



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JONAS RAMOS NERY

A INFLUÊNCIA DA VACINA NO DESENVOLVIMENTO
DO SARCOMA DE APLICAÇÃO FELINO

BRASÍLIA/DF.

2022.

JONAS RAMOS NERY

**A INFLUÊNCIA DA VACINA NO DESENVOLVIMENTO DO
SARCOMA DE APLICAÇÃO FELINO**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado como um dos requisitos para a conclusão do curso de medicina veterinária do centro universitário de Brasília – CEUB.

Orientador: Prof. Msc. Lucas Edel Donato.

BRASÍLIA/DF.

2022.

JONAS RAMOS NERY

**A INFLUÊNCIA DA VACINA NO DESENVOLVIMENTO DO
SARCOMA DE APLICAÇÃO FELINO**

Trabalho de conclusão de curso (TCC)
apresentado como um dos requisitos para
a conclusão do curso de Medicina
Veterinária do Centro Universitário de
Brasília – CEUB.

Brasília, _____ de _____ de 2022.

Banca examinadora

Prof. Msc. Lucas Edel Donato
Orientador

Prof^a. Dra. Francislete Rodrigues Melo

M.V Tulio Vinicius Arruda Silva

Dedico esse trabalho a minha família, em especial a meus pais, Jaylton Souza Nery e Sandra Verônica Ramos Nery, que nunca duvidaram da minha capacidade e sempre estiveram ao meu lado.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a minha família, que sempre me deu suporte e me apoiou na conquista dos meus objetivos e sem eles não seria possível chegar aonde cheguei.

Quero agradecer também a todos os professores da medicina veterinária do CEUB, que contribuíram com ensinamentos e conselhos, sendo essenciais nessa jornada.

Agradeço também ao meu orientador Lucas Edel Donato, que me auxiliou neste trabalho árduo, chamado TCC e que não desistiu de mim.

E para finalizar, agradeço as minhas amigas Poliana e Luísa, que estão nessa jornada comigo desde o primeiro semestre, me ajudando, aconselhando e realizando todo tipo de trabalho juntos, deixando essa caminhada mais tranquila e alegre.

RESUMO

O sarcoma de aplicação felino (SAF) é um sarcoma de origem mesenquimal, que em sua grande maioria é classificado como fibrossarcoma. O sarcoma representa em torno de 7% de todas as neoplasias cutâneas e subcutâneas nos gatos. A formação da SAF ocorre por fatores, como por exemplo, aplicação de vacinas, reação a pontos cirúrgicos não absorvíveis, fluidoterapia subcutânea e aplicação de outras substâncias. Outros fatores que podem influenciar no surgimento e disseminação do tumor são o gene p53, proteína histona (H2AX) e a matriz extracelular. As vacinas são o principal motivo do desenvolvimento da neoplasia e o risco deste desenvolvimento aumenta à medida que ocorrem inoculações em um mesmo local. Contudo é importante ressaltar que os benefícios das vacinas são superiores ao risco. A clínica do animal vai depender da localização do tumor e seu desenvolvimento. Seu diagnóstico é feito por citologia, mas o definitivo é feito por teste histopatológico. O tratamento é feito por procedimento cirúrgico, podendo utilizar terapias adjuvantes, mas para isso, requer planejamento, sendo necessários exames de imagem e laboratoriais. O prognóstico do paciente vai depender de variáveis, como por exemplo, estado geral do animal, características do tumor, margens de segurança e como ocorreu o procedimento cirúrgico. Essa revisão de literatura visa falar sobre o sarcoma e mostrar a influência da vacina no seu desenvolvimento, por meio da leitura de artigos e revistas advindos dos sites Google Acadêmico, Pubmed, Scielo e Embased.

Palavras-chave: Sarcoma de tecidos moles; fibrossarcoma; vacinação.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	8
2. - OBJETIVO GERAL.....	10
3 - METODOLOGIA.	10
4 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.	10
4.1 – Etiologia e epidemiologia.	10
4.2 – Fisiopatogenia.....	11
4.3 – Vacinas.	13
4.4 – Adjuvantes vacinais	14
4.5 – Clínica e diagnóstico.....	14
4.6 – Tratamento.....	16
4.6.1 – Procedimentos cirúrgicos.....	17
4.6.2 – Quimioterapia.....	18
4.6.3 – Radioterapia.....	18
4.6.4 – Imunoterapia.....	19
4.7 – Prognóstico e profilaxia.....	19
5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS.....	20

1. - INTRODUÇÃO.

