



**CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS**

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U. nº 198, de 14/10/2016  
AELBRA EDUCAÇÃO SUPERIOR - GRADUAÇÃO E PÓS-GRADUAÇÃO S.A.

Bárbara Rocha Pereira

PROCOLOS TEREPEÛTICOS PARA CÃES COM HEMANGIOSSARCOMA  
ESPLÊNICO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Palmas/TO

2021

Bárbara Rocha Pereira

PROTÓCOLOS TERAPÊUTICOS PARA CÃES COM HEMANGIOSSARCOMA  
ESPLÊNICO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) elaborado e apresentado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Profa. Dra. Ana Luiza Silva Guimarães.

Co-orientador: Dr. Caio Vitor Bueno Dias

Palmas/TO

2021



## CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Reconhecido pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U. nº 198, de 14/10/2016  
ALBRA EDUCAÇÃO SUPERIOR - GRADUAÇÃO E PÓS-GRADUAÇÃO S.A.


### CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA ATA DE DEFESA DO TCC

Em 01/07/2021 o(a) acadêmico(a) Bárbara Rocha Pereira, matriculado(a) no curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Luterano de Palmas, defendeu seu trabalho referente à disciplina de TCC, com o título "PROTÓCOLOS TERAPÊUTICOS PARA CÃES COM HEMANGIOSSARCOMA ESPLÊNICO: REVISÃO SISTEMÁTICA", obtido  Aprovação  reprovação com a nota 8,8 na defesa final. Esta nota está condicionada às correções solicitadas pela banca e a entrega da versão final da monografia, que deverá conter as alterações indicadas abaixo:

- ( ) Corrigir os erros ortográficos e de expressão
- ( ) Adequar o trabalho às normas da ABNT
- (X) Realizar alterações sugeridas pela banca contidas nos relatórios
- ( ) Outros requisitos: \_\_\_\_\_

A aprovação está condicionada ao processo a seguir: após a aprovação das correções pelo(a) orientador(a), o(a) aluno(a) deverá enviar duas cópias digitais da monografia, sendo uma em formato pdf e outra em formato word, contendo sua respectiva ficha catalográfica, para o e-mail [estagiotccv@ceulp.edu.br](mailto:estagiotccv@ceulp.edu.br) até uma semana após a defesa. Caso o(a) aluno(a) não envie a versão final da monografia nos dois (2) formatos solicitados até a data acima definida, estará automaticamente reprovado(a) na disciplina.

#### Membros da Banca Examinadora

  
Professor(a) Orientador(a) e Presidente da Banca: Ana Luiza Silva Guimarães

  
Avaliador(a): Calo Vítor Bueno Dias

  
Avaliadora): Laíca Oliveira Mota

  
Acadêmico(a): Bárbara Rocha Pereira

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho à Deus por me proporcionar uma família maravilhosa que me deu a oportunidade de realizar o meu sonho, por fazer o que eu mais amo e por confiaram em mim até chegar aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecer primeiramente a Deus pela vida, pela saúde e pelas bênçãos que eu tive até aqui. Agradecer aos meus pais José Roberto e Januária Alves por me proporcionar a realização do meu sonho em cursar medicina veterinária, agradecer minhas irmãs Bruna e Beatriz Rocha. Ao meu namorado Felipe Andrade pela compreensão e companheirismo nessa etapa final do meu curso. Aos meus animais, que foram a minha inspiração para fazer medicina veterinária, minha cadela Chanel, e aos meus cavalos Feinha e Bolota. Agradecer aos meus amigos que a faculdade me deu: Mikaella, Beatriz, Sara Géssica, Juliana, Hugo, Hiago, Failky, Marcelo, Aristeu e Arthur, sou muito grata por essas amizades.

A equipe da Clínica Royal Pet, o médico veterinário Ferdiman Junior, a Jhemily Souza, Lívia Ramos e Luan Lima, minha eterna gratidão por essa experiência incrível na área de pequenos animais e pelas amizades que construí ao longo desse estágio. Agradecer a todos os professores da ULBRA/PALMAS, principalmente a Professora Dra. Ana Luiza por todo apoio e assistência para o meu trabalho de conclusão de curso.

*“Não há um caminho florido para o sucesso. Ele é fruto de muito trabalho e muitas noites sem dormir”.*

**Madam C.J. Walker**

## RESUMO

PEREIRA, Bárbara Rocha. **Protocolos terapêuticos para cães com hemangiossarcoma esplênico: revisão sistemática**. 2021. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2021.

O hemangiossarcoma é um tumor de caráter maligno e agressivo, composto por células endoteliais pleomórficas preenchidos por sangue e aglomerações celulares sólidas, que podem ser denominadas de angiossarcoma ou hemangioendotelioma. Esse tumor tem maior casuística em cães, principalmente os idosos na faixa etária de 8 a 13 anos. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é compreender e compilar os achados científicos acerca protocolos terapêuticos para os cães com hemangiossarcoma esplênico, para tanto, artigos publicados no período de 2010 a 2020, e abrangeu publicações nacionais e internacionais pesquisados na plataforma PubMed como base de dados. No total, 7 referências foram selecionadas pelos critérios estabelecidos. Os resultados desta revisão de literatura relacionam que o estágio clínico está fortemente associado à sobrevivência tempo de cães com hemangiossarcoma esplênico. O tratamento quimioterápico é eficaz em aumentar o tempo de sobrevivência durante o estágio inicial do período de acompanhamento da doença. Pesquisas futuras devem direcionar protocolos específicos para animais com comorbidades específicas e não foi registrado até o momento nenhum estudo em que distingue um tratamento para macho e fêmea com hemangiossarcoma esplênico.

