de indivíduos
Não	19	55,88%
Sim	15	44,12%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

## Anexo 13

### Distribuição da realização de eutanásia

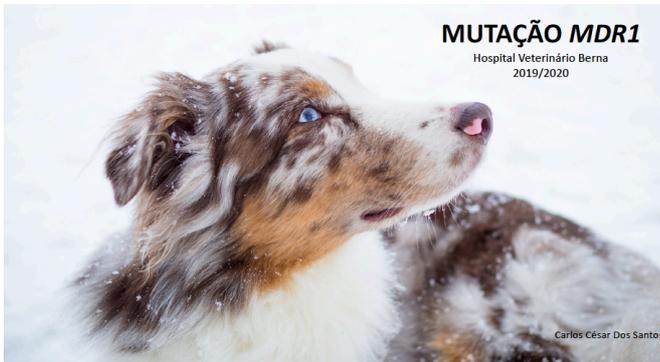
Decisão de eutanásia	Nº de indivíduos	% de indivíduos
Desconhecido	8	23,53%
Não	23	67,65%
sim	3	8,82%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

## Anexo 14

### Distribuição da remissão tumoral

Remissão	Nº de indivíduos	% de indivíduos
Desconhecido	11	32,35%
Não	8	23,53%
Sim	15	44,12%
<b>Total Geral</b>	<b>34</b>	<b>100,00%</b>

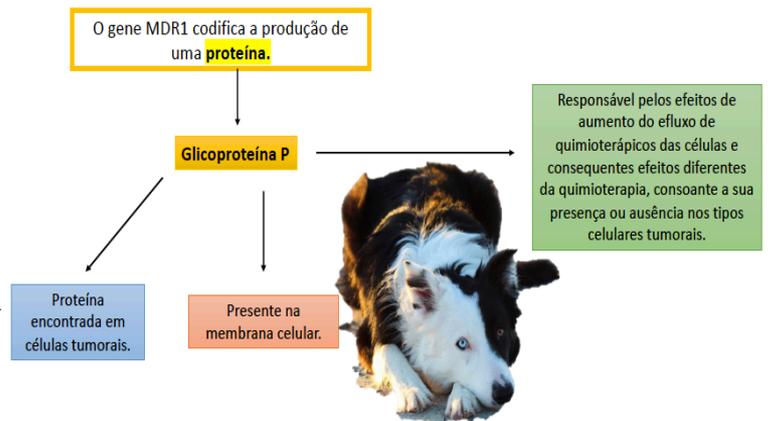
# Anexo 15 - Apresentação realizada no estágio com o tema de MDR1 (primeiros 6 slides)



## Breeds affected by the MDR1 mutation (frequency %)

Breed	Approximate Frequency
Australian Shepherd	50%
Australian Shepherd, Mini	50%
Border Collie	< 5%
Collie	70 %
English Shepherd	15 %
German Shepherd	10 %
Herding Breed Cross	10 %
Long-haired Whippet	65 %
McNab	30 %
Mixed Breed	5 %
Old English Sheepdog	5 %
Shetland Sheepdog	15 %
Silken Windhound	30 %

Porque que lhe chamamos gene da multirresistência quando o efeito é o aumento da sensibilidade?

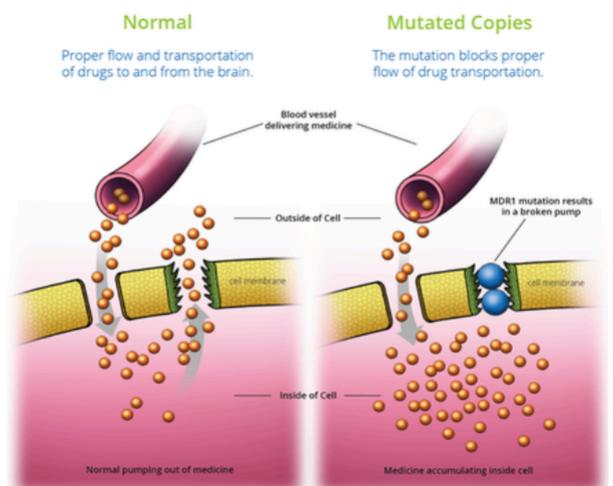


A Glicoproteína P está presente em células normais.

Funciona como uma bomba, responsável pelo efluxo de tóxicos e químicos para fora das células.