O sarcoma é uma neoplasia que ocorre no tecido mesenquimal, sendo este um tecido embrionário derivado da mesoderme, o qual se diferencia e origina, como, por exemplo, músculos, tendões, ligamentos, cápsulas articulares, fâscias, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos (BRAY, 2016). Para essa neoplasia existe vários tipos que, de maneira geral, podem ser de acometimento em tecidos moles (STS) ou tecidos ósseos (DENNIS et al., 2011)

Normalmente não é conhecida a célula de origem para grande parte dos sarcomas, tendo em vista que, a enfermidade apresenta uma grande diversidade possibilitando então uma variedade de características clínicas e biológicas. Já no que concerne as manifestações microscópicas, os STS apresentam algumas características em comum (NACEV et al., 2020).

Já as suas possíveis causas, são por lesões anteriores, infecção parasitaria, implante, traumas, injeção de materiais estranhos, implantação de microchips e vacinação (BRAY, 2016)

O sarcoma ocasionado pelas vacinas é chamado de Sarcoma de aplicação felino (SAF), tendo em vista que sua formação ocorre em gatos, um tempo depois da inoculação da vacina. Essa neoplasia é subcutânea e dificilmente aparece na derme. Na década de 90, foram relatadas as primeiras evidências correlacionando a vacinação e o surgimento do “fibrossarcoma associado à vacina” ou “sarcoma pós-vacinal” (KANG; SOUTHARD; HUME, 2017; PORCELLATO et al., 2017).

As vacinas têm o propósito de imunizar e fornecer de forma segura a exposição de um animal a um agente, preparando-o para um possível encontro com esse organismo no futuro. Contudo, dependendo do tipo de vacina faz-se necessário a utilização de adjuvantes vacinais, componentes que possuem o papel de aumentar a eficiência da vacina, podendo ser formado a partir de metais, minerais, microrganismos etc. Sendo esses adjuvantes diversos, os mais utilizados nas vacinas são, hidróxido de alumínio, emulsões oleosas e complexos imunoestimulantes (ISCOMs) (ABDELMAGEED; FOLTOPOULOU; MCNIEL, 2018; DAY et al., 2016; SIVAKUMAR et al., 2011).

Com relação ao diagnóstico da doença é importante realizar um bom exame físico, checar, principalmente, os linfonodos locais, obter dados sobre o histórico do animal e realizar exames de imagem. Caso haja suspeita de SAF, é aconselhável

realizar citologia e como técnica de alta confiabilidade, a biópsia do local seguida de exame histopatológico é o ideal (MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011; SABA, 2017).

Após a confirmação da neoplasia nos gatos é preciso realizar o tratamento, por método cirúrgico, em associação a quimioterapia ou a radioterapia (ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

Nesse contexto, o presente trabalho tem como finalidade e importância revisar sobre o sarcoma de aplicação felino e mostrar a influência da vacina no seu desenvolvimento.

2. - OBJETIVO GERAL.

Realizar uma revisão de literatura do tipo narrativa sobre o sarcoma de aplicação felino (SAF) e a influência da vacina no seu desenvolvimento.

3 - METODOLOGIA.

Trata-se de um estudo de revisão de literatura do tipo narrativa sobre sarcoma de aplicação felino e a influência na vacina no seu desenvolvimento. Para fins de busca foram utilizadas as plataformas Pubmed, Embased, Scielo, Google Acadêmico e as palavras-chaves foram sarcoma de tecidos moles, sarcoma de aplicação felino e vacinação. Como critério de inclusão foram selecionados artigos de língua inglesa e portuguesa.

4 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

4.1 – Etiologia e epidemiologia.

O STS pode apresentar diferentes tipos de classificação, de acordo com o seu local de acometimento, podendo ser um fibrossarcoma, hemangiopericitoma, lipossarcoma, rabdomiossarcoma, leiomiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, mixossarcoma entre outros. Dentre essas classificações, a SAF é mais comumente apresentada como fibrossarcoma. Não obstante, já foram relatados outros tipos dessa neoplasia, como os osteossarcomas, rabdomiossarcomas e condrossarcomas (CARNEIRO et al., 2019; HARTMANN et al., 2015; EHRHART, 2005).