Palavras-chave: Oncologia, Geriatria Veterinária, Quimioterapia, Canino, Baço.

## ABSTRACT

PEREIRA, Bárbara Rocha. **Therapeutic protocols for dogs with splenic hemangiosarcoma: systematic review**. 2021. 29 f. Course Conclusion Paper (Graduation) – Veterinary College, Lutheran University Center of Palmas, Palmas/TO, 2021.

Hemangiosarcoma is a malignant and aggressive tumor, composed of pleomorphic endothelial cells filled with blood and solid cell agglomerations, which can be called angiosarcoma or hemangioendothelioma. This tumor has a larger sample in dogs, especially the elderly aged 8 to 13 years. The emergence of hemangiosarcoma is still investigated by several authors. Therefore, the objective of this systematic review is to understand and evaluate the therapeutic protocols for dogs with splenic hemangiosarcoma, therefore, articles published from 2010 to 2020, and covered national and international publications searched in the PubMed platform as a database. In total, 7 references were selected by the established criteria. The results of this literature review report that the clinical stage is strongly associated with the survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma. Chemotherapy treatment is effective in increasing survival time during the early stage of the disease follow-up period. Combinations of conventional protocols containing doxorubicin and metronomic protocols containing cyclophosphamide were performed to have the greatest efficacy, but prolongations in survival time were modest. Future research should target specific protocols for animals with specific comorbidities and no studies have been registered to date distinguishing treatment for males and females with splenic hemangiosarcoma.

Palavras-chave: Oncology, Veterinary Geriatrics, Chemotherapy, Canine, Spleen.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão sistemática sobre o tratamento para tratamentos de hemangiossarcoma esplênico de 2010 a 2020 16

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Tabela 1.</b> Estadiamento clínico dos HSA em cães de acordo com a Organização Mundial da Saúde .....	14
<b>Quadro 1 .</b> Artigos selecionados para sistematização após a etapa de triagem dos protocolos de tratamentos de hemangiossarcoma esplênico em cães entre os anos de 2010 a 2020 .....	18

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HSA	Hemangiossarcoma
PICO	Population, Intervention, Comparison and Outcom
DOX	Doxorrubicina
PL-DOX	Doxorrubicina Lipossomal Peguilado
EPI	Epirrubicina
VEGFR	Fator de crescimento endotelial vascular
HIF1- $\alpha$	Fator-1 indutível por hipóxia

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	16
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	17
3.1 Protocolo após a esplenectomia com doxorubicina e associações .....	21
3.2 Protocolo de Doxorubicina associada com Epirubicina, Ciclofosfamida e Clorambucil .....	21
3.3 Protocolo com Doxorubicina associada com Toceranibe .....	22
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	24
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25

## 1 INTRODUÇÃO

As evoluções ocorridas nas últimas décadas na área de medicina veterinária favoreceram no aprimoramento de diversos setores como a nutrição, procedimentos de imunização, profilaxia e tratamento de enfermidades para os pets, as quais dão uma nova chance de proporcionar uma maior interação com seus tutores conferindo a estes animais uma maior expectativa de vida. Devido a esta realidade, houve a necessidade de especializar e focar em doenças que não são comuns na rotina veterinária, uma vez que as populações de cães e gatos idosos aumentaram significativamente (MIRANDA et al., 2019).

As neoplasias são um exemplo, pois está cada vez mais comum o seu diagnóstico na rotina clínica, já que a cada 2000 necropsias cerca de 23% são animais com neoplasias sem verificar a idade e 45% que tiveram a média de vida de 10 anos de idade e tiveram como causa óbito por neoplasias (SILVA CAMBOIM et al., 2017).

Dentre as neoplasias observadas com frequência na geriatria veterinária, o hemangiossarcoma (HSA) certamente merece destaque, por ser um tumor de caráter maligno e agressivo, composto por células endoteliais pleomórficas novas que dão origem a aglomerações celulares sólidas, podem ser denominadas de angiossarcoma ou hemangioendotelioma. Esse tumor tem maior casuística em cães, principalmente os idosos na faixa etária de 8 a 13 anos (BACKSCHAT et al., 2012).

O surgimento do HSA é baseado em duas hipóteses, a primeira é que o surgimento desse tumor é proveniente das células endoteliais diferenciadas, no qual amadurecem até o angioblasto e passam por uma mutação que lhes dão a característica de malignidade. Isso faz com o que o surgimento do hemangiossarcoma seja um evento aleatório proveniente de uma série de mutações que favorecem a sua multiplicação. A outra teoria se baseia que o HSA tem origem da medula óssea proveniente de células incompletas diferenciadas, essas células tronco que carregam o gene canceroso migram para os vasos periféricos e podem ser responsáveis pela angiogênese e patogênese do HSA (BORGATTI et al., 2017).

As características do HSA são divididas em estadiamento (Tabela 1). A característica morfológica dessa neoplasia consiste em um encontro de células endoteliais imaturas no qual vão formando processos cavernosos. Trata-se de células anaplásicas e pleomórficas que se juntam formando a massa tumoral. Podem ser achados também macrófagos repletos de hemossiderina e infiltração de neutrófilos

visto de uma forma proliferativa típica do hemangiossarcoma. Essas células endoteliais possuem uma forma oval, poliédricas ou fusiforme com núcleo oval e citoplasma de coloração azulada, no qual podem preencher completamente o lúmen cavernoso (SILVA SEELAN, 2021).

