



SARCOMA DE APLICAÇÃO EM FELINOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Eriniele Soares do Carmo, Leonardo Maciel Smiderle, Maria Fernanda de Araujo, Caroline Canalli, Cristiane Fenner, Pietro Maria Chagas*

Informações de Submissão

Pietro Maria Chagas,
endereço: Rua Os Dezoito do Forte, 2366 -
Caxias do Sul - RS - CEP: 95020-472.

Palavras-chave:

Fibrossarcoma. Neoplasia. Felino. Imunologia.
Vacina.

Resumo

Sarcomas de aplicação são neoplasias oriundas do tecido conjuntivo. Juntamente com os sinais clínicos, os exames físicos, laboratoriais, de imagem e primeiramente o histopatológico, auxiliam na obtenção de um diagnóstico preciso. O sarcoma de aplicação apresenta-se de forma nodular, podendo aparecer posteriormente a vacinação contra o vírus da leucemia felina e na vacina anti-rábica, por exemplo. A vacinação é fundamental no controle de doenças infecciosas, mas como no caso dos sarcomas de aplicação, deve-se tomar muito cuidado no local de aplicação e nas adequadas medidas profiláticas para o procedimento. O tratamento é feito de forma cirúrgica, juntamente com quimioterapia e radioterapia, visando um diagnóstico mais favorável para o felino. O objetivo do referido trabalho é elucidar as questões desse quadro clínico por meio de revisão bibliográfica de etiologia, patologia, tratamento e prognóstico do sarcoma vacinal em felinos.

1 INTRODUÇÃO

A vacinação em felinos de estimação é vista como algo fundamental para o controle de doenças infecciosas que acometem esses animais, além de humanos. Porém, esse procedimento médico, como qualquer outro, pode trazer benefícios mas também alguns efeitos adversos (SMITH, 1995 apud FERREIRA, M et al, 2016).

O sarcoma de aplicação em felinos é um dos efeitos adversos mais graves que podem ocorrer, sendo classificado clinicamente como um nódulo firme ou em formação difusa que se adere a tecidos profundos, em local onde tenha sido administrado uma vacina ou medicamento previamente (LAMONICA, E, 2009). Atingem pele, músculos e processos espinhosos das vértebras cervicais, apresentando alta taxa de crescimento. São mais facilmente encontrados na região interescapular, flacos, cervical dorsal e membros pélvicos (SANTOS, L; ALESSI, A, 2017).

Chamado também de fibrossarcoma de aplicação, é uma neoplasia maligna que atinge fibroblastos e é mais comumente encontrada em felinos adultos e representam 15 a 17% de todos os tumores cutâneos da referida espécie (MONTANHA, F; CORRÊA, C, 2013). Com incidência e etiologia desconhecida, o sarcoma de aplicação não acontece em todas as vacinas, tendo um acometimento mais específico por determinados componentes. Por ser uma patologia grave, cabe ao médico veterinário analisar a necessidade da imunização, o local de aplicação, e as medidas profiláticas necessárias para o procedimento (MONTANHA, 2013).

2 EPIDEMIOLOGIA

O sarcoma de aplicação está associado com locais usados para aplicações injetáveis em gatos, normalmente vacinas. Entretanto, a verdadeira incidência e etiologia são desconhecidas (CARNEIRO, 2008, apud SÉGUIN, 2002).

Estudos epidemiológicos (CARNEIRO, 2008, apud GOBAR; KASS, 2002) apontam a incidência do sarcoma em casos relacionados a vacinas: 0,63 a 3 casos de sarcoma para cada 10.000 felinos vacinados e 0,32 sarcomas de aplicação para cada 10.000 doses de vacinas administradas (total).

Conforme os dados acima, pode-se concluir essa neoplasia é incomum e sugere que os fatores de sua ocorrência são da inerência de cada felino (CARNEIRO, 2008, apud NAMBIAR et al., 2001).

Outro estudo epidemiológico foi realizado em 1991 a 1992, no Havaí, demonstrando uma relação forte entre vacinas e posterior desenvolvimento do sarcoma. Consideraram as vacinas tríplice felina (rinotraqueíte-calicivirose e panleucopenia), FeLV (vírus da leucemia felina), raiva e quádrupla felina (vacina tríplice felina e clamidiose). Entre essas quatro vacinas, a da FeLV e a antirrábica foram as que tiveram maior ligação com o surgimento da neoplasia. O estudo também apontou que uma dose de vacina aplicada no espaço inter-escapular aumenta em 50% o risco de desenvolvimento da neoplasia; duas vacinas aplicadas simultaneamente aumentam o risco em 127%; três ou mais resultam no aumentam em 175%. (CARNEIRO, 2008, apud WIGAN; BREWER, 1996). O período para o desenvolvimento do sarcoma pode variar entre três meses a três anos (CARNEIRO, 2008, apud KASS et al, 1993).