Importante papel na integridade da barreira hemato encefálica.

Animais com o gene mutado vão apresentar uma maior sensibilidade relativamente a determinadas drogas, porque o uptake celular de substâncias vai ser muito maior do que o esperado.



## Anexo 16 - Apresentação realizada no estágio com o tema de CCE (primeiros 5 slides)

# CARCINOMA ESPINOCELULAR

Hospital Veterinário Berna  
Carlos César Dos Santos



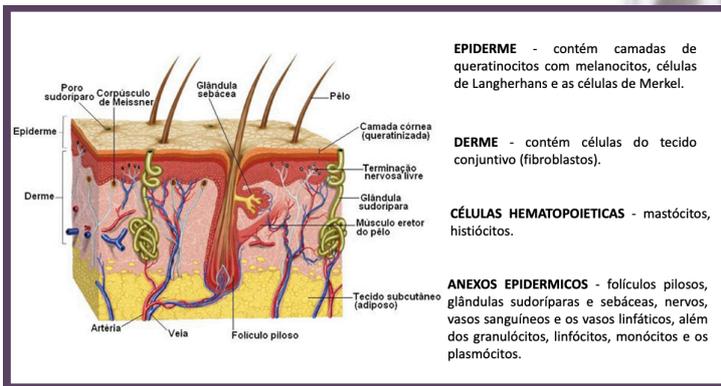
## Carcinoma das células escamosas

Outras designações:

Carcinoma **espinocelular**, **carcinoma epidermoide** ou **carcinoma escamocelular**

Neoplasia maligna que afeta a epiderme, com origem nos **queratinócitos**.

Comum em felinos, bovinos, caninos, equinos, sendo incomum em ovinos e raro em caprinos e suínos.



## Distribuição das lesões:

- 80-90% dos gatos afetados possuem lesão localizada no **nariz**;
- 50% possuem lesão nas **orelhas**;
- 20% dos gatos possuem lesão nas **pálpebras**;

Podem ser **solitárias ou múltiplas**. Normalmente são solitárias, exceto quando os tumores estão associados a lesões solares. Nesses casos as lesões podem ser múltiplas.

O CCEs apresenta comportamento biológico **localmente invasivo, proliferativo e provoca ulceração** na epiderme, porém geralmente apresenta baixo potencial metastático.

Contudo, podemos ter infiltração local.

Se ocorrer a **metástase**:

- Primeira via se faz-se para os **linfonodos regionais**, seguindo para os **pulmões e ossos**;



## Diagnósticos diferenciais de CCEs

- Epitelioma cornificado intracutâneo;
- Papiloma escamoso;
- Carcinoma basoescamoso;
- Melanoma;
- Mastocitoma;
- Hemangioma ou hemangiossarcoma cutâneo;
- Tumores do foliculo piloso;
- Tumores das glândulas sebáceas;
- Leishmaniose;
- Dermatofitose;
- Penfigus;
- Processos alérgicos.

## Anexo 17 - Poster realizado no estágio sobre Doença Degenerativa da Válvula Mitral

# DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL

### Caracterização:

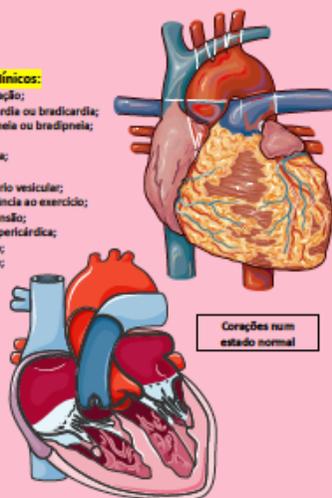
Cerca de 10% dos cães apresentados em consulta apresentam Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM), também conhecida como Endocardiose ou Doença Valvular Crônica, que representa 75% das doenças cardíacas presentes na espécie canina.

A válvula mitral é a principal afetada nesta doença, porém a tricúspide, em 30% dos casos, também pode estar acometida.

De uma forma simplificada, esta doença caracteriza-se por um alteração nos folhetos valvulares, em que se tornam cada vez mais espessos e irregulares, ocasionando uma má coaptação dos seus bordos livres, culminando numa regurgitação valvular. Com o decorrer do tempo, ocorrerá remodelação das estruturas cardíacas, que pode culminar em insuficiência cardíaca.