A prevalência dos STS em gatos é em cerca de 7% de todas as neoplasias cutâneas e subcutâneas nestes animais. Já o coeficiente de incidência da SAF é variável, dependendo da região e da forma como são sistematizadas a informação. Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que a cada 10 mil gatos vacinados, 1 a 4 gatos, são portadores do sarcoma pós-vacinal. Já no Reino Unido, o acometimento por essa enfermidade ocorre em 1 gato a cada 12.500 vacinações. É importante ressaltar que o número de inoculações injetáveis no mesmo local está associado ao risco do desenvolvimento da SAF. De acordo com a literatura, esse risco aumenta em 50% quando comparado a gatos que não foram vacinados. Ademais, observa-se que os animais apresentam 127% mais chances de desenvolver a SAF após duas injeções

e 175% maior com três ou mais aplicações de vacinas (DEAN; PFEIFFER; ADAMS, 2013; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011; NITRINI; MATERA, 2021).

De acordo com a literatura não há evidência de que a SAF apresente predisposição de raça ou sexo e a idade média dos animais acometidos é de aproximadamente 8 anos, com um período de desenvolvimento de três meses a três anos após a inoculação da vacina (FERREIRA et al; 2016; SANTELICES IGLESIAS et al., 2018).

Apesar de ser uma neoplasia com comportamento agressivo no local e apresentar uma alta chance de recorrência, a metástase só acontece em 28% dos casos (KANG; SOUTHARD; HUME, 2017).

4.2 – Fisiopatogenia.

A formação da SAF está diretamente ligada a inflamação. Essa inflamação é uma resposta de proteção do organismo, para eliminar o corpo estranho. Ela apresenta duas formas: aguda e crônica. A aguda é de curta duração caracterizada pela exsudação de fluidos, proteínas plasmáticas e migração de células de defesa. Nesse processo, os leucócitos estimulam o aparecimento de mediadores celulares e humorais. Caso o organismo não consiga resolver o problema inicial a inflamação crônica é iniciada e envolve diversas células, entre elas, monócitos, macrófagos, linfócitos, células plasmáticas e fibroblastos, incluindo o sistema complemento, citocinas, fatores de crescimento e espécies reativas de oxigênio, podendo ocorrer necrose e a fibrose (WOODWARD, 2011).

A etiologia da SAF ainda permanece incerta, sugere-se que a vacina quando aplicada, associado aos adjuvantes vacinais, em especial compostos por alumínio, pode predispor o animal a um rearranjo desfavorável do tecido conjuntivo fibroso de reparação, formando então o desenvolvimento do tumor (GRAF et al., 2018). No entanto apenas a inflamação crônica não é capaz de estimular a transformação neoplásica, sendo então necessário fatores intrínsecos ao paciente na modificação celular (FERREIRA et al; 2016). Na maioria dos casos em felinos diagnosticados com SAF observa-se a presença de infiltrados, como fibroblastos e miofibroblastos, sendo esses dois tipos celulares envolvidos na cicatrização que ocorre após a inflamação crônica. Sugere-se que essas células são estimuladas antígenicamente ou por meio

do adjuvante vacinal, para sua alteração, que em associação a carcinógenos ou oncogenes, realizam a transformação em células malignas, que ocasionam o desenvolvimento do sarcoma (FERREIRA et al; 2016).

Além da aplicação da vacina, a formação da SAF também ocorre por outros meios. Esse tumor pode ocorrer por reação a pontos cirúrgicos não absorvíveis, fluidoterapia subcutânea e injeção de outras substâncias como, por exemplo, antibióticos. Sendo estes meios, capazes de agir como indutores do processo inflamatório, que quando ocorre de maneira exacerbada e crônica, pode gerar modificação celular e a proliferação de células neoplásicas (PORCELLATO et al., 2017; WOODWARD, 2011; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

Outros fatores também podem influenciar o surgimento da SAF, como a predisposição genética, que explicaria a incidência variável em animais que desenvolveram a doença em decorrência de produtos injetados, sejam esses produtos vacinais ou não. Isso explicaria o baixo risco de formação em alguns animais e a formação da neoplasia em gatos geneticamente predispostos. Seguindo esse raciocínio, observa-se que alguns gatos podem desenvolver a SAF mais de uma vez e que há uma maior frequência da neoplasia em irmãos de gatos afetados (HARTMANN et al., 2015; FERREIRA et al; 2016).

Com relação a fatores que podem influenciar o aparecimento do sarcoma, a ausência do gene p53, que codifica uma proteína nuclear e trabalha nas vias de resposta a danos no DNA (DDR) pode ser um exemplo de fator. A proteína codificada pela p53 é fundamental para o controle do ciclo celular, no reparo do DNA e a indução da apoptose. Permitindo então na sua ausência a replicação desregulada das células cancerígenas (KANG; SOUTHARD; HUME, 2017).