3 PATOGENIA

A patogênese do sarcoma de aplicação felino ainda não está completamente elucidada, porém tem correlação positiva com a aplicação de substâncias altamente imunogênicas, que estimulam uma produção aumentada de fibroblastos e miofibroblastos. Quando essas células ou suas precursoras são estimuladas por adjuvantes vacinais ou antigenicamente para gerar um processo cicatricial pode haver uma modificação em sua estrutura inicial, que em associação com carcinógenos ou oncogenes pode gerar o aparecimento de neoplasias. (MONTANHA, F; CORRÊA, C, 2013).

É sabido que as vacinas contra raiva, FeLV, panleucopenia felina (FPV), herpesvírus-1 felino e calicivírus são positivamente correlacionadas com o desenvolvimento da SAF (DE MAN e DUCATELLE, 2007 apud FERREIRA, M et al, 2016). Fármacos como insulina, dexametasona, corticosteróides, antibióticos, além de reutilização de agulhas, agulhas calibrosas, temperatura inadequada dos inóculos e falta de homogeneização também são fatores que podem aumentar a ocorrência desses casos (MONTANHA, F; CORRÊA, C, 2013).

O processo inflamatório gerado pela administração pode ou não estar relacionada com o aparecimento de neoplasias, entretanto é possível identificar zonas de transição de granuloma inflamatório para sarcoma nas lesões sugerindo que a inflamação antecede esse quadro clínico em felinos (HENDRICK et al, 1994 apud PEREIRA, S, 2014).

Há algumas causas que estão sendo correlacionadas com a SAF atualmente, como a predisposição genética, inativação de genes que suprimem a resposta imunológicas à células tumorais e modulação de genes apoptóticos (FERREIRA, M et al, 2016).

O vírus do sarcoma felino (FeSV) é uma recombinação do vírus da leucemia felina juntamente com genes celulares, apontado como um dos causadores do fibrossarcoma multicêntrico (OGILVIE & MOORE, 2001 apud LAMONICA, E, 2009). Além disso, o hidróxido de alumínio presente em algumas vacinas pode facilitar o aparecimento dessa patologia, já que essa substância pode ser encontrada no interior de macrófagos de algumas células (HENDRICK, 1991 apud LAMONICA, E 2009).

Em relação a proteínas controladoras de proliferação, a P53, fator de crescimento de fibroblastos (FGF-b) e o fator de crescimento transformador- α (TGF- α) são os mecanismos que podem demonstrar alterações após reações vacinais que predisõem o aparecimento da SAF (CARNEIRO, C. et al., 2008).

O tecido adiposo é conhecido por realizar síntese de diversos hormônios ativos que estimulam o processo inflamatório. Em gatos obesos, foram encontrados níveis de TGF- α significativamente mais altos em comparação a felinos com escore corporal normal (MILLER et al, 1998 apud CARNEIRO, C., 2012). Além de propiciar um microambiente favorável para linfócitos T regulares e macrófagos associados a tumores (TAMs), o tecido adiposo pode servir como fonte de células tronco mesenquimais (CTM). A estimulação desse tipo celular durante um processo de cicatrização se assemelha a formação de uma neoplasia quando presente (BOBIS et al., 2006 apud CARNEIRO, C., 2012).

4 ETIOLOGIA

Há diversos fatores associados ao sarcoma de aplicação além da inflamação crônica por medicações e vacinas; deve-se considerar também fatores relacionados ou paciente que são essenciais para esse tipo de neoplasia. Maioria dos sarcomas de aplicação têm fibroblastos e miofibroblastos, que são células envolvidas com a resposta de cicatrização pós inflamação crônica. O sarcoma pode estar relacionado: a) com mutações genéticas; b) com a forma que o gato responde ao estímulo inflamatório; c) com o estímulo às células cicatriciais sofrendo alterações e se associando com carcinógenos/oncogenes, levando a formação de células malignas (DANIEL, 2015).

5 HISTOPATOLOGIA

Os SAF's geralmente se encontra rodeada de macrófagos, linfócitos, áreas de necrose e principalmente infiltrado inflamatório. Os neutrófilos são presentes nas regiões com necrose tecidual e macrófagos nos infiltrados, linfócitos T demonstram intensa inflamação. Vascularização periférica, distribuição de miofibroblastos e células gigantes neoplásicas também são achados comuns nesse tipo de sarcoma (SANTOS, A., 2018).

