

REVISÃO DE
LITERATURACLÍNICA E CIRURGIA DE
PEQUENOS ANIMAIS

REVISTA INVESTIGAÇÃO

medicina veterinária

SARCOMA DE APLICAÇÃO EM FELINOS: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TERAPIA

Sarcoma application in feline: Clinical features, diagnosis and therapy

M. V. Marília Gabriele P. A. Ferreira^{1*}, M.V. MSc. Nazilton de Paula R. Filho², M. V. MSc. Ana Lucia de C. R. Pascoli³, Rodrigo P. Storti⁴, Isabela Ribeiro C. Oliveira⁵, M.V. Dr. Andriago B. Di Nardi⁶.

¹ Pós graduanda em Clínica Veterinária- Universidade do Estado de São Paulo-Faculdades de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP- FCAV), Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

² Professor de Cirurgia Veterinária - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), Ourinhos, São Paulo, Brasil.

³ Professora de Técnica e Clínica Cirúrgica da Universidade Regional de Blumenau - FURB e Pós graduanda em Clínica Cirúrgica- Universidade do Estado de São Paulo- Faculdades de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP-FCAV), Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

⁴ Análises clínicas na empresa Vetpat

⁵ Graduanda em Medicina Veterinária- Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), Ourinhos, São Paulo, Brasil.

⁶ Professor de Clínica Cirúrgica Veterinária- Universidade do Estado de São Paulo-Faculdades de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP- FCAV), Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Objetivou-se com essa revisão de literatura realizar um levantamento da ocorrência de sarcoma na vacinação e aplicação de medicamentos injetáveis na espécie felina, bem como a atualização do manejo diagnóstico, terapêutico e preventivo. A vacinação é um procedimento fundamental no controle de doenças infecciosas que afetam os animais e os seres humanos. Todavia, não é incomum que, como qualquer procedimento médico, essa conduta não possua apenas vantagens, mas também possa apresentar efeitos indesejados. É crescente a incidência de sarcomas relacionados à vacinação e à aplicação de outros medicamentos injetáveis por via subcutânea ou intramuscular em gatos. A maioria desses tumores é classificada como fibrossarcoma, porém outros tipos de neoplasias como fibrohistiocitomas malignos, osteossarcomas, condrossarcomas, lipossarcomas, rbdomiossarcomas e sarcomas anaplásicos também podem ocorrer. O diagnóstico dessa enfermidade visa não apenas a detecção do sarcoma, mas também a determinação de seu tipo histopatológico e sua extensão, bem como a avaliação de possíveis locais metastáticos. A maioria dos sarcomas no local de injeção demonstra resistência às diferentes abordagens terapêuticas e muitos gatos surgem com recorrências múltiplas. No entanto, a excisão cirúrgica agressiva assume o papel principal e as terapias combinadas com radioterapia e/ou quimioterapia prolongam os tempos de sobrevivência.

Palavras-chave: Tumor, vacinação, injetável, gatos.

ABSTRACT

The objective of this literature review to survey the occurrence of sarcoma in vaccination and application of injectable drugs in feline species, as well as update update management diagnostic, therapeutic and preventive. Vaccination is a fundamental procedure in the control of infectious diseases that affect animals and humans. However, it is not uncommon that, like any medical procedure, such conduct has not only advantages but can also have undesirable effects. There is a growing incidence of sarcomas related to immunization and application of other injectable drugs subcutaneously or intramuscularly in cats. Most of these tumors are classified as fibrosarcoma, but other types of cancer as malignant fibrohistiocitomas, osteosarcoma, chondrosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma and anaplastic sarcomas may also occur. The diagnosis of this disease is not only the detection of sarcoma, but also the determination of their histological type and its extension, as well as the evaluation of possible metastatic sites. Most sarcomas at the injection site demonstrates resistance to many different therapeutic approaches and cats appear with multiple recurrences. However, the aggressive surgical excision takes the main role and therapies combined with radiotherapy and / or chemotherapy prolongs survival times.

Keywords: tumor, vaccination, injection, cats.

INTRODUÇÃO

A vacinação é um procedimento fundamental no controle de doenças infecciosas que afetam os animais e os seres humanos (BERGMAN, 1998; MEYER, 2001). Todavia, como qualquer procedimento médico, essa conduta pode possuir além de vantagens, efeitos adversos (SMITH, 1995; RICHARDS, 1996; BERGMAN et al., 1999; MEYER, 2001).

Recentemente, a vacinação tem recebido atenção científica e pública ligada à suposição de que uma série de efeitos indesejáveis podem surgir após a vacinação, principalmente em gatos, sendo a mais grave destas consequências adversas a ocorrência de sarcomas invasivos (MEYER, 2001; GASKELL et al., 2002; HARTMANN et al., 2015).

Na década de 1980 dois eventos importantes aconteciam na Pensilvânia, o lançamento de vacinas inativadas com adjuvante a base de alumínio, em particular, a anti-rábica e a anti-vírus da leucemia felina (FeLV), e a publicação do estatuto que obrigava a vacinação anti-rábica para todos os gatos da Pensilvânia (KASS et al., 1993; HAUCK, 2003). Nesta época, foi observado um aumento significativo na incidência dos sarcomas em gatos, principalmente nas regiões da aplicação de vacinas (DALECK et al., 2008). Hendrick e Goldschmidt (1991), da Universidade da Pensilvânia nos Estados Unidos, publicaram a primeira hipótese sobre os sarcomas derivados de vacinas em felinos.