Outra proteína que trabalha nas respostas de danos de DNA é a H2AX (proteína histona), quando, por exemplo, ocorre uma DSB (double strand break), que é uma quebra na fita dupla, a H2AX é rapidamente fosforilada em uma serina localizada a quatro resíduos do terminal carboxila (KANG; SOUTHARD; HUME, 2017).

Estudos mostram que além do gene p53 e da H2AX, a matriz extracelular também pode impactar na SAF, não na sua formação de fato, mas sim na possível disseminação das células cancerígenas, fazendo com que seja considerada um fator de prognóstico e possível alvo terapêutico (PORCELLATO et al., 2017).

4.3 – Vacinas.

As vacinas foram projetadas para possuírem um papel de imunizar e fornecer, de forma segura, a exposição do animal a um tipo de agente que, com o intuito de garantir uma preparação do sistema imune do animal, induz uma memória imunológica. Essas vacinas podem apresentar dois tipos de natureza, sendo elas infecciosas ou não (CORREA; PORTILHO; DE GASPARI, 2022; DAY et al., 2016).

As vacinas de natureza infecciosa contêm organismos atenuados, isto é modificado a ponto de reduzir a virulência, causando um baixo nível de infecção sem causar a doença em si. Já as vacinas de natureza não infecciosa, que são conhecidas como imunobiológicos mortos ou inativados, contêm o agente inativado, antígeno natural ou sintético, DNA que codifica tal antígeno. Esse tipo de vacina não consegue realizar a infecção, nem induzir a patologia ou os sinais clínicos da doença. Contudo, para esse tipo de vacina, é necessário de algo para aumentar sua eficiência, fazendo-se então a utilização de adjuvantes e múltiplas doses (DAY et al., 2016; YOUNG, 2019).

É importante lembrar que todos os imunobiológicos são submetidos a medidas de segurança e testes rigorosos exigidos pelos órgãos reguladores. No entanto, cabe ressaltar que como qualquer produto não é isento de riscos, nem em humanos nem em animais, embora sejam baixos. Mesmo com esses riscos associados a vacinação é importante realizar a imunização de doenças infecciosas de alta gravidade, transmissibilidade e de caráter letal, pois os benefícios claramente superam esses malefícios (DAY et al., 2016; WOODWARD, 2011).

Anteriormente, apenas as vacinas de raiva e vírus da leucemia felina (FeLV) eram associadas a formação da SAF, porém, outras vacinas foram acrescentadas, como o vírus da panleucopenia felina (FPV), herpesvirus-1 felino (FHV-1) e calicivirus felino (FCV), na formação e desenvolvimento do sarcoma (FERREIRA et al; 2016).

A vacinação dos felinos deve começar quando filhotes, com uma única dose da vacina da raiva, aos 3 meses de idade e uma revacinação após 1 ano. Já a vacinação inicial da FeLV são duas doses, a primeira com 8 semanas de idade e a segunda deve ser administrada 3 a 4 semanas depois. A revacinação da FeLV ocorre 1 ano após a vacinação inicial, com uma única dose, conseqüentemente, só é administrado mais vacinas da FeLV no animal, a cada 3 anos, caso apresente um risco de exposição constante. A vacinação inicial da FPV, FHV-1 e FCV é realizada entre 6 e 8 semanas

de idade e mais doses são utilizadas, com um intervalo de 2 a 4 semanas até o animal completar 16 semanas de idade, após isso a revacinação deve ser feita aos 6 meses ou 1 ano. Depois da revacinação, só é necessário um reforço a cada 3 anos. Importante ressaltar, que para gatos de riscos mais altos, a dose reforço da vacina FHV-1 e FCV devem ser feito anualmente (DAY et al.,2016).

4.4 – Adjuvantes vacinais

A função dos adjuvantes é de aumentar o estímulo a resposta imune do organismo e prolongar a resposta de memória perante um antígeno fornecido pela vacina. Os adjuvantes são componentes de extrema importância para estimular a resposta ideal e conseguir cumprir o objetivo das vacinas não infecciosas (LEE; SURESH, 2022).

Os adjuvantes podem ser formados a partir de metais, minerais, microrganismos etc. Dentre eles podemos citar são, sais minerais, como o alumínio, emulsões de óleo, saponinas, complexos imunoestimulantes (ISCOM), derivados de carboidratos, derivados de bactérias e micropartículas poliméricas. Os mais utilizados são, hidróxido de alumínio, emulsões oleosas e ISCOMs (SIVAKUMAR et al., 2011).