### Sinais clínicos:

- Inquietação;
- Taquicardia ou bradicardia;
- Taquipneia ou bradipneia;
- Tosse;
- Dispneia;
- Sopros;
- Murmúrio vesicular;
- Intolerância ao exercício;
- Hipertensão;
- Efusão pericárdica;
- Colapso;
- Síncope;
- Ascite.



### Diagnóstico:

- Anamnese e exame físico;
- Radiografia torácica;
- Ecocardiografia;
- Eletrocardiografia;
- Medição da pressão arterial;
- Painel analítico:
  - Hemograma
  - Proteínas Totais
  - Creatinina
  - Ureia
  - Ionograma
  - Análise de urinado tipo II
- Concentração de proBNP-NT sérico

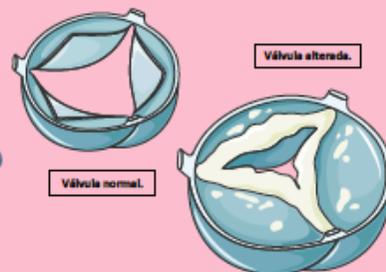
Raças predispostas devem efetuar avaliações periódicas no veterinário. Criadores de raças devem efetuar um screening anual dos reprodutores com um cardiologista.

### ESTADIO A

**Pacientes com elevado risco de desenvolvimento de doença cardíaca, sem alterações estruturais cardíacas dignas de registro.**

#### Tratamento:

Não está indicado tratamento farmacológico ou dietético. Proibir a utilização de animais reprodutores em que haja evidência de sopro ou alteração ecocardiográfica compatível com doença cardíaca, em animais de idade inferior a 6 anos.



### ESTADIO B

**Animais com alterações cardíacas estruturais, porém sem qualquer sinal clínico de doença cardíaca.**

- **Estadio B1:** Animais assintomáticos, sem alterações em su radiográficas de remodelação cardíaca secundária à doença e, aqueles em que a remodelação cardíaca está presente, mas não é suficiente para iniciar qualquer tipo de tratamento.

- **Estadio B2:** Animais assintomáticos, com alterações estruturais cardíacas crônicas e com impacto hemodinâmico significativo, síncopes de achados ecocardiográficos.

Esses animais beneficiam de tratamento médico e farmacológico, de modo a atrasar a progressão da doença.

#### Tratamento B1:

Nenhum tratamento farmacológico ou dietético é recomendado.

Reavaliação ecocardiográfica (radiográfica se esta não disponível) é recomendada, cada 6 a 12 meses, consoante achados imagiológicos. (Recomendado um intervalo de tempo inferior para cães de raças grandes.)

#### Tratamento B2:

Pimobendan na dose de 0.25 a 0.30 mg/kg PO q12h. Restrições dietéticas são recomendadas. Controle da quantidade de sódio na dieta e fornecimento de uma dieta altamente palatável, com aporte calórico e proteico suficiente para uma condição corporal desejável. IECAs - podem ser uma opção terapêutica adjuvante nesta fase inicial - Enalapril ou Benazepril 0.5mg/kg PO. Supressores de tosse podem ser usados em pacientes em estado avançado. Tratamento cirúrgico deve ser sempre que possível recomendado.

### ESTADIO C

**Animais com presentes ou passados sinais clínicos de doença cardíaca, quer os críticos quer os ambulatoriais**

#### Tratamento para Estadio C Agudo - hospitalizados:

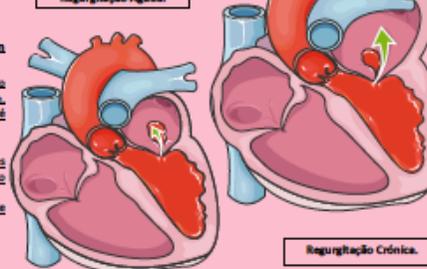
Furosemida 2mg/kg, ate ao fim do stress respiratório. (Se houver edema pulmonar e sinais respiratórios que se mostrem refratários à furosemida, fazer CRI de furosemida 0.661mg/kg hora, depois de um bolus inicial).

Permitir acesso livre a água após início de diurese. Oxigenoterapia, pela melhor via disponível. Tratamentos mecânicos (abdômino ou toracocentese). Sedação para contrariar o stress: narcótico ou narcótico combinado com Ansiolítico/ Butorfanol 0.2-0.25mg/kg e Buprenorfina 0.0075-0.01mg/kg e Acepromazina 0.01-0.03mg/kg.