Os sarcomas de tecidos moles são um grupo de neoplasias de origem mesenquimal e podem desenvolver-se a partir de uma grande variedade de tecidos: adiposo, muscular, fibroso, vascular e nervoso (MAULDIN, 1997; PAGE e THRALL, 2005). A maioria desses tumores é classificada como neurofibrossarcoma, schwanoma, tumor de parede perivascular, mixossarcomas, lipossarcomas e os sarcomas anaplásicos também podem ocorrer (LIMA et al., 2007). Nos felinos, o fibrossarcoma constitui o tipo histopatológico mais comum (COUTO et al., 2002).

O Sarcoma de aplicação (SA) se difere do sarcoma de tecido mole por apresentar comportamento local muito mais agressivo com uma probabilidade alta de recorrência local. Os SAs são neoplasias induzidas pela administração injetável de medicações, principalmente pela via subcutânea (AMORIM, 2007; CARNEIRO et al., 2008; DALECK et al., 2008; FERRARI et al., 2015). Este tipo de neoplasia costumava ser chamada de sarcoma associada à vacina (*VAS-Vaccine Associated Sarcoma*). Este termo não é mais apropriado, pois o sarcoma pode surgir após a realização de aplicações de outros medicamentos, como por exemplo, a administração de antibióticos e anti-inflamatórios esteroidais, também em áreas de sutura não absorvível retida e locais de implantação de microchips (BRAY e POLTON, 2014; KLICZKOWSKA et al., 2015).

Classicamente, os SAs podem se apresentar em dois tipos distintos de forma clínica; a forma solitária, que é mais frequente em gatos idosos, e a forma multicêntrica, que acomete em maior número gatos jovens. Este último é mais anaplásica e invasiva do que a forma solitária (COUTO et al., 2002; KOBAYASHI et al., 2002). São caracterizados pelo aparecimento de um nódulo solitário firme ou massa difusa, em região onde foi previamente administrada vacina ou fármaco (WILLIAMS et al., 2001; POIRIER et al., 2002; SÉGUIN, 2002; FERRARI et al., 2015).

Pensando nisso, objetivou-se com essa revisão de literatura realizar um levantamento da ocorrência de sarcoma na vacinação e aplicação de medicamentos injetáveis na espécie felina, bem como a atualização do manejo diagnóstico, terapêutico e preventivo.

Epidemiologia e etiopatogenia

Os SAs apresentam a segunda maior prevalência em tecidos cutâneos de gatos (YAGER e WILCOCK, 1994). Estima-se que a incidência de animais portadores de sarcomas vacinais varie de 1-4 em cada 10.000 gatos vacinados nos Estados Unidos (EUA), não havendo predisposição por raça e sexo para essa neoplasia

(RASSNICK, 2006; HARTMANN et al., 2015). A idade média de animais com sarcoma de aplicação é de oito anos e o período de latência de desenvolvimento varia de três meses a três anos (KASS et al., 1993; DODDY et al., 1996; LEVEQUE, 1998).

No Reino Unido, a incidência de SA parece ser relativamente baixa. Estima-se que um em cada 12.500 vacinações felinas desenvolvem esta doença. Uma das razões para a baixa taxa pode ser explicada pelo fato de que a vacinação anti-rábica não é um procedimento de rotina para os gatos nesse país (DEAN et al., 2013).

A etiopatogenia desses tumores parece estar associada aos adjuvantes vacinais compostos por alumínio, frequentemente encontrados em vacinas produzidas com vírus mortos ou inativados, uma vez que a persistência de reações inflamatórias e imunológicas associadas a esta substância pode predispor o gato a um rearranjo desfavorável do tecido conjuntivo fibroso de reparação, conduzindo-o ao desenvolvimento da neoplasia (LIMA et al., 2007; HARTMANN et al., 2015). Em um estudo realizado em 20 gatos vacinados, cinco deles apresentaram SA, e em um dos cinco casos foi identificado base de alumínio (HARTMANN et al., 2015).

Entretanto, apenas a inflamação crônica causada pelas vacinas não é capaz de induzir a transformação neoplásica por si só e os fatores relacionados ao paciente são considerados essenciais na transformação celular. A maioria dos sarcomas de locais de injeção contém fibroblastos e miofibroblastos. Esses dois tipos celulares estão envolvidos com a resposta cicatricial que ocorre após inflamação crônica. Acredita-se que, quando essas células ou suas precursoras são estimuladas antigenicamente ou através do adjuvante vacinal, elas sofrem alterações e, em associação a carcinógenos ou oncogenes, se transformam em células malignas, havendo então o desenvolvimento do sarcoma (HENDRICK, 1994).

Atualmente, existem algumas evidências de que alguns fatores estejam envolvidos com a patogenia dos SA, tais como

predisposição genética, inativação de genes supressores de tumor ou modulação de genes apoptóticos (NAMBIAR et al., 2000; MCENTEE e PAGE, 2001).