**Tabela 1.** Estadiamento clínico dos HSA em cães de acordo com a Organização Mundial da Saúde

Estadiamento	Característica do Estágio
	Tumor Primário (T)
Estágio I	T0: sem evidência do tumor
	T1: tumor menor que 5 cm de diâmetro e confinado ao local primário ou derme
	T2: tumor maior ou igual a 5 cm ou ulcerado; invasão de tecidos subcutâneos
	T3: tumor invadindo estruturas adjacentes; invasão da musculatura
	Linfonodos regionais (N)
Estágio II	N0: sem envolvimento de linfonodos regionais
	N1: envolvimento de linfonodos regionais
	N2: envolvimento de linfonodos a distância
	Metástases distantes (M)
Estágio III	M0: sem evidência de metástases a distância
	M1: presença de metástases a distância

Fonte: Fernandes & Nardi (2017).

As manifestações clínicas para HSA são inespecíficas, podem variar desde assintomático à inchaço abdominal, o que resultar em choque hemorrágico. Os sintomas manifestam de acordo com a localização. Estes animais podem apresentar letargia, inapetência, perda de peso, ascite e hemoperitônio. Animais que apresentam hemangiossarcoma em região visceral apresentam as mucosas pálida, com tempo de preenchimento capilar diminuído, taquicardia, pulso (VAIL et al., 2019).

A apresentação de tumores no baço durante a ultrassonografia encontram-se regiões de ecogenicidade mista ou hipoecóicas, sem ou com septações. O aspecto neoplásico nítidos no baço na ultrassonografia podem variar de animal para animal, uma vez que alguns podem apresentar esplenomegalia ou não, a identificação de lesões nos tecidos e massas podem não ficar muito nítidos nesse exame. Geralmente o hemangiossarcoma tem apresentações variáveis e projeta imagens anecóicas e hiperecóicas, pouco realce acústico (KEALY; MCALLISTER; GRAHAM, 2012).

Os cães com HSA possuem um tempo de vida reduzido quando submetidos apenas à esplenectomia tendo uma média de vida de apenas três meses, já os cães

que associam a cirúrgica com a quimioterapia esse tempo de vida pode se estender até em seis meses (GRIMES et al., 2016). A expectativa de vida quando o animal é submetido ao procedimento cirúrgico aumenta para 19 a 143 dias, o mesmo para animais que fazem apenas o tratamento terapêutico, uma vez que as metástases podem aparecer na maioria dos casos, entretanto, quando a cirurgia é associada com a utilização de quimioterápicos (doxorrubina, vincristina e ciclofosfamida) e lipossomo, essa expectativa é aumentada para 277 dias (BACKSCHAT et al., 2012).

O objetivo desta revisão sistemática é compreender e avaliar os protocolos terapêuticos para os cães com hemangiossarcoma esplênico publicados no período de 2010 a 2020, de modo a ampliar o conhecimento acerca dos tratamentos amplamente preconizados e com maiores chances de sucesso como terapia.

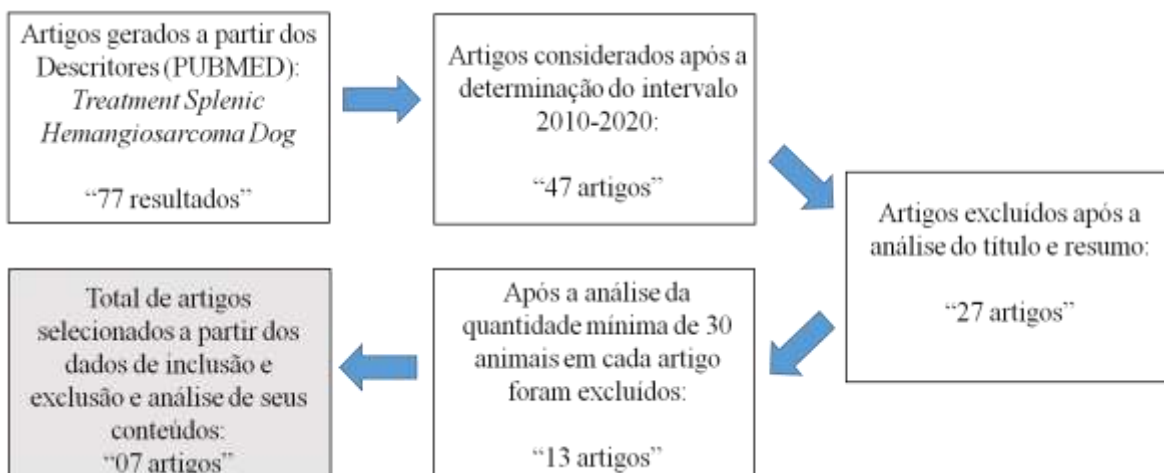
## 2 METODOLOGIA

Por meio da estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*), a população selecionada foi a espécie canina e a intervenção se baseou em protocolos terapêuticos para cães com hemangiossarcoma esplênico, com o objetivo de descrever uma linha cronológica para acompanhar os avanços de tratamentos ao longo dos últimos 10 anos (SOUSA et al., 2017). A conferência ocorreu entre os estudos publicados a respeito dos protocolos de tratamentos de hemangiossarcoma esplênico entre os anos de 2010 a 2020, e este foi o critério de inclusão. A base indexadora de dados utilizados foi a plataforma de pesquisa PubMed, os descritores utilizados foram: *Treatment Splenic Hemangiosarcoma Dogs* no qual foram consultados somente artigos na língua inglesa com procedência de vários países no período de 2010 a 2020.