Os sais de alumínio são utilizados tanto em vacinas humanas quanto em animais. Um terço das vacinas que são licenciadas apresentam sais de alumínio.

Também são chamados de alúmen e estimulam uma forte resposta imune humoral. Seu mecanismo de ação é por depósito, onde os sais de alumínio vão proteger o antígeno da degradação rápida, liberando-o lentamente ao sistema imune, e assim ocasionando uma exposição contínua e prolongada (STILS, JR, 2005).

Na literatura há vários relatos confirmando a presença do alumínio em associação a SAF. Os meios para avaliar isso são, microanálise de sonda eletrônica, espectroscopia de raios X, microscopia eletrônica e cortes histopatológicos. Foi constatado também que, o alumínio persiste no local das inoculações por até 1 ano em animais e 5 anos em humanos (ABDELMAGEED; FOLTOPOULOU; MCNIEL, 2018).

4.5 – Clínica e diagnóstico.

A SAF é uma neoplasia com crescimento imperceptível no seu início e posteriormente vai para um crescimento rápido e agressivo, podendo ter ulceração e

apresentar concomitantemente uma infecção bacteriana secundária (CARNEIRO et al., 2019; KANG; SOUTHARD; HUME, 2017).

A neoplasia em questão apresenta um período de latência variável, geralmente prolongado, com uma baixa probabilidade de metástase, apesar de apresentar um comportamento agressivo no local e suceder uma alta chance de recorrência (CARNEIRO et al., 2019; SANTELICES IGLESIAS et al., 2018).

O local anatômico do acometimento vai depender de onde foi realizado a inoculação da vacina, podendo ser na região interescapular, femoral, no flanco, lombar ou nos glúteos. Segundo dados epidemiológicos, a região de maior frequência no desenvolvimento do sarcoma é a região interescapular (HARTMANN et al., 2015).

Tendo em vista que a SAF se enquadra dentro do STS, ela pode ser classificada, quanto ao grau do tumor, por meio da avaliação de 3 parâmetros principais: grau de diferenciação, contagem mitótica e necrose tumoral (PORCELLATO et al., 2017).

No que se concerne as manifestações microscópicas, a STS possui algumas características em comum, a capacidade de aparecer em qualquer local anatômico do corpo, apresentar uma disposição em se manifestar como neoplasia pseudo encapsulados, apresentar margens histológicas mal definidas, aptidão a infiltração de planos fasciais, recidiva após procedimentos cirúrgico conservador, disseminação hematogênica e apresentar uma resposta não satisfatória à quimioterapia e radioterapia nos casos da neoplasia grosseira presente (BRAY, 2016; NITRINI; MATERA, 2021).

Com relação a outras características da SAF, ela é caracterizada pelo aparecimento de uma massa bem demarcada no subcutâneo, com uma forma solitária ou difusa, que pode estar em contato com o tecido adjacente. Essa massa é de consistência firme e também pode apresentar espaços císticos dentro dela, com ulceração superficial (FERREIRA et al; 2016).

Para realizar o diagnóstico da SAF, deve ser realizada a anamnese do felino, juntamente com um bom exame físico e, caso necessário, a utilização de exames complementares laboratoriais e de imagens. Lembrando que o diagnóstico visa não apenas a detecção da neoplasia, mas também a determinação do seu tipo histológico, sua extensão, a possibilidade de metástase e avaliar o estado geral de saúde do paciente (BRAY, 2016; FERREIRA et al; 2016).

Os exames laboratoriais como hemograma, bioquímica sérica, urinálise e sorologia para vírus da imunodeficiência felina (FIV) e FeLV, mostram o estado do paciente e seu possível prognóstico. Os exames de imagens são fundamentais em caso de confirmação para o planejamento do tratamento (MONTANHA; CORRÊA, 2013).

Em casos de suspeita do sarcoma em decorrência da anamnese e avaliação clínica, deve-se utilizar o critério 3-2-1, que consiste em nódulos que persistam por mais de 3 meses (critério 3), o critério 2 é de tamanho igual a superior a 2 centímetros e por último o critério 1, que são nódulos que permaneceram em crescimento após 1 mês da inoculação local (SABA, 2017).

Para a confirmação de um tumor de origem mesenquimal, pode ser feita uma punção aspirativa de agulha fina. Este método vai verificar e fazer uma avaliação citológica, podendo identificar três grandes grupos com suas características morfológicas, sendo eles, grupos de células neoplásicas epiteliais, mesenquimais e de células redondas. Contudo, para o caso de sarcoma a citologia não é capaz de explicar a histogênese do tumor (FERREIRA et al; 2016; DAY et al., 2016).