Inicialmente, apenas as vacinas de raiva e FeLV eram identificados como fatores de risco, mas, posteriormente outras vacinas, incluindo vacinas contra o vírus da panleucopenia felina (FPV), herpesvirus-1 felino (FHV-1) e calicivirus felino (FCV), também foram associadas ao desenvolvimento de SA em gatos (DE MAN e DUCATELLE, 2007).

Já foi descrita a relação entre o desenvolvimento do sarcoma vacinal e algumas proteínas reguladoras da proliferação e do crescimento como p53, fator de crescimento de fibroblasto (FGF-b) e fator de crescimento transformador- α (TGF- α) (NIETO et al., 2003; HERSHEY et al., 2005; LIMA et al., 2007). Identificou-se, por imunohistoquímica, grande quantidade de receptores para fatores de crescimento em sarcoma de aplicação, como: o fator de crescimento derivado de plaqueta – PDGF, o fator de crescimento epidermal – EGF e o fator de crescimento transformador- β – TGF- β (NIETO et al., 2003) Tal fato não foi observado ou obteve-se resposta fraca em sarcomas não relacionados à aplicação (HENDRICK, 1998).

Há estudos ainda que indicam haver uma predisposição genética para o problema. Isto explica a incidência variável dentre os animais observados com os produtos injetáveis sejam eles vacinas ou não. Assim explica o baixo risco da formação do tumor em alguns animais e o desenvolvimento do sarcoma em gatos geneticamente predispostos (FORD, 2001). Pensando nisso, tem sido sugerido que existe uma maior incidência de SA em irmãos de gatos afetados, e que alguns gatos tendem a desenvolver SA mais de uma vez (HARTMANN et al., 2015).

Manifestações clínicas

O SA é caracterizado clinicamente pelo aparecimento de uma massa bem demarcada a nível subcutâneo, de consistência firme, com presença de espaços císticos dentro massa, podendo conter

ulceração superficial, com uma forma solitária ou difusa, que pode estar em contato com o tecido ósseo adjacente (KLICZKOWSKA et al., 2015).

Seu crescimento pode ser imperceptível em uma fase inicial e posteriormente apresentar um crescimento rápido e agressivo, seguido de ulceração e infecção bacteriana secundária (CHALITA e RECHE JR, 2003).

A localização anatômica mais frequentemente observada para o desenvolvimento dos sarcomas associados a vacinas é a região interescapular, a qual é o local normalmente utilizado para vacinações ou injeções. Segundo um estudo epidemiológico, realizado por Kass e colaboradores (2003), 84% dos sarcomas nos locais de injeção desenvolvem-se na região interescapular, mas também podem surgir noutras áreas como a região femoral (6%), o flanco (5%), a região lombar (3%) e glúteos (2%), apresentando tamanho variável (MOORE e OGILVIE, 2001).

Entretanto, houve uma mudança significativa na localização habitual de surgimento do tumor. Este também pode ser observado nos membros pélvicos e no abdômen lateral (SHAW et al., 2009). Segundo Shaw e colaboradores (2009), a proporção de aparecimento SA diminuiu na região interescapular de 53,4% para 39,5% e aumentou no membro pélvico direito (local recomendado para vacinação de raiva) de 1,1% para 9,5% e no membro pélvico esquerdo (local recomendado para a vacinação de leucemia) com a região do abdômen lateral, esquerdo de 11,4 a 13,8%. Em um estudo no Reino Unido, o local mais afetado foi a região interescapular (84%), seguido pela região femoral (6%), regiões lombares (3%) e glútea (2%) (KASS et al., 2003).

Em relação ao comportamento biológico, o SA caracteriza-se pela sua natureza agressiva comparativamente com os outros sarcomas de tecido mole. Estes são localmente invasivos estendendo-se profundamente para o tecido adjacente através de projeções tipo “língua” (HENDRICK e HERSHEY, 2009), também denominadas “*finger-like*” (COHEN et al., 2001; CARWARDINE et

al, 2014) e apresentam elevados índices de crescimento e de recorrência tumoral (COHEN et al., 2001; BRAY e POLTON, 2014).

Diagnóstico

Segundo a Kliczkowska e colaboradores (2015), qualquer aumento de volume um mês após a vacinação, no local de injeção, que tenha mais de dois centímetros de diâmetro ou que esteja presente por mais de três meses deve ser considerado como suspeito para sarcoma vacinal e isso deve ser extrapolado para qualquer aplicação.

O diagnóstico visa não apenas a detecção do sarcoma, mas também a determinação de seu tipo histopatológico e sua extensão, bem como a avaliação da possibilidade de metástases. Para tanto, a anamnese, o exame físico, exames complementares laboratoriais e de imagem são imprescindíveis para avaliar o estado geral de saúde dos pacientes (MCENTEE e PAGE, 2001; LIMA et al., 2007; MONTANHA e CORRÊA, 2013).

Na anamnese, recomenda-se anotar sempre na ficha clínica do paciente o local onde foram feitas aplicações de vacinas ou outros medicamentos e, no caso do surgimento de qualquer tumor no animal, descrever o local, a forma, o tamanho e o tempo transcorrido após a última vacinação ou medicação injetável e o surgimento da formação tumoral. Tratando-se de pacientes felinos, deve-se considerar qualquer aumento de volume, em local de prévia aplicação de vacina ou medicamento injetável, como tumor maligno, até que se prove o contrário (ELSTON et al., 1998). Deve-se também buscar a presença de linfadenomegalia, alterações na auscultação cardiopulmonar, avaliação da coloração das mucosas e pesquisa de aumento de volume intra-abdominal (LIMA et al., 2007).

