

Sarcomas do ponto de aplicação



Quando se fala sobre vacinação em felinos, a preocupação com os sarcomas do ponto de aplicação sempre vem à mente de médicos veterinários e os tutores dos gatos. A grande variedade de artigos científicos publicados sobre o tema, em diferentes regiões do mundo e em diferentes momentos, pode levar a confusão sobre o real impacto e risco dos sarcomas nos dias de hoje. Além disso, a disponibilidade de materiais na Internet, de consulta livre pelos tutores dos gatos, é frequentemente fonte de questionamentos no consultório veterinário. Sendo assim, o objetivo deste material é proporcionar uma revisão objetiva sobre o assunto, de modo a facilitar a tomada de decisão no momento de vacinar um felino.

Os primeiros sarcomas supostamente causados pela aplicação de vacinas foram descritos nos Estados Unidos no final da década de 1980, ao mesmo tempo em que algumas modificações na imunização de felinos ocorreram: o surgimento das vacinas antirrábicas inativadas, a maior utilização de vacinas contra raiva nos gatos e a introdução da vacina contra a leucemia felina.¹ Essa coincidência levou à denominação inicial dos neoplasmas como “sarcomas pós-vacinação”. Contudo, com o passar do tempo, descobriu-se que os sarcomas poderiam ocorrer com medicações injetáveis de modo geral, levando à modificação do nome para “sarcomas do ponto de aplicação” ou “sarcomas causados por injeção” (**Figura 1**).



Figura 1 – Sarcomas do ponto de aplicação na face lateral do abdômen de dois felinos (Fotos gentilmente cedidas pelo Dr. Carlos Alberto Geraldo Jr.)

O processo inflamatório representa o evento inicial no desenvolvimento dos fibrossarcomas e outras formas de sarcomas no ponto de aplicação. Após a vacinação, aumentos de volume locais são esperados como resposta à inoculação de um material “estranho” no tecido subcutâneo. Na maioria dos animais, esses aumentos de volume são transitórios e regredem sem a necessidade de tratamento específico. Em certos indivíduos,

o processo inflamatório exacerbado ou contínuo pode favorecer a mutagênese e o início da proliferação celular anormal. Nos sarcomas do ponto de aplicação, frequentemente observa-se a alteração das proteínas codificadas pelo gene p53 ou a expressão das proteínas derivadas do oncogene *sis*. As proteínas codificadas pelo gene p53 impedem que uma célula mutada prossiga no ciclo celular; portanto, mutações nesse gene



podem permitir o início de um neoplasma. O gene *sís* codifica o fator de crescimento derivado de plaquetas (“platelet-derived growth factor” - PDGF), que é produzido no local de injúria tecidual por linfócitos e macrófagos durante a resposta normal de cicatrização. Em um estudo, mostrou-se que 60% dos sarcomas do ponto de aplicação em gatos contêm um gene p53 mutado.² Ainda, esses sarcomas costumam apresentar PDGF e seus receptores.^{3,4} Tanto a expressão de genes p53 mutados quanto a presença de PDGF favorecem a teoria de que apenas alguns indivíduos dentro de uma população podem ser mais predispostos ao desenvolvimento dos sarcomas.⁵

Penicilinas de longa duração, parasiticidas (lufenuron), glicocorticoides de depósito, cisplatina, meloxicam e fios de sutura não absorvíveis já foram incriminados como causadores de sarcomas cutâneos.⁶⁻¹¹ Há até mesmo descrições de gatos que desenvolveram sarcomas após a implantação de microchips.¹²⁻¹³ (**Tabela 1**). Apesar das especulações de que os adjuvantes seriam os principais responsáveis pelo aparecimento dessa neoplasia, vários estudos falharam em apontar maior frequência de sarcomas com a utilização de determinado tipo ou marca de vacina.¹⁴⁻¹⁵ Em outras palavras, nenhuma vacina pode ser considerada livre de risco, incluindo-se as recombinantes.⁶

Tabela 1- Agentes incriminados no desenvolvimento de sarcomas em gatos⁶⁻¹³

Penicilinas de longa duração	Meloxicam
Lufenuron	Fios de sutura
Corticosteroides de depósito	Microchips
Cisplatina	Vacinas

