



Protocolos terapêuticos para cães com hemangiosarcoma esplênico – revisão sistemática. Therapeutic protocols for dogs with splenic hemangiosarcoma – systematic review.

Bárbara Rocha Pereira^{1*}, [Caio Vitor Bueno Dias](#)¹, Ana Luiza Silva Guimarães¹

^{1*}- Medicina Veterinária, Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), Palmas, Tocantins.

* E-mail: babirocha2406@gmail.com

Resumo

O hemangiosarcoma é um tumor de caráter maligno e agressivo, composto por células endoteliais pleomórficas preenchidas por sangue e aglomerações celulares sólidas. Esse tumor tem maior casuística em cães, principalmente os idosos na faixa etária de 8 a 13 anos. O objetivo desta revisão sistemática é compreender e avaliar os protocolos terapêuticos para os cães com hemangiosarcoma esplênico. Para tanto, foram pesquisados artigos publicados no período de 2010 a 2020, na base de dados PubMed, abrangendo publicações nacionais e internacionais. No total, 7 referências foram selecionadas pelos critérios estabelecidos. Os resultados desta revisão de literatura relacionam que o estágio clínico está fortemente associado ao tempo de sobrevivência de cães com hemangiosarcoma esplênico. O tratamento quimioterápico é eficaz em aumentar o tempo de sobrevivência durante o estágio inicial do período de acompanhamento da doença. Combinações de protocolos convencionais contendo doxorrubicina e protocolos metronômicos contendo ciclofosfamida foram realizados para ter a maior eficácia, mas prolongamentos no tempo de sobrevivência foram modestos. Pesquisas futuras devem direcionar protocolos específicos para animais com comorbidades específicas e não foi registrado até o momento nenhum estudo que distingue um tratamento para macho e fêmea com hemangiosarcoma esplênico.

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

Abstract

Hemangiosarcoma is a malignant and aggressive tumor composed of pleomorphic endothelial cells filled with blood and solid cell agglomerations. This tumor has a larger sample in dogs, especially the elderly aged 8 to 13 years. The aim of this systematic review is to understand and evaluate therapeutic protocols for dogs with splenic hemangiosarcoma. To this end, articles published from 2010 to 2020 were searched in the PubMed database, covering national and international publications. 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 so far no studies have been registered that distinguish a treatment for males and females with splenic hemangiosarcoma.

Keywords: Oncology. Veterinary Geriatrics. Chemotherapy. Canine. Spleen.

Introdução

Dentre as neoplasias observadas com frequência na geriatria veterinária, o hemangiosarcoma (HSA) certamente merece destaque. Por ser um tumor de caráter maligno e agressivo, composto por células endoteliais pleomórficas novas que dão origem a locais vasculares que são preenchidos por sangue e 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 que a célula tenha a mesma capacidade de reproduzir, sofrer alterações e conservar a capacidade de renovação. Assim, o surgimento do hemangiosarcoma seria 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 que estão próximas a fase endotelial ou hemangioblasto, 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 neoplásicas de HSA são divididas em estadiamento (Tabela 1). Tratam-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 vista de uma forma proliferativa típica do hemangiosarcoma. 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 (SIVASEELAN, 2021).

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

Estadiamento	Característica do Estágio
Estágio I	Tumor Primário (T)
	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
Estágio II	Linfonodos regionais (N)
	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 do HSA são inespecíficas e os cães podem variar desde assintomáticos à inchaço abdominal seguido de colapso e morte. Os sintomas se manifestam de acordo com a localização do tumor, podendo o cão apresentar colapso, letargia, inapetência, perda de peso, ascite e hemoperitônio. Animais que apresentam

hemangiosarcoma na região visceral apresentam as mucosas de aparência pálida, com perfusão de preenchimento capilar lento, taquicardia, pulso e a ausculta cardíaca baixa, e na região do abdômen durante a palpação percebe-se a presença de líquido (VAIL et al., 2019).

A apresentação de tumores no baço durante a ultrassonografia encontra-se regiões de ecogenicidade mista ou hipoeecóicas sem ou com septações. O aspecto neoplásico do baço na ultrassonografia pode 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 hemangiosarcoma tem apresentações variáveis e projeta imagens anecóicas e hiperecóicas, com 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 cirurgia 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).

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é compreender e avaliar os protocolos terapêuticos para os cães com hemangiosarcoma 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.

Material e métodos

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 hemangiosarcoma 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 hemangiosarcoma esplênico entre os anos de 2010 a 2020, e este foi seu 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 contém o tratamento para hemangiosarcoma esplênico em cães encontrados por relatos, revisões e espontaneidade da causalidade. Artigos com tratamentos experimentais devem ter sido 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).

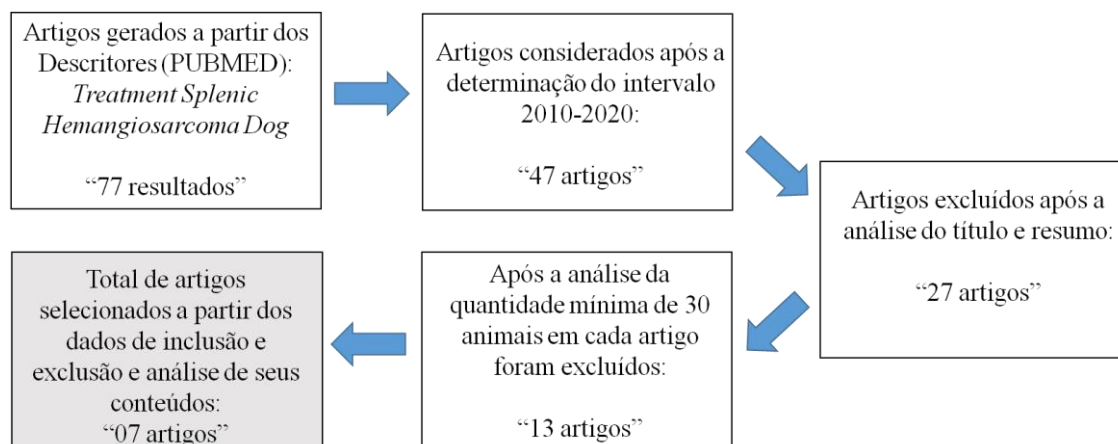


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão sistemática sobre o tratamento para tratamentos de hemangiosarcoma esplênico de 2010 a 2020. Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