Hemograma completo, bioquímica sérica, urinálise e sorologia para vírus da imunodeficiência felina (FIV) e para leucemia felina (FeLV) auxiliam na determinação do estado do paciente bem como o provável prognóstico (MONTANHA e CORRÊA, 2013).

Os exames de imagem são necessários para uma adequada gestão do caso, uma vez que são fundamentais para um correto plano de tratamento e uma terapêutica inicial agressiva (MCENTEE e PAGE, 2001).

A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) facilitam a identificação de estruturas anatômicas regionais (músculo e osso) que devem ser removidos para obter uma completa excisão e reconhecimento da inteira margem cirúrgica (KIRPENSTEIJN, 2006). Segundo Ferrari e colaboradores (2015), as dimensões de um SA obtidas com TC em gatos, são maiores do que as dimensões dos SAs mensurados clinicamente. Isso sugere que, a margem de excisão cirúrgica em casos de tumores clinicamente mensurados deve ser maior do que em casos avaliados por TC, para que se possa minimizar os riscos de recidiva.

Na avaliação radiográfica, o SA revela-se com opacidade típica de tecido mole e, raramente, há evidência de envolvimento do tecido ósseo. Para facilitar a detecção de possíveis metástases pulmonares, devem ser obtidas três posições radiográficas do tórax (FERRARI et al., 2015).

Com base na localização do tumor e para identificar doenças concomitantes, também é indicado a realização de ultrassonografias abdominais (FERRARI et al., 2015).

O potencial metastático do SA é inicialmente baixo, mas tende a se elevar com o aumento do tempo de curso da doença. A taxa de metástases variam entre 10-28% e são relatadas principalmente no pulmão, seguido por gânglios linfáticos regionais e órgãos abdominais, tais como o rim, baço, intestino e fígado (KOBAYASHI et al., 2002; LIMA et al., 2007; HARTMANN et al., 2015).

A confirmação de um tumor mesenquimal pode ser verificada por meio de punção aspirativa por agulha fina e avaliação citológica, que pode ser dificultada devido à inflamação peritumoral presente (LIMA et al., 2007; GRILLO e SOUZA, 2009). Na citologia podem ser identificados três grandes grupos, de acordo com

suas características morfológicas: neoplasias epiteliais, neoplasias mesenquimais e neoplasias de células redondas. No caso de uma neoplasia mesenquimal maligna de partes moles, pode haver identificação como sarcoma, porém a avaliação citológica não oferece diagnóstico preciso sobre a histogênese do tumor (OGILVIE e MOORE, 2002; LIMA et al., 2007; GRILLO e SOUZA, 2009).

Entretanto, a biópsia incisional é necessária para se estabelecer o diagnóstico definitivo. O ideal é que a amostra inclua três a cinco diferentes regiões da formação tumoral para que haja material suficiente e um diagnóstico mais acurado (McENTEE e PAGE, 2001; HAUCK, 2003).

O exame histopatológico deverá identificar o tipo de sarcoma, avaliar o grau de malignidade, a presença ou não de invasão hemolinfática, além de auxiliar na avaliação das margens cirúrgicas. O histopatológico de tumores provenientes de vacinação é diferente dos outros tipos de tumores que acometem o subcutâneo, apresentam uma infiltração inflamatória, aumento do índice mitótico, pleomorfismo e densidade variável da matriz extracelular. No infiltrado inflamatório há presença predominante de linfócitos, mas os macrófagos também estão presentes. Nos macrófagos às vezes podem conter um material cinza azulado ou marrom que é bastante semelhante ao alumínio (HAUCK, 2003).

Tratamento

- Cirúrgico

A excisão cirúrgica agressiva assume o papel principal no tratamento do SA, e as terapêuticas combinadas com radioterapia e/ou quimioterapia prolongam o tempo de sobrevivência do animal (CARNEIRO et al., 2008; HENDRICK e HERSHEY, 2009; MONTANHA e CORRÊA, 2013).

Devido à extensa infiltração e invasão de tecidos adjacentes, é necessário que se faça a ressecção ampla e profunda nas margens dos tecidos normais em todos os planos cirúrgicos ao redor da

massa palpável. Em seres humanos e em animais maiores, como cães, uma excisão radical ou em bloco é frequentemente possível, enquanto que nos gatos isso não ocorre, exceto naqueles tumores localizados na porção distal de membros ou em extremidades que podem ser amputadas (OGILVIE e MOORE, 2002).

A primeira excisão cirúrgica deve ser definitiva e realizada com ampla margem, de pelo menos três centímetros, incluindo ossos, músculos e outras estruturas que façam contato direto com a neoplasia e que entrem no planejamento das margens (OGILVIE e MOORE, 2002; SÉGUIN, 2002; HARTMANN et al., 2015).

Durante o ato cirúrgico é imprescindível que se retire a pseudocápsula, que se caracteriza por uma camada de células malignas viáveis e comprimidas que circundam o tumor. Na permanência da mesma, a recidiva local é praticamente certa (CHALITA e RECHE JR, 2003).