Neste contexto, a decisão principal envolve muito mais a necessidade de vacinar que o tipo de vacina a ser escolhido. Para tanto, é preciso avaliar o risco de adquirir as doenças contra as quais as vacinas protegem e a probabilidade de sarcoma do ponto de aplicação. De acordo com dados mais recentes disponíveis, o risco de sarcoma pós-aplicação é extremamente baixo: 0,63 sarcomas/1.000 gatos ou 0,32 sarcomas/10.000 doses de todas as vacinas (EUA e Canadá)¹⁶ e 1/10.000-20.000 gatos consultados ou 1/5.000-12.500 consultas de vacinação (Reino Unido).¹⁷ Infelizmente, no Brasil não há dados disponíveis sobre a frequência de sarcomas em gatos. Da mesma forma, a prevalência real das doenças infecciosas é pouco conhecida. Contudo, com base nas observações de atendimento relatadas por médicos veterinários em todo o país, fica muito óbvio que o risco de doenças infecciosas (como panleucopenia, herpesvirose, calicivirose, clamidiose e leucemia viral) é infinitamente superior ao risco de neoplasias.

Os sarcomas do ponto de aplicação em felinos podem ocorrer meses a anos após a injeção de um medicamento. Além disso, o efeito de muitas medicações aplicadas no mesmo local pode se somar de forma a favorecer o desenvolvimento tumoral. Sendo assim, na prática, torna-se difícil atribuir a formação de um determinado neoplasma a uma medicação em específico, a menos que haja um registro confiável do local de aplicação de todas as medicações ao longo da vida do animal. Tendo em vista que nódulos inflamatórios no ponto de aplicação são comuns e não necessariamente indicam processo neoplásico, uma dúvida comum é entender quais são os critérios para se suspeitar de neoplasia ao diagnóstico de um aumento de volume. A recomendação atual da American Association of Veterinary Practicioners (AAFP) é adotar a regra do “3-2-1” para os aumentos de volume persistentes (**Tabela 2**).¹⁸



Tabela 2- Recomendações da AAFP para abordagem clínica de aumentos de volume após aplicações¹⁸

Fazer uma biopsia de pele se um aumento de volume:

3	Persistir por 3 meses ou mais após a aplicação
2	Ficar maior que 2 cm de diâmetro em qualquer momento
1	Continuar a crescer em tamanho por mais de 1 mês após a aplicação

O diagnóstico dos sarcomas do ponto de aplicação baseia-se no quadro clínico (local de ocorrência e histórico de aplicações) e confirmação de alterações cito ou histopatológicas compatíveis com neoplasia. O exame citológico pode ser inconclusivo e é contraindicado por

alguns oncologistas. O exame histopatológico de biopsias incisionais ou excisionais, apesar de mais invasivo, permite o diagnóstico com base em colorações teciduais tradicionais ou técnicas de imuno-histoquímica.

Pontos-chaves:

- Sarcomas do ponto de aplicação podem ocorrer como consequência da injeção de várias categorias de medicamentos no tecido subcutâneo.
- Não há evidências científicas de que um determinado tipo ou marca de vacina cause sarcomas do ponto de aplicação com maior frequência.
- Parece haver um componente genético envolvido no desenvolvimento dos sarcomas em apenas alguns indivíduos da população felina.
- O risco do desenvolvimento de sarcomas do ponto de aplicação é extremamente baixo, infinitamente inferior ao risco de contração de doenças infecciosas.
- Deve-se suspeitar de neoplasia em qualquer aumento de volume cutâneo originado no local de aplicação que persista por mais de 3 meses após a aplicação, tenha mais de 2 cm de diâmetro ou continue a crescer progressivamente por mais de 1 mês.



Guarde com você:

Os sarcomas do ponto de aplicação, apesar de bastante raros, constituem motivo de preocupação aos tutores dos gatos e médicos veterinários. As vacinas para felinos da Zoetis são

produzidas com alta tecnologia e aprimoramento constante de forma a minimizar o risco de tais neoplasias.