A seleção ocorreu por meio da análise de cada artigo a partir do seu tratamento e o alinhamento com o objetivo desta revisão, dessa forma, dando destaque para aqueles artigos que continham o tratamento para hemangiossarcoma esplênico em cães encontrados por relatos, revisões e espontaneidade da causalidade. Artigos com tratamentos experimentais foram estabelecidos de forma ética e sem agressão aos animais e com um “n” amostral de pelo menos 30 animais para cada grupo utilizado. Os critérios de exclusão foram: trabalho de conclusão de curso, trabalhos com menos de 30 animais (Fig. 1).

Importante frisar que os artigos selecionados foram baseados em medicamentos registrados, aprovados e licenciados por agências reguladoras específicas dos países em que foram realizados os estudos.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão sistemática sobre o tratamento para tratamentos de hemangiossarcoma esplênico de 2010 a 2020.





Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Os resultados obtidos com a pesquisa na base de dados PubMed com os descritores “*Treatment Splenic Hemangiosarcoma Dog*” especificados geraram um total de 47 artigos, com a base de exclusão pelo intervalo de tempo de 2010 a 2020. Após análise do título e resumo foram excluídos 26 artigos. Ainda, foram analisados os que continham um número menor que 30 animais nos experimentos e foram excluídos 11 trabalhos. Realizou-se mais uma exclusão de 06 artigos em que se tratava da epidemiologia dos casos de hemangiossarcoma e 06 artigos dos quais tratavam sobre aspectos histopatológicos. E após a triagem, foi possível selecionar 7 artigos, com a utilização de 7 tipos de protocolos de tratamentos para hemangiossarcoma esplênico (Quadro 1).

**Quadro 1.** Artigos selecionados para sistematização após a etapa de triagem dos protocolos de tratamentos de hemangiossarcoma esplênico em cães entre os anos de 2010 a 2020.

ANO	TÍTULO	AUTORES	ESTADIAMENTO	TRATAMENTO
2011	Sudden death in a dog after doxorubicin chemotherapy	BANCO, B.; GRIECO, V.; SERVIDA, F.; GIUDICE, C.	Estágio I e II	<b>Doxorrubicina</b> (240mg /m <sup>2</sup> ) <b>Ciclofosfamida</b> (Dose?) Administradas a cada 3 semanas por um total de 6 ciclos (Aproximadamente 4 meses) <b>Tms:</b> ?
2013	VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiossarcoma	ALVAREZ, F.J.; HOSOYA, K.; LARA-GARCIA, A.; KISSEBERTH, W.; COUTO, G.	Estágio I, II e III	<b>Doxorrubicina</b> (30 mg/m <sup>2</sup> IV) – dia 01 <b>Vincristina</b> (0.5–0.75 mg/m <sup>2</sup> IV) – dia 08 e 15 <b>Ciclofosfamida</b> (200–300 mg/m <sup>2</sup> VO) – dia 10 <b>Trimetoprima / Sulfametoxazol</b> (15 mg/kg VO q 12 hr) – dia 01, 08, 10 e 15 <b>Tms:</b> Estágio I/II – 133 dias Estágio III – 195 dias
2015	Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiossarcoma	GARDNER, H.L.; LONDON, C.A.; PORTELA, R.A.; NGUYEN, S.; ROSENBERG, M.P.; KLEIN, M.K.; CLIFFORD, C.; THAMM, D.H.; VAIL, D.M.; BERGMAN, P.; CRAWFORD-JAKUBIAK, M.; HENRY, C.; LOCKE, J.; GARRETT, L.D.	Estágio I e II	<b>Doxorrubicina</b> (30mg /m <sup>2</sup> ) IV – 5 ciclos – intervalos de 2 semanas, após os ciclos por uma semana foi administrada <b>Toceranibe</b> a 3,25 mg/kg em dias alternados <b>Tms:</b> 172 dias
2015	Survival time of dogs with splenic hemangiossarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012).	WENDELBURG, K.M.; PRICE, L.L.; BURGESS, K.E.; LYONS, J.A.; LEW, F.H.; BERG, J.	Todos os estágios	<b>Doxorrubicina</b> (uma dose de 30 mg/m <sup>2</sup> em cães que pesavam > 15 kg (33 lb) e uma dose de 25 mg/m <sup>2</sup> ou 1 mg/kg (0,45 mg/lb) em cães com peso <15 kg (IV)) <b>Ciclofosfamida</b> (150 mg/m <sup>2</sup> , IV) <b>Cisplatina</b> (60 mg/m <sup>2</sup> ) <b>Ifosfamided</b> (350 a 425 mg/m <sup>2</sup> , IV)