Após a excisão, toda a peça retirada em bloco deve ser encaminhada para exame histopatológico para avaliar principalmente as margens cirúrgicas (SÉGUIN, 2002).

A excisão cirúrgica com ampla margem de segurança parece ser eficaz, porém pode acarretar em falhas na remoção completa dos sarcomas, tornando necessário a complementação do tratamento com terapias locais, como a radioterapia, para o controle efetivo da doença (McENTEE e PAGE, 2001; CARNEIRO et al., 2008; MONTANHA e CORRÊA, 2013).

As complicações que podem ocorrer no pós-operatório incluem deiscência da ferida e formação de seroma (LADLOW, 2013). Segundo Cantatore e colaboradores (2014), o principal fator associado ao risco de grandes complicações na cicatrização de feridas após uma ampla excisão de SA é o tempo cirúrgico. Em seu estudo, a duração da cirurgia foi influenciada pelo padrão de excisão e pelas dimensões do tumor, porém, alguns outros fatores como condição corporal e idade também podem interferir na recuperação pós-operatória do animal.

Após a remoção do tumor, deve-se realizar o exame físico do paciente mensalmente, nos três primeiros meses e em seguida pelo menos a cada três meses durante um ano (McENTEE e PAGE, 2001). Além disso, esses pacientes precisam de cuidado pós-operatório como curativos adequados, analgesia eficaz utilizando-se opiáceos, anti-inflamatórios e anestésicos locais e atenção à alimentação (LADLOW, 2013).

- Quimioterapia

Os SAs são tidos como pobremente responsivos. No entanto, a quimioterapia pode ser benéfica para gatos com tumores incompletamente excisados, recidivantes, tumores não operáveis, ou para aqueles com doença metastática (MACY e COUTO, 2001; WILLIAMS et al., 2001).

Esse tipo de terapia não deve ser considerada como tratamento definitivo da doença, devendo assim como a radioterapia, ser utilizada como tratamento adjuvante (WILLIAMS et al., 2001; SEGUIN, 2002).

No período pré-operatório, a quimioterapia pode reduzir o tamanho da formação tumoral, facilitando a ressecção cirúrgica ou mesmo potencializando a sensibilidade do tumor à radiação. A quimioterapia pós-operatória tem o intuito de aumentar o tempo livre da doença, eliminando possíveis células neoplásicas remanescentes ou metastáticas (McENTEE e PAGE, 2001).

Há medicamentos quimioterápicos nos quais os sarcomas são mais sensíveis tais como, doxorrubicina, carboplatina, mitoxantrona e ciclofosfamida (KIRPENSTEIJN, 2006). A doxorrubicina é considerada o agente mais efetivo no tratamento quimioterápico destes sarcomas. Estudos *in vitro* registraram efeitos substanciais dose-dependente da doxorrubicina na viabilidade de 2 linhagens celulares de SA (WILLIAMS et al., 2001).

A experiência com a utilização de quimioterápicos demonstra que a realização de quatro ciclos, a cada 21 dias, de quimioterapia

a base de doxorrubicina, na dosagem de 1,5mg/kg é bem tolerada por pacientes felinos, apresentando efeito benéfico para a maioria dos animais. Não há a mesma experiência na utilização de outros protocolos quimioterápicos seguros e promissores como a carboplatina (POIRIER et al., 2002; CARNEIRO, 2006).

Relativamente aos efeitos adversos dos quimioterápicos, a utilização da doxorrubicina em gatos tem sido associada à lesão renal, mielossupressão, anorexia e perda de peso. Com a utilização de carboplatina, descrevem-se sinais gastrointestinais (anorexia e vômito), toxicidade hematológica (neutropenia e anemia) e potencial toxicidade renal (REIMAN et al., 2008).

Durante o tratamento quimioterápico, é importante o suporte nutricional e o controle da dor com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, opioides, antieméticos e estimulantes de apetite (LIMA et al., 2007).

- Radioterapia

A radioterapia isolada não deve ser utilizada como modalidade única de tratamento para sarcomas associados à aplicação, podendo ser considerada como terapia paliativa sendo utilizada tanto no pré-operatório e pós-operatório para o tratamento de SA (LADLOW, 2013). O procedimento tem como objetivo a redução do tumor e o aumento do conforto do paciente (McENTEE e PAGE, 2001; HAUCK, 2003).

A combinação da radioterapia com a cirurgia pode ser benéfica em gatos com SA, quando comparada à cirurgia como modalidade única (COHEN et al., 2001). No entanto, um significativo número de gatos ainda não responde a esta associação (MACY e COUTO, 2001). A radioterapia aplicada juntamente com a cirurgia permite reduzir o índice de recorrência em gatos com margens limpas e prolongar o tempo de sobrevivência. Os únicos sarcomas que podem ser efetivamente controlados exclusivamente com cirurgia têm um tamanho reduzido (<3 cm) e não apresentam infiltração marcada no tecido normal adjacente (COHEN et al., 2001).

A decisão entre a radioterapia pré ou pós-operatória deve ser tomada em função de cada paciente. Em gatos com SA, não se tem verificado diferenças no intervalo de tempo livre da doença comparando as duas abordagens (HENDRICK e HERSHEY, 2009). No entanto, a radiação pré-operatória pode reduzir o tamanho do tumor, facilitando uma melhor margem cirúrgica e com isso, aumenta o conforto pós-operatório do paciente (LEONARDOS, 2006).