PROGRAMA DE VACINAÇÃO SUGERIDO PARA GATOS*

Proteção múltipla para gatos saudáveis	Primeira dose	Segunda Dose	Revacinação
Felocell® CVR (TRIPLICE FELINA)**	A partir de 9 semanas de idade	3 a 4 semanas após a primeira dose	Anual
Felocell CVR® -C (QUÁDRUPLA FELINA)**	A partir de 9 semanas de idade	3 a 4 semanas após a primeira dose	Anual
Fel-0-Vax® LvK IV + CaliciVax® (QUINTUPLA FELINA)	A partir de 8 semanas de idade	3 a 4 semanas após a primeira dose	Anual
Defensor®	Dose única a partir de 12 semanas de idade		Anual

*Esta é apenas uma sugestão de programa vacinal. Os programas vacinais estão sujeitos a alteração do Médico Veterinário.

**Vacinação de gatos com menos de 9 semanas de idade: uma dose a cada 3-4 semanas até completarem 12 semanas de idade.

- 1 - Sykes JE. Immunization. In: _____ **Canine and Feline Infectious Diseases**. St. Louis, Elsevier, p. 119-130, 2014.
- 2 - Banerji N, Kanjilal S. Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. **American Journal of Veterinary Research**, 67:1766-1772, 2006.
- 3 - Tizard IR. Resistance to tumors. In: _____ **Veterinary Immunology**. St. Louis, Elsevier, 9ª ed., p. 387-399, 2013.
- 4 - Greene CE, Levy JK. Immunoprophylaxis. In: Greene CE. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. St. Louis, Elsevier Saunders, p. 1163-1206, 4ª ed., 2012.
- 5 - Banerji N, Kapur V, Kanjilal S. Association of germ-line polymorphisms in the feline p53 gene with genetic predisposition to vaccine-associated feline sarcoma. **Journal of Heredity**, 98(5):421-427, 2007.
- 6 - Srivastav A, Kass PH, McGill LD, Farver TB, Kent MS. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 241:595-602, 2012.
- 7 - Esplin DG, Bigelow M, McGill LD et al. Fibrosarcoma at the site of a lufenuron injection in a cat. **Veterinary Cancer Society Newsletter**, 23:8-9, 1999.
- 8 - Gagnon A. Drug injection-associated fibrosarcoma in a cat. **Feline Practice**, 28:18-21, 2000.
- 9 - Martano M, Morello E, Iussich S, Buracco P. A case of feline injection site sarcoma at the site of cisplatin injections. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 14:751-754, 2012.
- 10 - Munday JS, Banyay K, Aberdein d, French AF. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 13:988-991, 2011.
- 11 - Buracco P, Martano M, Morello E, Ratto A. Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. **Veterinary Journal**, 163:105-107, 2002.
- 12 - Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, Roberts RE, Northrup NC. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 10:202-205, 2008.
- 13 - Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchioni E, Mutinelli F. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. **Veterinary Dermatology**, 22:565-569, 2011.
- 14 - Kass PH, Spangler WL, Hendrick MJ, McGill LD, Esplin DG, Lester S, Slater M, Meyer EK, Boucher F, Peters EM, Gobar GG, Htoo T, Decile K. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 223:1283-1292, 2003.
- 15 - Kirpensteijn J. Feline injection site-associated sarcoma: it is a reason to critically evaluate our vaccination policies? **Veterinary Microbiology**, 117:59-65, 2006.
- 16 - Gobar GM, Kass PH. World wide web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 220:1477-1482, 2002.
- 17 - Dean RS, Pfeiffer DU, Adams VJ. The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. **BMC Veterinary Research**, 9:17, 2013.
- 18 - Scherk MA, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Little SE, Nordone SK, Sparkes AH. 2013 AAEP Feline Vaccination Advisory Panel Report. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 15:785-808, 2013.



LINHA ZOETIS PARA FELINOS

revolution®
 Synulox®
 Defensor®

Felocell® CVR
 Felocell CVR® -C
 Fel-0-Vax® LvK IV + CaliciVax®



SAC: 0800 011 19 19 | adm-sac@zoetis.com | www.zoetis.com.br | @zoetisbr /zoetisbrasil