				<b>Vincristina</b> (0,5 a 0,75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>Tms:</b> 45 dias
2017	Evaluation of clinical and histologic factors associated with survival time in dogs with stage II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy and adjuvant chemotherapy: 30 cases (2011–2014)	MOORE, A.S.; RASSNICK, K.M.; FRIMBERGER, A.E.	Estágio II	<b>Lomustina</b> (50 a 90mg/m <sup>2</sup> , VO, 6 semanas), alternando a cada 3 semanas com <b>Antraciclina</b> ( <b>Doxorrubicina</b> , 30mg/m <sup>2</sup> [1 mg/kg {0,45 mg / lb} para cães com peso <15kg], IV; <b>Mitoxantrona</b> , 5,5 a 6mg/m <sup>2</sup> , IV; ou <b>Epirubicina</b> , 30mg/m <sup>2</sup> , IV) Ao final <b>Ciclofosfamida</b> (15 mg/m <sup>2</sup> /d, VO (de acordo com os sinais clínicos) <b>Tms:</b> 292 dias
2019	The addition of metronomic chemotherapy does not improve outcome for canine splenic haemangiosarcoma	ALEXANDER, C.K.; CRONIN, K.L.; SILVER, M.; GARDNER, H.L.; LONDON, C.	Estágio I e II	<b>Doxorrubicina</b> (27 a 30mg/m <sup>2</sup> ) para cães com peso maior que 15 kg e 0,8 a 1 mg/kg para cães com peso inferior a 15 kg – intervalos de 3 semanas 200mg / m2 <b>Ciclofosfamida</b> - período de 4 dias (dias 3, 4, 5 e 6 após a doxorrubicina) 200mg/m <sup>2</sup> <b>Tms:</b> 200 dias

2019	Retrospective comparison of first-line adjuvant anthracycline vs metronomic-based chemotherapy protocols in the treatment of stage I and II canine splenic haemangiosarcoma.	TREGGIARI, E.; BORREGO, J.F.; GRAMER, I.; VALENTI, P.; HARPER, A.; FINOTELLO, R.; ROMANELLI, G.	Estágio I e II	<p><b>Esplenectomia</b>, seguida  <b>Doxorrubicina ou Epirubicina</b> (30 mg/m<sup>2</sup>, ou 1 mg/kg para cães com peso &lt;10 a 15 kg a cada 2 a 3 semanas como uma infusão intravenosa (IV) durante 20 a 30 minutos  ou  <b>Doxorrubicina Lipossomal Peguilado</b> (uma dose de 1 mg / kg IV como uma infusão durante 5 minutos a cada 3 semanas)  <b>Ciclofosfamida</b> (10 a 15 mg/m<sup>2</sup> diariamente ou em dias alternados com <b>Clorambucil</b> (4 mg / m<sup>2</sup>) em combinação com <b>Piroxicam</b> em 0,3 mg/kg, <b>Meloxicam</b> em uma dose de 0,1 a 0,2 mg/kg ou <b>Firocoxib</b> na dose de 5 mg/kg a cada 24 horas e/ou  <b>Talidomida</b>  <b>Tms:</b> 185 dias</p>
------	--	---	----------------	--

Legenda: Tempo médio de sobrevivência (Tms)

Fonte: Arquivo pessoal, 2021

Essa revisão não dispôs em esclarecer ou discutir sobre a farmacologia ou mecanismo de ação dos tratamentos expostos, mas sim, de apresentá-los de acordo com as recomendações dos autores. Além disso, somente foram adicionados estudos em que as recomendações de tratamento estão dentro das literaturas examinadas.

### 3.1 Protocolo após a Esplenectomia com Doxorubicina e associações

Dos artigos selecionados nesta revisão sistemática, 100% (7/7) relatam a utilização da doxorubicina e associações para o tratamento do hemangiossarcoma esplênico. Os protocolos de quimioterapia veterinária padrão, foram utilizados na dose cumulativa de doxorubicina inferior a 240 mg/m<sup>2</sup>. Esta dosagem de acordo com a literatura, é recomendada para minimizar os efeitos cardiotoxícos (FANG et al., 2019). A média de idade dos animais em questão foram de 9,5 anos.

### 3.2 Protocolo de Doxorubicina associada com Epirubicina, Ciclofosfamida e Clorambucil

Banco et al. (2011) utilizaram o protocolo de combinação de doxorubicina e ciclofosfamida administrada a cada 3 semanas para um total de 6 ciclos. A idade do animal era 8 anos. A dose cumulativa de doxorubicina foi inferior a 240 mg/m<sup>2</sup> de acordo com protocolos publicados. Nesse sentido cães tratados com quimioterapia antraciclina ou com protocolo metronômico não foram comparados diretamente, nenhum dos tratamentos adjuvantes usados foram eficazes em prolongar a sobrevivência. Cães com HSA tratados apenas com cirurgia ou cirurgia e DOX adjuvante, estes tiveram uma sobrevida mais longa, mas não diferente estatisticamente (BATSCHINSKI et al., 2018).

### 3.3 Protocolo com Doxorubicina associada com Toceranibe

No estudo conduzido por Gardner et al. (2015) verificaram que cães com HSA esplênica tratados com DOX adjuvante seguido por toceranibe tiveram intervalo livre de doença (ILD) e tempo de sobrevida geral (TSD) prolongado em comparação com cães tratados com protocolo baseado em DOX apenas. A média de idade dos animais para esse estudo foi de 10 anos. O uso de toceranibe após quimioterapia DOX não melhorou o intervalo livre de doença ou a sobrevida global em cães com HSA em

estágio I ou II. É possível que o toceranibe possa fornecer um benefício maior quando administrado no início do protocolo de tratamento. Para resolver isso, o toceranibe poderia ser administrado simultaneamente com o DOX. Isso pode ser vantajoso, pois DOX demonstrou inibir fator-1 indutível por hipóxia (HIF1- $\alpha$ ) (YU et al., 2017), compensando assim os efeitos hipóxicos da vasos distais induzida pela inibição de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).