- Imunoterapia

O sistema imunológico é capaz, sob certas circunstâncias, de reconhecer e eliminar células tumorais. A imunoterapia tumoral baseia-se na especificidade do sistema imune para o tratamento da neoplasia e recorre à utilização de proteínas ativadas biologicamente, com o objetivo de alterar as respostas imunes específicas e não específicas do paciente (HAMPEL et al., 2007).

O tratamento de SA com imunoterapia adicional ao tratamento cirúrgico obteve resultados promissores utilizando-se terapia local com vírus recombinante dos canários (ALVAC®) com interleucina 2 (IL-2). Esta terapêutica reduziu quase 30% a frequência de recidivas após um ano de tratamento e 32% aos dois anos de tratamento (JAS et al., 2015)

- Inibidores da tirosina quinase

Alguns novos agentes estão se tornando disponíveis no tratamento quimioterápico do SA. O inibidor da tirosina quinase (ITQ), o Toceranib é um medicamento atualmente licenciado para o tratamento de mastocitomas caninos e estudos indicam um potencial promissor no uso de ITQ para o tratamento do SA (HOLTERMANN et al., 2016).

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o seu receptor (PDGFR) podem promover o crescimento das células tumorais nos locais de injeção. Katayama e colaboradores (2004) verificaram que o *Imatinib mesylate* (formalmente denominado

de ST-571) inibe o crescimento do SA, através da inibição da autofosforilação do PDGFR nas linhas celulares de sarcomas de aplicação *in vitro*, numa forma dose-dependente, e também em um modelo xenográfico de um murino. Este fármaco também remove o efeito protetor de PDGF na inibição do crescimento tumoral pela doxorrubicina e carboplatina. A adição de 1.0 µM de *imatinib* também promove uma maior atividade antiproliferativa que a administração apenas de doxorrubicina ou de carboplatina em células tumorais *in vitro* (KATAYAMA et al., 2004; HOLTERMANN et al., 2016).

Os efeitos adversos causados pelo uso de ITQ nas doses de 2,6 mg/Kg a 3.25 mg/Kg são considerados leves e geralmente temporários (HOLTERMANN et al., 2016). Além disso, a terapêutica conjunta pode permitir a utilização de doses efetivas inferiores e evitar a mobilidade associada à quimioterapia (mielossupressão, anorexia e no caso de doxorrubicina, nefrotoxicidade) (KATAYAMA et al., 2004).

Prognóstico

O tempo de sobrevida em gatos com SA que não receberam nenhum tratamento poderá ser de até seis ou mais meses, dependendo de uma série de fatores como: estado da doença, extensão do tumor primário e, presença de metástases, sendo que tais fatores podem desencadear a morte do animal (LADLOW, 2013).

Melhores resultados foram observados em gatos em que a excisão cirúrgica foi realizada com margem ampla. Em relação a isto, gatos que foram submetidos à amputação de membro apresentaram melhores resultados que aqueles que foram submetidos à excisão local em qualquer outra área do corpo. Os melhores prognósticos são alcançados quando os animais são submetidos a terapêuticas múltiplas, incluindo cirurgia e radioterapia (HAUCK, 2003).

O grau histopatológico está diretamente relacionado com a sobrevida (quanto maior o grau, menor é a sobrevida). Quando

recidivante é bem mais difícil controlar a doença, mostrando assim a importância da primeira cirurgia agressiva e precoce (CHALITA e RECHE JR, 2003). Mesmo para os gatos que possuem margens limpas após a excisão cirúrgica, cerca de 20% poderão desenvolver lesões metastáticas, enquanto que a recorrência local em gatos com margens limpas no histopatológico variam entre 14-50% (LADLOW, 2013).

O prognóstico do SA é favorável quando se trata de tumores pequenos e de baixo grau de malignidade, com ausência de metástases e margens cirúrgicas livres. Daí a necessidade de realizar o exame histopatológico de todas as formações retiradas, não só para o diagnóstico preciso, mas também para avaliar as margens. Por outro lado, o prognóstico é desfavorável quando o tumor for grande, na presença de metástase, ou quando de uma cirurgia prévia sem sucesso (CHALITA e RECHE JR, 2003).

Prevenção

A recomendação mais importante na prevenção do SA é não sobrevacinar. Outras recomendações incluem a diminuição do uso de vacinas polivalentes, o uso de vacinas sem adjuvantes (sobretudo em alumínio), a alteração do local de vacinação e evitar aplicações, quando possível, em animais que já possuem relato de desenvolvimento de reação inflamatória exacerbada (WILLIAMS et al., 2001; CARNEIRO et al., 2008; LADLOW, 2013).

O clínico deve padronizar os locais de aplicação, para que em caso de surgimento de um sarcoma, ele consiga identificar prontamente qual a vacina poderia ser a responsável pelo desenvolvimento de tumor naquele local. Nos Estados Unidos, sugere-se que a vacina anti-rábica seja aplicada na face lateral do membro pélvico direito, a tríplice ou quádrupla felina na face lateral do membro torácico direito e a vacina contra o FeLV seja aplicada na face lateral do membro pélvico esquerdo (CHALITA e RECHE JR, 2003; CAWARDINE et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, infelizmente, esse assunto ainda é pouco difundido tanto na comunidade veterinária como entre os proprietários de gatos e empresas de vacinas. O problema já é fato consumado e não pode continuar a ser ignorado. É dever da classe veterinária se informar e começar a enfrentar o problema, já que medidas preventivas importantes podem ser tomadas para tentar evitar o aparecimento dos SA e no momento de sua constatação, há também indicação das melhores formas de tratamento.