Para confirmar a malignidade desse tipo de fibrossarcoma, os achados histológicos são margens infiltrativas, agregados de linfócitos, inflamação perilesional, material semelhante ao adjuvante no interior de macrófagos, necrose intralesional (KLICZKOWSKA et al, 2015 apud SANTOS, A., 2018).

É válido ressaltar que há diferenças entre sarcoma de aplicação dos demais tipos de sarcoma. O SA ocorre no local em que a vacina foi aplicada e é altamente anaplásico,

possuindo um alto índice mitótico, centro necrótico e componente inflamatório formado por linfócitos e macrófagos (DANIEL, 2015).

6 SINAIS CLÍNICOS

Esses sarcomas geralmente se localizam na região subcutânea ou intramuscular, em local onde previamente tenha sido administrado algum fármaco ou vacina. São encontradas massas invasivas e infiltrativas, de consistência firme, espaços císticos no interior e ulceração superficial. O tamanho dos nódulos pode variar de 2 a 5 cm de diâmetro (médios) ou acima de 5cm de diâmetro, sendo classificados então como grandes tumores. Os SAF's são mais encontrados na região interescapular, membros pélvicos, flaco, região abdominal e glúteos (SANTOS, A, 2018).

7 DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de sarcoma de aplicação nos casos em que uma massa com dois centímetros ou maior surgir e persistir no local de aplicação da vacina por mais de três meses.

Primeiramente é necessário fazer um diagnóstico definitivo, sendo biópsia e exame citológico fortemente recomendados (CARNEIRO, 2008, apud HAUCK 2003).

Exames complementares também podem ser realizados. Hemograma, bioquímica sérica, urinálise e sorologia para FIV e FeLV para determinar o estado da saúde do felino. Radiografia do tórax podem identificar metástases nos pulmões (ocorrência em 10% a 24% dos casos). Os linfonodos próximos ao sarcoma devem ser analisados por palpação, radiografia, ultrassonografia ou exame citológico se necessário. Exames de imagem como a tomografia ou a ressonância são importantes para para o planejamento da ressecção cirúrgica e entender a extensão e o volume do tumor (CARNEIRO, 2008).

8 TRATAMENTO

A forma de tratamento para o sarcoma de aplicação é ampla e diversos métodos e técnicas já foram desenvolvidas. Desde fármacos até protocolos cirúrgicos são aplicados para essa patologia, devendo ser escolhido o método que mais se adeque ao quadro do paciente.

8.1 Tratamento cirúrgico

A excisão cirúrgica é o principal tratamento para sarcomas de tecidos moles, de aplicação ou não (OGILVIE; MOORE, 2002; MCENTEE; PAGE, 2001 apud CARNEIRO, 2008). Já se sabe que na realização de cirurgia somente, mesmo nas mais extensas e agressivas, há chance de recidiva em 30% a 70% dos casos (HAUCK, 2003; MACY; COUTO, 2001 apud CARNEIRO, 2008).

A primeira excisão cirúrgica deve ser definitiva e realizada com ampla margem, de pelo menos 3cm, incluindo ossos, músculos e outras estruturas que façam contato direto com a neoplasia e que entrem no planejamento das margens. Por exemplo, um gato com SAF em espaço interescapular requer excisão extensa, com pelo menos de 3cm de margens do tecido normal incluindo o processo dorsal e o processo espinhoso da escápula. Deve-se realizar a remoção em bloco do tecido acometido sem contato direto com a massa tumoral (OGILVIE; MOORE, 2002; SÉGUIN, 2002 apud CARNEIRO, 2008).

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 apud FERREIRA, M., 2016). Após a excisão, toda a peça retirada em bloco deve ser encaminhada para exame histopatológico para avaliar principalmente as margens cirúrgicas (SÉGUIN, 2002 apud FERREIRA, M., 2016).

As complicações que podem ocorrer no pós-operatório incluem deiscência da ferida e formação de seroma. 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 apud FERREIRA, M., 2016).

Em estudo com gatos tratados pela excisão cirúrgica a taxa de recidiva foi de 80% no tempo médio de quatro meses após a excisão cirúrgica. Somente 10% dos gatos se tornaram livres do tumor pelo período de um ano após a excisão (BREGAZZI et al., 2001 apud CARNEIRO, 2008).

8.2 Radioterapia

A radioterapia tem sido utilizada como um adjuvante no tratamento cirúrgico dos SAF, podendo ser realizada tanto no pré como no pós-operatório (HARTMANN et al, 2015 apud SANTOS, A., 2018).