Em um estudo retrospectivo desenvolvido por Wendelburg et al. (2015) foi observado que, 154 cães foram tratados apenas com esplenectomia e 54 foram tratados com esplenectomia e quimioterapia. Vinte e oito cães receberam quimioterapia convencional, 13 receberam quimioterapia metronômica baseada em ciclofosfamida e 13 receberam quimioterapia convencional e metronômica. A média de idade dos cães desse estudo era de 10 anos. O tempo médio de sobrevivência de cães tratados apenas com esplenectomia foi de 1,6 meses. O estágio clínico foi o único fator prognóstico significativamente associado ao tempo de sobrevida. Quando todo o período de acompanhamento foi considerado, não houve diferença significativa no tempo de sobrevivência entre os cães tratados apenas com cirurgia e os cães tratados com cirurgia e quimioterapia. A abordagem combinada tem apelo devido ao seu potencial para retardar a progressão do câncer através de 2 mecanismos. A quimioterapia metronômica parece agir em grande parte privando os tumores do suprimento de sangue através do comprometimento da vasculogênese (geração dependente de células progenitoras endoteliais circulantes de novos vasos sanguíneos) e angiogênese (geração de novos vasos sanguíneos dependentes de células endoteliais maduras), enquanto a quimioterapia convencional é diretamente citotóxico (MPEKRIS et al., 2017) e em outra vertente a desvantagem é que a administração simultânea tem maior potencial para intoxicações gastrointestinais e hematológicas.

Em outra investigação, os cães do grupo que receberam esplenectomia seguida por quimioterapia à base de antraciclina e sem ciclofosfamida. Outro grupo recebeu antraciclina e ciclofosfamida. A doxorubicina foi administrada em dose inicial de 27 a 30mg/m<sup>2</sup> para cães com peso maior que 15 kg e 0,8 a 1 mg / kg para cães com peso inferior a 15 kg. Se a ciclofosfamida foi usada em conjunto com a doxorubicina, ela foi administrada a 200mg/m<sup>2</sup> e dividido em um período de 4 dias (dias 3, 4, 5 e 6 após a doxorubicina). Cães foram avaliados posteriormente com base em se eles receberam ciclofosfamida. A sobrevida livre de progressão mediana foi de

165 dias e o tempo de sobrevida global mediana foi de 180 dias no grupo que recebeu esplenectomia seguida por quimioterapia à base de antraciclina e sem ciclofosfamida. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 185 dias e o tempo de sobrevida global mediana foi 212 dias no grupo que recebeu antraciclina e ciclofosfamida (ALEXANDER et al., 2019).

Outra investigação surgiu da hipótese de hemangiossarcoma esplênico estágio II tratados por esplenectomia e um protocolo de quimioterapia no qual uma antraciclina foi alternada com lomustina. A idade média dos cães foram de 10 anos. O tempo médio de sobrevivência para todos os cães foi de 158 dias (variação de 55 a 560 dias), e a taxa de sobrevivência de 1 ano foi de 16%. Na análise multivariada, apenas o escore mitótico determinado histologicamente foi significativamente associado ao tempo de sobrevivência. O tempo médio de sobrevivência de 292 dias para cães com uma pontuação mitótica de 0 foi significativamente maior do que para cães com pontuações mais altas (indicando taxas mitóticas mais altas); a taxa de sobrevivência de 1 ano para esses cães foi de 42% (MOORE et al., 2017).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão de literatura confirmaram que o estágio clínico está fortemente associado à sobrevivência tempo de cães com hemangiossarcoma esplênico. Quimioterapia é eficaz em aumentar o tempo de sobrevivência durante o estágio inicial do período de acompanhamento. Combinações de protocolos convencionais contendo doxorubicina e protocolos metronômicos contendo ciclofosfamida foram realizados para ter a maior eficácia, mas prolongamentos no tempo de sobrevivência foram modestos. Pesquisas futuras devem ser direcionadas para determinar se a sobrevivência e o tempo podem ser melhorados com o início da quimioterapia mais breve.

Esta revisão teve algumas limitações. Por ser retrospectiva, e está relacionado as publicações que ocasionalmente podem conter informações incompletas e imprecisões. Os fundamentos para as decisões de administrar quimioterapia ou não e para seleção de quimioterapia protocolos frequentemente não eram transparentes. A frequência e meticulosidade de acompanhamento do paciente eram inconsistentes e as causas de morte raramente foram documentados com base no exame histológico. Algumas mortes que foram atribuídas a hemangiossarcoma pode ter sido causado por comorbidades, e os erros causados por falhas nas descrições. Não foi encontrado nenhum estudo que verificou predisposição quanto ao gênero macho e fêmea, para se prever um protocolo específico visto que hormônios e conformação corporal influência na disseminação e combate de metástases.



## REFERÊNCIAS

ALEXANDER, C.K.; CRONIN, K.L.; SILVER, M.; GARDNER, H.L.; LONDON, C. The addition of metronomic chemotherapy does not improve outcome for canine splenic haemangiosarcoma. **Journal of Small Animal Practice**, v. 60, n. 1, p. 32-37, 2019.