Portanto, o diagnóstico definitivo pode ser realizado por meio do exame histopatológico, a partir de uma biópsia. As amostras devem ser retiradas de 3 a 5 regiões diferentes da formação tumoral, garantindo material suficiente para o diagnóstico (FERREIRA et al; 2016).

O exame definitivo deverá mostrar o tipo do sarcoma, o grau de malignidade, presença ou não de invasão hemolinfática, mas também deve ajudar na avaliação das margens cirúrgicas. A avaliação proveniente da SAF apresenta uma infiltração inflamatória, pleomorfismo e densidade variável da matriz extracelular e aumento do índice mitótico (HAUCK, 2003).

O teste histopatológico também mostra um infiltrado inflamatório, predominantemente pela presença de linfócitos e macrófagos. Porém, os macrófagos podem apresentar uma substância cinza azulado ou marrom, semelhante ao alumínio (ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

4.6 – Tratamento.

O planejamento e tratamento da SAF é feito por meio de procedimento cirúrgico em associação a terapias adjuvantes, como por exemplo radioterapia, quimioterapia

e imunoterapia. Importante ressaltar que dentre as terapias adjuvantes, a mais comum no Brasil é a quimioterapia. Para ajudar no tratamento e planejamento, os exames complementares como os de imagens são necessários (BRAY, 2016; NITRINI; MATERA, 2021).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são utilizadas principalmente para analisar as estruturas anatômicas e auxiliar na delimitação da margem cirúrgica, para uma completa incisão. A radiografia é utilizada para procurar metástase, principalmente no pulmão e devem ser realizadas de três posições radiográficas diferentes. O ultrassom também é um exame de imagem que pode ser utilizado para obter informações sobre o tumor, dependendo da localidade e ainda averiguar outros problemas no animal (SABA, 2017; TRAVETTI et al., 2013).

Normalmente o tratamento é feito por meio de uma ressecção cirúrgica com ampla margens, com o auxílio de terapias adjuvantes, para prolongar o intervalo livre de recorrência da neoplasia e favorecer para um bom prognóstico (MONTANHA; CORRÊA, 2013).

4.6.1 – Procedimentos cirúrgicos

Para realizar a cirurgia é preciso ressaltar que esse tumor contém uma alta capacidade de infiltração, por conta disso, as margens de segurança cirúrgicas recomendadas são de 3 a 5 centímetros. Vale ressaltar que, durante a cirurgia é essencial que se retire as pseudocápsulas, sendo elas células malignas, comprimidas e viáveis ao redor da neoplasia (KANG; SOUTHARD; HUME, 2017; MONTANHA; CORRÊA, 2013).

Após o procedimento cirúrgico é obrigatório realizar a histopatologia das margens cirúrgicas, a fim de garantir uma maior segurança e melhora no prognóstico. Para o controle da doença é preciso realizar terapia adjuvante local (ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

É importante recordar que depois do procedimento cirúrgico também pode haver complicações, sendo elas deiscência da ferida e formação de seroma. Segundo a literatura, o principal fator relacionado a complicações na cicatrização da ferida são a ampla excisão e o tempo de cirurgia. Outros fatores como idade e condição do animal antes do procedimento também podem impactar na recuperação do pós-operatório do animal (MONTANHA; CORRÊA, 2013; LADLOW, 2013).

Por fim, recomenda-se o acompanhamento e cuidados do animal durante os primeiros meses como, curativo adequado, analgesia eficaz, anti-inflamatórios e anestésicos locais, juntamente com um manejo nutricional adequado (LADLOW, 2013).

4.6.2 – Quimioterapia.

O tratamento da SAF por meio da quimioterapia é complexo e pode não ser muito responsivo, portanto, não pode ser considerado como um tratamento definitivo. No entanto, ela pode ser utilizada de modo benéfico em caso de tumores não operáveis, não excisados completamente, recidivantes ou em animais que já apresentam metástase (LADLOW, 2013).

De modo geral, a quimioterapia pode trazer benefícios ao tratamento do felino, seja por terapia adjuvante ou simplesmente como tratamento paliativo. Quando utilizada no pré-operatório, pode reduzir o tamanho da neoplasia, facilitando o procedimento cirúrgico ou potencializando a sensibilidade das células neoplásicas à radiação (NITRINI; MATERA, 2021).