Uma alternativa viável seria a individualização dos protocolos de vacinação, de acordo com: 1) o risco ao qual o paciente está realmente exposto; 2) o risco à saúde animal e humana; 3) eficácia das vacinas disponíveis; 4) idade e o estado de sanidade do indivíduo a ser vacinado; e 5) quaisquer reações às vacinações ou outros medicamentos injetáveis que o animal já tenha apresentado no passado.

Cabe aos clínicos veterinários de pequenos animais reivindicar, junto às indústrias, que o mercado brasileiro disponibilize produtos adequados para maior segurança dos pacientes felinos. É mandatório encontrar o equilíbrio entre a prevenção de doenças pela vacinação e o risco de desenvolvimento de reações adversas.

REFERÊNCIAS

- Amorim FV. 2007. Sarcomas de locais de injeção. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35(2): 221-223.
- Barber LG, Sorenmo, KU, Cronin, KL. et al. 2000. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrossarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36: 416-421.
- Bergman PJ. 1998. Etiology of feline vaccine-associated sarcomas: history and update. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 213(10):1424 – 1425.
- Bergman PJ, Hendric MJ; Macy D. et al. 1999. Feline sarcoma and vaccination: Roundtable on the the injection-site problem in cats. *Veterinary Forum*. 16(3):40 – 47.

Bregazzi VS, Larue SM, Mcniel E. et al. 2001. Treatment with combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 218: 547-550.

Bray J, Polton G. 2014. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: Results in 21 cats. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(2):147-160.

Carneiro CS. 2006. Estudo clínico sobre o efeito da administração de doxorubicina no sarcoma de aplicação em felino. *Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária)* – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica, Universidade de São Paulo. 94f.

Carneiro CS, Queiroz GF, Zerwes MBC. et al. 2008. Sarcoma de aplicação felino. *Semina: Ciências Agrárias*. 29(4): 921-932.

Chalita MCC, Reche JRA. 2003. Fibrossarcoma. In: *SOUZA, H.J.M. (Ed.). Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina*. 1:215-224.

Cohen M, Wright JC, Brawner WR. et al. 2001. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *Journal of American Veterinarian Medical Association*. 219:1582-1589.

Couto SS, Griffey SM, Duarte PC. et al. 2002. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Veterinary Pathology*. 39:33-41.

Daleck CR, Calazans SG, De Nardi AB. et al. 2008. Sarcomas de aplicação. In: *DALECK, C. A.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. Roca*. Cap 37:565 – 570.

Dean RS, Pfeiffer DU, Adams VJ. 2013. The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. *BMC Veterinary Research*. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608079/>. Acesso em: 18 de fevereiro de 2016.

De Man MM, Ducatelle RV. 2007. Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *Journal of Feline Medical Surgery*. 9: 432-434.

Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW. et al. 1996. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *Journal of Comparative Pathology*. 114:165-174.

Elston T, Rodan, I, Flemming D. et al. 1998. Feline vaccine guidelines: from the Advisory Panel on Feline Vaccines. *Feline Practice*. 26(3): 4-16.

Ferrari R, Di Giancamillo M, Stefanello D. et al. 2015. Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement?. *Veterinary and Comparative Oncology*. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/vco.12173

Ford R. 2001. Vaccines and vaccinations. *The Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice*. 31(3): 439-453.

Gaskell RM, Gettinby G, Graham SJ. et al. 2002. Veterinary products committee working group report on feline and canine vaccination. *Veterinary Records*. 150(5):126 – 134.

Grillo JC, Souza HJM. 2009. Fibrossarcoma Felino. *Waltham News*. Disponível em www.pedigree.com.br/IMG/pdf/WahtamNewsMarco07.pdf. 2009. Acesso em 17 de fevereiro de 2016.

Hartmann K, Day MJ, Thiry E. et al. 2015. Feline injection-site sarcoma ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 17, 606-613.

Hauck M. 2003. Feline injection site sarcomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 33:553-571.

Hampel V, Schwarz B, Kempf C. et al. 2007. Adjuvant immunotherapy of feline fibrossarcoma with recombinant feline interferon- ω . *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21:1340-1346.

Hendrick MJ, Goldschmidt MH. 1991. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *Journal of American Veterinarian Medical Association*. 199: 968.

Hendrick MJ, Brooks JJ. 1994. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*. 31: 126-129.

Hendrick, MJ, Mahatfey E, Moore F. et al. 1998. Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals. 2nd series, vol. 2.. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.

Hendrick M.J. 1999 Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Investigation*. 17:273- 277.

Hendrick MJ. 2000. Feline fibrosarcoma: vaccine associated. In *J.D. Bonagura, Kirk's current veterinary therapy XIII*. W.B. Saunders Company. 498-500.

Hendrick MJ, Hershey AE. 2009. Feline vaccine-associated sarcomas. In *D.C. Twedt, J.D. Bonagura, Kirk's current veterinary therapy XIV*. Saunders Company. 332-335.