Cuidados de enfermagem, com controle da temperatura e humidade, elevação da cabeça com almofadas e colocação de pacientes sedados em posição esternal com mudanças de decúbito frequentes. Dobutamina CRI 2.5-10µg/kg/min - monitorizar ECG e reduzir em caso de batimentos ectópicos ou taquicardia.

CRI de nitroprusídeo de sódio na dose de 1 to 15 µg/kg/min durante 48horas. (Para edema pulmonar não responsivo - Hidralazina ou Amlodipina oral, caso este não esteja disponível). IECAs - Enalapril or Benazepril, 0.5 mg/kg PO q12h. Pimobendan na dose de 0.25 a 0.30 mg/kg PO q12h.

#### Regurgitação Aguda.



#### Tratamento para Estadio C Crônico - ambulatorio:

Furosemida PO 2mg/kg q12h. Pode ser necessária espirolactona - indica progressão da doença cardíaca. Medição de ureia, eletrólitos e creatinina sérica 3 a 14 dias após início da furosemida.

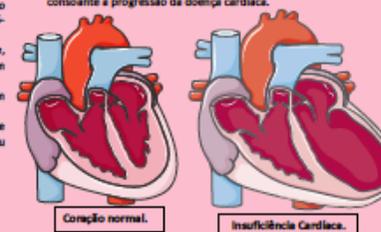
Continuar ou Iniciar IECAs - Enalapril ou Benazepril 0.5mg/kg PO. Espironolactona 2.0 mg /kg q 12h ou 24h. Continuar Pimobendan, 0.25-0.3 mg/kg PO q12h.

Um conjunto de cuidados em casa são extremamente importantes para controlar a progressão da doença: monitorizar parâmetros cardíacos, alimentares e respiratórios.

Diltiazem em casos de fibrilação atrial. (Digoxina pode ser combinada com o diltiazem em casos refratários, na dose de 0.0025-0.005 mg/kg, administrado PO q12h). Supressores de tosse. Broncodilatadores.

#### Tratamento dietético para o Estadio C:

Mantém um intake calórico adequado de pelo menos 60 kcal/dia. Usar estratégias que promovam a ingestão de comida. Registrar o peso do animal em cada visita ao veterinário e efetuar uma monitorização da variação da escala de peso Usar dietas ricas em proteínas e evitar as com baixo teor, exceto quando há IR. Controlar e manter a restrição em sódio, tendo em conta todas as fontes de sódio disponíveis. Monitorizar parâmetros séricos como e concentração de eletrólitos e suplementar ou restringir sempre que os níveis o justifiquem. Considerar a suplementação com magnésio e omega3 consoante a progressão da doença cardíaca.



### ESTADIO D

**Animais com avançada doença cardíaca, cujos sinais clínicos são refratários aos tratamentos standard.**

#### Tratamento para o Estadio D agudo - hospitalizados:

Na ausência de severa doença renal de base, dosagem de furosemida pode ser aumentada 2mg/kg bolus ate o stress respiratório diminuir ou ate ao período máximo de 4h. Considerar torasemida em pacientes refratários a furosemida 0.1- 0.2 mg /kg q12 24h.

Paracentese cavitária pode ser considerada quando necessário para aliviar o stress e desconforto.

Suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica também devem ser ponderadas, sempre que necessário.

Vasodilatadores arteriais, com monitorização de PA e ECG. Hidralazina. Dobutamina.

IECAs. Pimobendan 0.3mg/kg off label PO q8h. Sildenafil 1-2mg/kg q8h . Broncodilatadores.

#### Tratamento Estadio D Crônico - ambulatorio:

Aumentar a quantidade de diuretico consoante necessário, alternando entre SC e PO.

Considerar a Torasemida 0.1-0.2mg/kg PO. Iniciar ou continuar Espironolactona Hidroclorotiazida.

Amlodipina e Hidralazina podem trazer benefícios hemodinâmicos e diminuir a frequência da tosse

Digoxina. Sildenafil 1-2mg/kg q8h.

Beta Bloqueadores podem ser considerados, tendo em consideração os efeitos inotrópicos negativos que podem causar.

Supressores de tosse devem ser considerados em pacientes com sintomatologia severa Broncodilatadores.