As substâncias utilizadas na quimioterapia são: carboplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina e mitoxantrona. Dentre os fármacos citados, a doxorrubicina é considerada a melhor molécula para ser utilizada no manejo terapêutico, porém, pode apresentar alguns efeitos adversos, por exemplo, lesão renal, mielossupressão, anorexia e perda de peso. Já a carboplatina pode causar anorexia, vômitos, neutropenia e anemia (FERREIRA et al; 2016).

Portanto, para a utilização de tratamento quimioterápico, o animal precisa ser acompanhado, realizando um suporte nutricional e medicamentos.

4.6.3 – Radioterapia.

Assim como a quimioterapia, a radioterapia não deve ser utilizada como único tratamento, embora apresente benefícios na sua utilização como tratamento paliativo, ao ser associado a procedimento pré ou pós cirúrgico (NITRINI; MATERA, 2021).

O objetivo do procedimento é uma redução do tumor, auxiliando no procedimento cirúrgico, conforto ao paciente e redução de possíveis recorrências da enfermidade, além de poder aumentar a sobrevida (NITRINI; MATERA, 2021).

4.6.4 – Imunoterapia.

O sistema imune reconhece e participa na eliminação de células neoplásicas, sob as circunstâncias certas. Esse método de terapia baseia-se na utilização de proteínas ativadas biologicamente, com o intuito de utilizar e induzir o sistema imune a alterar as respostas imunes específicas e não específicas do animal (HAMPEL et al., 2007).

O tratamento com a imunoterapia associada a cirurgia, mostra resultados promissores, utilizando a terapia local com um vírus recombinante dos canários, com a adição da interleucina 2 (IL-2). De acordo com as evidências essa intervenção reduziu em quase 30% das frequências de recidivas após um ano de tratamento e 32% a dois anos de tratamento (FERREIRA et al; 2016).

4.7 – Prognóstico e profilaxia.

Para avaliar o prognóstico da doença é preciso observar como cada paciente foi tratado, além do estado da doença, existência de metástase, extensão do tumor, grau histológico da neoplasia e se teve ou não recidiva (FERREIRA et al; 2016).

Animais que não realizaram nenhum tipo de tratamento tendem a um prognóstico desfavorável, principalmente se apresentar um tumor grande com metástase. Já animais que possuem tumores pequenos com um grau de malignidade baixa e ausência de metástase juntamente de uma boa margem cirúrgica apresentam um bom prognóstico (LADLOW, 2013).

De maneira geral, os melhores resultados ocorrem em gatos que realizaram o procedimento cirúrgico, mas os melhores prognósticos acontecem nos pacientes submetidos a várias terapêuticas associadas a cirurgia (FERREIRA et al; 2016).

As formas de evitar o desenvolvimento e formação da SAF são por meio de baixas doses de vacinação, não aplicar produtos ou vacinas na região interescapular e sempre que for aplicar vacinas com adjuvante no subcutâneo, realizar em localidades de fácil ressecção cirúrgica, isto é, regiões que possibilite uma margem de segurança adequada para a retirada do tumor (DAY et al., 2016).

Uma padronização no local de aplicação, poderia ajudar na identificação na obtenção de novas informações sobre o processo da SAF. Como nos Estados Unidos, o local indicado da vacinação antirrábica é na lateral do membro pélvico direito, a

tríplice ou quádrupla felina na face lateral do membro torácico direito e a vacina da FeLV, aplicada no membro pélvico esquerdo (FERREIRA et al; 2016; LADLOW, 2013).

5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O sarcoma de aplicação felino é uma doença importante, tendo em vista que pode reduzir significativamente a vida do animal. Apresenta uma baixa incidência, mas têm sua importância. Ocorrendo principalmente por meio da vacinação, em associação a inflamação crônica. Sendo importante ressaltar que os benefícios da vacinação superam os riscos. A neoplasia apresenta um comportamento agressivo e uma alta chance de recidiva. O diagnóstico definitivo é feito pelo método histopatológico, seu tratamento é focado principalmente na cirurgia. O prognóstico do paciente vai depender de variáveis, sendo então reservado.

REFERÊNCIAS

ABDELMAGEED, M. A.; FOLTOPOULOU, P.; MCNIEL, E. A. **Feline vaccine-associated sarcomagenesis: Is there an inflammation-independent role for aluminium?** *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 16, n. 1, p. E130–E143, 1 mar. 2018.

BRAY, J. P. **Soft tissue sarcoma in the dog – part 1: a current review.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 57, n. 10, p. 510-519, 2016.