Henry CJ. 2001. Update on vaccine-associated sarcomas. In *J.R. August, Consultations in feline internal medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 541-547.

Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ. et al. 2000. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *Journal of American Veterinarian Medical Association*. 216:58-61.

Hershey AE, Dubielzig RR, Padilla ML. et al. 2005. Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Veterinary Pathology*. 42:805-811.

Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. 2016. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Veterinary and Comparative Oncology*. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/vco.12207.

Kass PH, Barnes Jr WG, Spangler WL. et al. 1993. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *Journal of American Veterinarian Medical Association*. 203:396-405.

Kass PH, Spangler WL, Hendrick MJ. et al. 2003. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *Journal of American Veterinarian Medical Association*. 223:1283-1292.

Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK. et al. 2004. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemotherapy pharmacology*. 54:25-33.

Kirpensteijn, J. 2006. Feline injection site-associated sarcoma; is it a reason to critically evaluate our vaccination policies?. *Veterinary Microbiology*. 117:59-65.

Kliczkowska K, Jankowska U, Jagielski D. et al. 2015. Epidemiological and morphological analysis of feline injection site sarcomas. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 18(2):313-322.

Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R. et al. 2002. Preoperative radioterapy for vaccine associated sarcoma in 92 gatos. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 43:473-479.

Ladlow J. 2013. Injection site-associated sarcoma in the cat treatment recommendations and results to date. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15:409-418.

Leonardos H. 2006. Sarcoma associado ao local de aplicação de injetáveis em gatos. Monografia (especialização *latu sensu* em clínica médica e cirúrgica em pequenos animais) - Centro regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal:11-12.

Leveque NW. 1998. Update on vaccine-associated sarcoma. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 212(9):1350.

Lima CHA, Leite CAL, Cavalcante GAO. 2007. Sarcomas Pós vacinais em Felinos. *Revista Nosso Clinico*. (60):46-53.

Macy DWE, Couto CG. 2001. Prevention and treatment of injection-site sarcomas. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 3: 169-170.

Madewell BR, Griffey SM, Mcentee MC. et al. 2001. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors. *Veterinary Pathology*. 38:196-202.

Mauldin GN. 1997. Soft tissue sarcomas. *The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*. 27: 139-148.

Mayr B, Schaffner G, Kurzbauer, R. et al. 1995. Mutations is tumor suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *The British Veterinary Journal*. 151(6):707 – 713.

MCentee CME, Page RL. 2001. Feline vaccine-associated sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15:176-182.

Meyer EK. 2001. Vaccine-associated adverse events. *Veterinary clinics of north America: small animal practice*. 31(3):493 – 513.

Montanha FP, Corrêa, CSS. 2013. Sarcoma pós aplicação de fármacos em gatos. *Revista científica eletrônica de medicina veterinária*. (20):2-6.

Moore AS, Ogilvie GK. 2001. Soft-tissue sarcomas. In A.S.Moore & G.K. Ogilvie, *Feline oncology-a comprehensive guide to compassionate care*. 3:429-439.

Nambiar PR, Haines DM, Ellis JA. et al. 2000. Mutation analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site-associated sarcomas. *America Journal of Veterinary Research*. 61(10): 1277- 1281.

Nambiar PR, Jackson ML, Ellis JA. et al. 2001. Immunohistochemical detection of tumor supressor gene p53 protein in feline injection site-associated sarcomas. *Veterinary Pathology*. 38:236-238.

Nieto A, Sánchez A, Martínez E. et al. 2003. Inmunohistochemical expression of p53, fibroblastgrowthfactor-b, and transforming growth factor- α in feline vaccine associated sarcomas. *Veterinary Pathology*. 40:651-658.

Page RL, Thrall, DE. 2005. Sarcomas de tecidos moles e hemangiossarcomas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Tratado de medicina interna veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.561-568.

Poirier VJ, Douglas HT, Kurzman ID. et al. 2002. Liposomeencapsulated doxorubicin (doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccineassociated sarcoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16:726-731.

Richards JR. 1996. Advances in feline health research: Impacto f recent developments in vaccinology on feline welfare. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 208(4):505 – 510.

Quintin-Colonna F, Devauchelle P, Fradelizi D. et al. 1996. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Therapy*. 3:1104-1112.

Rassnick KM, Moore AS, Northrup NC. et al. 2006. Phase I trial and pharmacokinetic analysis of fosfamide in cats with sarcomas. *American Journal of Veterinary Research*. 67:510-516.

Reiman RA, Mauldin GE, Mauldin GN. 2008. A comparison of toxicity of two dosing schemes for doxorubicin in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 10:324- 331.

Séguin B. Feline injection site sarcomas. 2002. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 32(4): 983-985.

Shaw SC, Kent MS, Gordon IK. et al. 2009. Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 234: 376-380.

Smith, CA. 1995. Are we vaccinating too much? *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 207(4):421-425.

Williams LE, Banerji N, Klausner JS. et al. 2001. Establishment of two vaccine-associated feline sarcoma cell lines and determination of in vitro chemosensitivity to doxorubicin and mitoxantrone. *American Journal of Veterinary Research*. 62:1354-1357.

Yager JA, Wilcock BP. 1994. Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat. *Mosby Year Book Europe Limited*. 291:214 – 215.