O procedimento tem como objetivo a redução do tumor e o aumento do conforto do paciente (McENTEE e PAGE, 2001; HAUCK, 2003 apud FERREIRA, M., 2016). 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 apud FERREIRA, M., 2016). No entanto, um significativo número de gatos ainda não responde a esta associação (MACY e COUTO, 2001 apud FERREIRA, M., 2016).

8.3 Quimioterapia

A utilização de diversos tipos de protocolos quimioterápicos resultou em resposta parcial, com mais de 50% de redução no tamanho tumoral inicial, e, em alguns casos, até remissão total do tumor, embora esse fenômeno seja pouco freqüente (HAUCK, 2003 apud CARNEIRO, 2008).

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 tolerada pelos pacientes felinos, bem como tem efeito benéfico para a maioria dos animais. (CARNEIRO, 2006; POIRIER et al., 2002; THAMM et al., 1997 apud CARNEIRO, 2008). Caso o animal não responda aos dois primeiros ciclos, ele é considerado resistente à quimioterapia. (LIMA et.al., 2007 apud LAMONICA, E., 2009).

8.4 Imunoterapia

A imunoterapia anti-neoplásica refere-se ao uso do poder e da especificidade do sistema imune para o tratamento de proliferações malignas (BLATTMAN; GREENBERG, 2004 apud CARNEIRO, 2012). Geralmente, baseia-se no uso de proteínas biologicamente ativas com intenção de alterar as respostas imunes, específicas e não específica do paciente (HAMPEL et al., 2007 apud CARNEIRO, 2012).

A imunoterapia tem demonstrado resultados promissores quanto à diminuição da taxa de recorrência no tratamento dos SAF, sendo aplicada como um tratamento imunológico adjuvante na terapia multimodal (HARTMANN et al, 2015 apud SANTOS, A., 2018).

Apesar de promissores resultados, a imunoterapia ainda não é utilizada na rotina para tratamento de sarcomas de aplicação no Brasil e no mundo. Isso se deve ao baixo interesse comercial e custo ainda elevado da técnica. (CARNEIRO, 2006)

8.5 Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia é uma técnica antineoplásica que tem se popularizado nos últimos anos e consiste na administração de fármacos antineoplásicos associada à aplicação de pulsos elétricos de permeabilização, a fim de otimizar a captação dos fármacos antitumorais pelas células neoplásicas (SPUGNINI et al, 2008 apud SANTOS, A., 2018).

Esta modalidade de tratamento tem se mostrado segura e eficaz para o controle dos sarcomas de tecido mole em animais de companhia, demonstrando resultados promissores nos fatores prognósticos e nos padrões de resposta terapêutica (SPUGNINI et al, 2008 apud SANTOS, A., 2018).

8.6 Inibidores Da Tirosina Quinase

O inibidor da tirosina quinase (ITQ), tem como função inibir o crescimento do SA, sendo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O inibidor atua inibindo a autofosforilação do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), pois o mesmo tem capacidade de promover o crescimento de células tumorais.

Um dos medicamentos em estudo é o antineoplásico Toceranib o mesmo é usado no tratamento de mastocitomas cutâneos em cães. Sendo contraindicado em caso de prenhez ou que estejam amamentando (PALLADIA, 2018).

9 PROGNÓSTICO

O prognóstico no sarcoma de aplicação é variável a cada paciente e tratamento utilizado. Podendo ser eficiente até desencadear o óbito do animal, deve-se levar em consideração a localização, graduação histopatológica, o tamanho do tumor e a ampla margem. Quanto maior o tumor, difícil acesso e presença de metástase, mais será desvantajoso seu prognóstico.

Para o aumento da sobrevida é vantajoso quando se trata de pequenos tumores com baixo grau de malignidade, margens cirúrgicas livres e com ausência de metástases.

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 (LAMONICA. 2009). Cirurgias mais agressivas estão relacionadas a um bom prognóstico, sendo justificadas para a obtenção de margens

cirúrgicas limpas e diminuição efetiva da taxa de recorrência e do aumento a sobrevivência dos pacientes (SANTOS, 2018). Sendo assim, o melhor prognóstico seria quando os animais são submetidos a tratamento múltiplo como a cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

10 PREVENÇÃO

O objetivo deve ser de diminuir sua incidência e morbidade, por apresentar prognóstico ruim e difícil tratamento.

Primeiramente deve-se diminuir a utilização de aplicações injetáveis nos felinos, reservar as vias injetáveis e priorizar as subcutâneas, pois a formação de massa é mais facilmente observada pelo tutor (MACY; COUTO, 2001, NOVOSAD, 2003). As aplicações devem ser evitadas principalmente em animais que já possuem relato de desenvolvimento de sarcoma ou reação inflamatória (SÉGUIN, 2002).