CARNEIRO, C. S. et al. **Feline injection site sarcoma: immunohistochemical characteristics.** *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 21, n. 4, p. 314–321, 1 abr. 2019.

CORREA, V. A.; PORTILHO, A. I.; DE GASPARI, E. **Vaccines, adjuvants and key factors for mucosal immune response.** *Immunology*, v. 167, n. 2, p. 124-138, 2022.

DAY, M. J. et al. **Diretrizes para a vacinação de cães e gatos.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 57, p. 699-706, 2016.

DEAN, R. S.; PFEIFFER, D. U.; ADAMS, V. J. **The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom.** 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1746-6148/9/17>>. Acesso em: 17 de novembro de 2022.

DENNIS, M. M. et al. **Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs.** *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 73–84, 2011.

FERREIRA, M. G. P. A. et al. **Sarcoma de Aplicação em Felinos: Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Terapia**. Revista Investigação, v. 15, n. 7, p. 29-36, 2016.

GRAF, R. et al. **Feline Injection Site Sarcomas: Data from Switzerland 2009–2014**. Journal of Comparative Pathology, v. 163, p. 1–5, 1 ago. 2018.

HAMPEL, V. et al. **Adjuvant Immunotherapy of Feline Fibrosarcoma with Recombinant Feline Interferon- ω** . Journal of veterinary internal medicine, v. 21, n. 6, p. 1340-1346, 2007.

HARTMANN, K. et al. **Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management**. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 17, n. 7, p. 606–613, 3 jul. 2015.

HAUCK, M. **Feline injection site sarcomas**. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, v. 33, n. 3, p. 553-571, 2003.

KANG, S.; SOUTHARD, T.; HUME, K. R. **DNA damage is a feature of feline injection-site sarcoma**. Veterinary and Comparative Oncology, v. 15, n. 2, p. 518–524, 1 jun. 2017.

LADLOW, J. **Injection Site-Associated Sarcoma in the Cat: Treatment recommendations and results to date**. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 15, n. 5, p. 409–418, 1 maio 2013.

LEE, W.; SURESH, M. **Vaccine adjuvants to engage the cross-presentation pathway**. Frontiers in Immunology, v. 13, 2022.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; BURACCO, P. **Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives**. Veterinary Journal, v. 188, n. 2, p. 136-141, 2011.

MONTANHA, F. P.; CORRÊA, C. S. S. **Sarcoma pós aplicação de fármacos em gatos**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, ano XI, n. 20, p. 2-6, 2013.

NACEV, B. A. et al. **The epigenomics of sarcoma**. Nature Reviews Cancer, v. 20, n. 10, p. 608-623, 2020.

NITRINI, A. G. C.; MATERA, J. M. **Sarcoma de aplicação felino: Revisão**. Pubvet, v. 15, n. 1, p. 1–12, jan. 2021.

PORCELLATO, I. et al. **Feline Injection-Site Sarcoma: Matrix Remodeling and Prognosis**. Veterinary Pathology, v. 54, n. 2, p. 204–211, 1 mar. 2017.

SABA, C. **Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives**. Veterinary Medicine: Research and Reports, v. 8, p. 13, 2017.

SANTELICES IGLESIAS, O. A. et al. **Association between Degree of Anaplasia and Degree of Inflammation with the Expression of COX-2 in Feline Injection Site Sarcomas**. Journal of Comparative Pathology, v. 165, p. 45–51, 1 nov. 2018.

SIVAKUMAR, S. M. et al. **Vaccine adjuvants - Current status and prospects on controlled release adjuvancity**. Saudi Pharmaceutical Journal, v. 19, n. 4, p. 197-206, 2011.

STILS JR, Harold F. **Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants**. ILAR journal, v. 46, n. 3, p. 280-293, 2005.

TRAVETTI, O. et al. **Computed tomography characteristics of fibrosarcoma - a histological subtype of feline injection-site sarcoma**. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 15, n. 6, p. 488–493, jun. 2013.

WOODWARD, K. N. **Origins of Injection-Site Sarcomas in Cats: The Possible Role of Chronic Inflammation—A Review**. ISRN Veterinary Science, v. 2011, p. 1–16, 12 abr. 2011.

YOUNG, A. J. **Adjuvants: What a Difference 15 Years Makes!** Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice, v. 35, n. 3 p. 391-403, 2019.

ZABIELSKA-KOCZYWAS, K.; WOJTALEWICZ, A.; LECHOWSKI, R. **Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment**. Acta Veterinaria Scandinavica, v. 59, n.1, p 1-7, 2017.