ALVAREZ, F.J.; HOSOYA, K.; LARA-GARCIA, A.; KISSEBERTH, W.; COUTO, G. VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 49, n. 6, 370-377, 2013.

BACKSCHAT, P.S.; NISHIYA, A.T.; TOYOTA, F.T.; GUERRA, J.L. Estudo casuístico retrospectivo de neofomações primárias esplências. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, p. 1- 637, 2012.

BATSCHINSKI, K.; NOBRE, A.; VARGAS-MENDEZ, E.; TEDARDI, M.V.; CIRILLO, J.; CESTARI, G.; UBUKATA, R.; DAGLI, M.L. Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005-2014). **Can Vet J**. v. 59, n. 9, p. 967-972, 2018.

BANCO, B.; GRIECO, V.; SERVIDA, F.; GIUDICE, C. Sudden death in a dog after doxorubicin chemotherapy. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 5, p. 1035-1037, 2011.

BATSCHINSKI, K.; NOBRE, A.; VARGAS-MENDEZ, E.; TEDARDI, M.V.; CIRILLO, J.; CESTARI, G.; DAGLI, M.L.Z. Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005–2014). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, n. 9, 967, 2018.

BILSKI, M.; SURDYKA, D.; PAŚNIK, I.; BILSKA, M.; CISEK, P.; KORONA, P.; GRZYBOWSKA-SZATKOWSKA, L. Adjuvant radiochemotherapy with a 23-month overall survival time in a patient after a surgery due to splenic hemangiosarcoma rupture: a case report with the literature review. **Case reports in oncological medicine**, v. 2018, p. 1-5, 2018.

BORGATTI, A.; KOOPMEINERS, J.S.; SARVER, A.L.; WINTER, A.L.; STUEBNER, K.; TODHUNTER, D.; VALLERA, D.A. Safe and effective sarcoma therapy through bispecific targeting of EGFR and uPAR. **Molecular cancer therapeutics**, v. 16, n. 5, p. 956-965, 2017.

BORKU, M. K.; ERDAL, K.A.R.A.; KURTDEDE, A.; RADGOHAR, A.; HALIME, K.A.R.A.; YUSUF, S.E.N. Chemotherapy application on a cat with lymphoblastic lymphosarcoma. **Turkish Journal of Veterinary Research**, v. 1, n. 1, p. 29-33, 2017.

BRAY, J.P.; MUNDAY, J.S. Thalidomide Reduces Vascular Endothelial Growth Factor Immunostaining in Canine Splenic Hemangiosarcoma. **Veterinary Sciences**, v. 7, n. 2, p. 67, 2020.

CHAIKIN, P.; WELIHOZKIY, A. Hemangiosarcoma in a Dog: Unusual Presentation and Increased Survival Using a Complementary/Holistic Approach Combined with Metronomic Chemotherapy. **Case Rep Vet Med**. v. 6160980, p. 1-6, 2018.

COLE, P.A. Association of canine splenic hemangiosarcomas and hematomas with nodular lymphoid hyperplasia or siderotic nodules. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 24, n. 4, p. 759-762, 2012.

FANG, X.; WANG, H.; HAN, D.; XIE, E.; YANG, X.; WEI, J.; WANG, F. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, p. 7, p. 2672-2680, 2019.

FERNANDES, S.C.; NARDI, A.D.B. **Hemangiossarcomas**. In NARDI, C.R.; NARDI, A.D.B. (Eds.). *Oncologia em cães e gatos* (pp. 431-445). Rio de Janeiro, Brasil: Editora Roca. 2017.

FLORES, M.M.; PANZIERA, W.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.; FIGHERA, R.A. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 12, 1319-1328, 2012.

GARDNER, H.L.; LONDON, C.A.; PORTELA, R.A.; NGUYEN, S.; ROSENBERG, M.P.; KLEIN, M.K.; CLIFFORD, C.; THAMM, D.H.; VAIL, D.M.; BERGMAN, P.; CRAWFORD-JAKUBIAK, M.; HENRY, C.; LOCKE, J.; GARRETT, L.D. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. **BMC veterinary research**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2015.

GOKULAKRISHNAN, M.; NAGARAJAN, L.; BHARATHIDASAN, M.; NISHANTH. A case study of splenic hemangiosarcoma in a bitch and its surgical management. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 9, n. 1, p. 1711-1712, 2021.

GRIMES, J.A.; PRASAD, N.; LEVY, S.; CATTLEY, R.; LINDLEY, S.; BOOTHE, H.W.; SMITH, B.F. A comparison of microRNA expression profiles from splenic hemangiosarcoma, splenic nodular hyperplasia, and normal spleens of dogs. **BMC Veterinary Research**, n. 272, v. 12, p. 1-12, 2016.

HERMAN, E.J.; STERN, A.W.; FOX, R.J.; DARK, M.J. Understanding the efficiency of splenic Hemangiosarcoma diagnosis using Monte Carlo simulations. **Veterinary pathology**, v. 56, n. 6, p. 856-859, 2019.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H.; GRAHAM, J.P. **Radiografia e Ultrassonografia do cão e do gato**. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 351-446, 2012.

KIM, J. H.; GRAEF, A.J.; DICKERSON, E.B.; MODIANO, J.F. Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: research advances and future perspectives. **Veterinary sciences**, v. 2, n. 4, p. 388-405, 2015.