Deve-se considerar quais os patógenos o animal está sendo exposto e se os mesmos causam uma zoonose quando se trata de vacinação (SMITH, 1995).

Patógenos endêmicos, como o da raiva, impedem a realização da vacina a cada 3 anos sugerida pela VAFSTF. Em gatos existe o problema da leucemia felina, além da vacinação anti-rábica obrigatória anualmente em todo território nacional. Ademais, é recomendado a utilização de vacinas atenuadas sem adjuvantes ou mortas com adjuvantes que não causem reação inflamatória exuberante (HENRY, 2001; MACY; COUTO, 2001).

Portanto a VAFSTF recomenda a mudança e a padronização das aplicações injetáveis em felinos, evitando a região interescapular. As vacinas anti rábicas devem ser aplicadas no membro pélvico direito. As contra o vírus da leucemia felina no membro pélvico esquerdo. E outras aplicações devem ser realizadas no membro torácico direito, o mais distalmente possível.

Não devendo realizar o mesmo local para múltiplas aplicações injetáveis para a prevenção do aparecimento do SAF, a informação do médico veterinário ao tutor sobre os riscos de desenvolvimento da mesma é essencial, observando individualmente cada paciente e suas reais possibilidades de desenvolvimento de doenças.

11 METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma pesquisa em livros, artigos científicos e trabalhos acadêmicos, em ambiente virtual através de plataformas como Pubmed, Scielo e Google Scholar. O caso clínico abordado foi discutido entre estudantes do grupo e professores, de forma a contextualizar o assunto escolhido, priorizando a troca de conhecimento entre componentes do grupo.

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fibrossarcoma de aplicação em gatos desenvolve-se após a aplicação frequente de substâncias injetáveis, geralmente no mesmo local (MONTANHA, 2013). Seu diagnóstico consiste em biópsia, exame citológico e exames complementares. O tratamento prioriza cirurgia radical como amputação total de membro e que não descarte a radioterapia e quimioterapia (MONTANHA, 2013).

Apesar de baixo o índice de SA em gatos, este é considerado grave. Assim, destaca-se a vacinação contra a Leucemia Felina, que previne que o animal contraia o vírus do sarcoma felino, mas esta pode predispor o animal a apresentar o sarcoma vacinal. Desta forma, é de diligência do profissional, através do seu bom senso, avaliar os seus pacientes para saber se estes realmente precisam da referida imunização e quais os riscos adversos. Por fim, necessário adotar em todos os pacientes, medidas profiláticas para não haver a ocorrência da enfermidade (MONTANHA, 2013).

13 REFERÊNCIAS

CARNEIRO, Carolina Scarpa et al. Sarcoma de aplicação felino. **Semina: Ciências Agrárias**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.921-932, 30 ago. 2008. Universidade Estadual de Londrina. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2008v29n4p921>.

CARNEIRO, Carolina Scarpa. **Caracterização dos pacientes portadores de sarcoma de aplicação felino quanto ao escore de condição corporal, à origem de sua formação e ao microambiente de seu desenvolvimento**. Tese de conclusão de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária. Universidade de São Paulo. 2012.

DANIEL, Alexandre G. T.. **Casos em Medicina Felina**. São Paulo: Medvet, 2015.

FERREIRA, M et al. Sarcoma de aplicação em felinos: aspectos clínicos, diagnóstico e terapia. **Revista Investigação Medicina Veterinária**. V 15, n 7, p 29-36, 2016.

LAMONICA, E. **Sarcoma de aplicação em felinos**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina Veterinária das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU. São Paulo, 2009.

MONTANHA, F; CORRÊA, C. Sarcoma pós aplicação de fármacos em gatos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano XI. Jan. de 2013. Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/FAEF.

PEREIRA, S. **Sarcoma de aplicação felino: Avaliações histomorfológica, imunofenotípica e tratamento quimioterápico**. Dissertação de Pós Graduação em Ciência Animal. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

PALLADIA: fosfato de toceranib. Renato Beneduzzi Ferreira. Itália, 2018. Bula de remédio.

SANTOS, A. **Sarcoma de aplicação em felinos domésticos: revisão de literatura e relato de caso**. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília. 2018.

SANTOS, L; ALESSI, A. **Patologia Veterinária**. 2ª edição. Rio de Janeiro: ROCA, 2017.

ZARDO, K et al. Feline injection site sarcoma: computed-tomographic density and assessment of tumor dimensions by different methods. **Pesq. Vet. Bras.** V 37, n 10, p 1113-1118, 2017.