KONDURI, V.; HALPERT, M.M.; BAIG, Y.C.; CORONADO, R.; RODGERS, J.R.; LEVITT, J.M.; DECKER, W.K. Dendritic cell vaccination plus low-dose doxorubicin for the treatment of spontaneous canine hemangiosarcoma. **Cancer gene therapy**, v. 26, n. 9, p. 282-291, 2019.

MARCHETTI, V.; GIORGI, M.; FIORAVANTI, A.; FINOTELLO, R.; CITI, S.; CANU, B.; BOCCI, G. First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study. **Investigational new drugs**, v. 30, n. 4, p. 1725-1730, 2012.

MATSUYAMA, A.; POIRIER, V.J.; MANTOVANI, F.; FOSTER, R.A.; MUTSAERS, A.J. Adjuvant doxorubicin with or without metronomic cyclophosphamide for canine splenic hemangiosarcoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 53, n. 6, p. 304-312, 2017.

MIRANDA, L.M.; MACIEL, K.G.; ROQUE, D.S.; MOURA, K.K.D.S.S.; PIMENTEL, P.; VIANA, D. C. Pancreatic multifocal necrosis in female cat: case report. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 13, n. 2, p. 55-59, 2019.

MOORE, A.S.; RASSNICK, K.M.; FRIMBERGER, A.E. Evaluation of clinical and histologic factors associated with survival time in dogs with stage II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy and adjuvant chemotherapy: 30 cases (2011–2014). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 5, 559-565, 2017.

MPEKRIS, F.; BAISH, J.W.; STYLIANOPOULOS, T.; JAIN, R.K. Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 8, 1994-1999, 2017.

MUKAI, C.; CHOI, E.; SAMS, K.L.; ZU KLAMPEN, E.; ANGUISH, L.; MARKS, B.A.; COONROD, S.A. Chromatin run-on sequencing analysis finds that ECM remodeling plays an important role in canine hemangiosarcoma pathogenesis. **BMC veterinary research**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2020.

MULLIN, C.M.; ARKANS, M.A.; SAMMARCO, C.D.; VAIL, D.M.; BRITTON, B.M.; VICKERY, K.R.; CLIFFORD, C.A. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs. **Veterinary and comparative oncology**, v. 14, n. 4, p. e171-e183, 2016.

PATTEN, S.G.; BOSTON, S.E.; MONTEITH, G.J. Outcome and prognostic factors for dogs with a histological diagnosis of splenic hematoma following splenectomy: 35 cases (2001–2013). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 57, p. 8, 842-846, 2016.

PILLAI, S.R.; DAMAGHI, M.; MARUNAKA, Y.; SPUGNINI, E.P.; FAIS, S.; GILLIES, R.J. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 38, n. 1, 205-222, 2019.

SABATTINI, S.; LOPPARELLI, R.M.; RIGILLO, A.; GIANTIN, M.; RENZI, A.; MATTEO, C.; BETTINI, G. Canine splenic nodular lymphoid lesions: Immunophenotyping, proliferative activity, and Clonality assessment. **Veterinary pathology**, v. 55, p. 5, p. 645-653, 2018.

SILVA CAMBOIM, A.; BENVENUTTI, M.E.M.; OLIVEIRA, E.L.; MELO VAZ, A.F.; SILVA, R. M.N.; DANTAS, A.F.M.; SOUZA, A.P. Manifestação de síndrome

paraneoplásica em um cão com hemangiossarcoma cutâneo: relato de caso. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 39, n. 2, p. 126-132, 2017.

SILVA SEELAN, S. Anjioma and Andiosarcoma (Tumours of Blood and Lymph Vessels). *In*: SILVASEELAN, S. **Animal Oncology**. 1. ed. Livro: Astral, 2021. cap. 9, p. 110-114.

SOUSA, L.M.M.; MARQUES-VIEIRA, C.M.A.; SEVERINO, S.S.P.; ANTUNES, A.V. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista investigação em enfermagem**, n. 21, v. 2, p. 17, 2017, 2017.

THAMM, D.H. Canine cancer: strategies in experimental therapeutics. **Frontiers in oncology**, v. 9, n. 1257, p. 1-9, 2019.

TREGGIARI, E.; BORREGO, J.F.; GRAMER, I.; VALENTI, P.; HARPER, A.; FINOTELLO, R.; ROMANELLI, G. Retrospective comparison of first-line adjuvant anthracycline vs metronomic-based chemotherapy protocols in the treatment of stage I and II canine splenic haemangiosarcoma. **Veterinary and comparative oncology**, v. 18, n. 1, 43-51, 2020.

VAIL, D.M.; THAMM, D.; LIPTAK, J. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2019.

VILLALOBOS, A.; KAPLAN, L. Molecular Biology of Cancer and Aging. *In*: VILLALOBOS, A.; KAPLAN, L. **Canine and Feline Geriatric Oncology**. 6. ed. Wiley Blackwell, 2018. cap. 1, p. 3-27.

WENDELBURG, K.M.; PRICE, L.L.; BURGESS, K.E.; LYONS, J.A.; LEW, F.H.; BERG, J. Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 247, n. 4, p. 393-403, 2015.

YU, T.; TANG, B.; SUN, X. Development of inhibitors targeting hypoxia-inducible factor 1 and 2 for cancer therapy. **Yonsei medical journal**, v. 58, n. 3, p. 489, 2017.