Resultados e discussão

Os resultados obtidos com a pesquisa na base de dados PubMed com os descritores “*Treatment Splenic Hemangiosarcoma Dog*” especificados, com a base de exclusão pelo intervalo de tempo de 2010 a 2020, geraram um total de 47 artigos. Após análise do título e resumo, número total de animais nos experimentos, bem como da exclusão de artigos em que se tratava da epidemiologia e dos aspectos histopatológicos dos casos de hemangiosarcoma, foi possível selecionar 7 artigos, com a utilização de 7 tipos de protocolos de tratamentos para hemangiosarcoma esplênico. 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.

A relação dos artigos selecionados para a revisão sistêmica foi baseada de acordo com os descritores, os métodos de exclusão e a análise minuciosa do seu conteúdo, com o objetivo de encontrar dados que tem relação com o tratamento de hemangiosarcoma esplênico (Tabela 2).

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.

Para os cães que receberam quimioterapia convencional e metronômica, o risco de morte observado foi de 40% em relação aos cães tratados apenas com esplenectomia. No entanto, o tempo de sobrevivência durante o período de tratamento foi inesperadamente modesto entre os cães que receberam ambos os tipos de quimioterapia.

Dos artigos selecionados nesta revisão sistêmica, 100% (7/7) relatam a utilização da doxorrubicina e associações para o tratamento do hemangiosarcoma esplênico. Os protocolos de quimioterapia veterinária padrão, foram utilizados na dose cumulativa de doxorrubicina inferior a 240 mg/m². Esta dosagem de acordo com a literatura é recomendada para minimizar os efeitos cardiotóxicos (FANG et al., 2019). A média de idade dos animais em questão foram de 9,5 anos.

Tabela 2 - Artigos selecionados para sistematização após a etapa de triagem dos protocolos de tratamentos de hemangiosarcoma 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	Doxorrubicina (240mg/m ²) Ciclofosfamida (Dose?) Administradas a cada 3 semanas por um total de 6 ciclos (Aproximadamente 4 meses)
2013	VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma	ALVAREZ, F.J.; HOSOYA, K.; LARA-GARCIA, A.; KISSEBERTH, W.; COUTO, G.	Estágio I e II	Doxorrubicina (30 mg/m ² IV) – dia 01 Vincristina (0.5–0.75 mg/m ² IV) – dia 08 e 15 Ciclofosfamida (200–300 mg/m ² VO) – dia 10 Trimetoprima / Sulfametoxazol (15 mg/kg VO q 12 hr) – dia 01, 08, 10 e 15
2015	Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma	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	Doxorrubicina (30mg/m ²) IV – 5 ciclos – intervalos de 2 semanas, após os ciclos por uma semana foi administrada Toceranibe a 3,25 mg/kg em dias alternados
2015	Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma 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	Doxorrubicina (uma dose de 30 mg/m ² em cães que pesavam > 15 kg (33 lb) e uma dose de 25 mg/m ² ou 1 mg/kg (0,45 mg/lb) em cães com peso <15 kg (IV) Ciclofosfamida (150 mg/m ² , IV Cisplatina (60 mg/m ²) Ifosfamided (350 a 425 mg/m ² , IV Vincristina (0,5 a 0,75 mg/m ²)
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	Lomustina (50 a 90mg/m ² , VO, 6 semanas), alternando a cada 3 semanas com Antraciclina (Doxorrubicina , 30mg/m ² [1 mg/kg {0,45 mg / lb} para cães com peso <15kg], IV; Mitoxantrona , 5,5 a 6mg/m ² , IV; ou Epirrubicina , 30mg/m ² , IV) Ao final Ciclofosfamida (15 mg/m ² /d, VO (de acordo com os sinais clínicos)

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	<p>Doxorrubicina (27 a 30mg/m²) 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</p> <p>Ciclofosfamida - período de 4 dias (dias 3, 4, 5 e 6 após a doxorrubicina) 200mg/m²</p>
2020	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>Esplenectomia, seguida</p> <p>Doxorrubicina ou Epirrubicina (30 mg/m², ou 1 mg/kg para cães com peso <10 a 15 kg a cada 2 a 3 semanas como uma infusão intravenosa (IV) durante 20 a 30 minutos</p> <p>ou</p> <p>Doxorrubicina Lipossomal Peguilado (uma dose de 1 mg / kg IV como uma infusão durante 5 minutos a cada 3 semanas)</p> <p>Ciclofosfamida (10 a 15 mg/m² diariamente ou em dias alternados com Clorambucil (4 mg/m²) em combinação com Piroxicam em 0,3 mg/kg, Meloxicam em uma dose de 0,1 a 0,2 mg/kg ou Firocoxib na dose de 5 mg/kg a cada 24 horas e/ou Talidomida</p>

Fonte: Arquivo pessoal, 2020

Em estudo conduzido por Treggiari et al. (2020), os pacientes foram submetidos à esplenectomia seguida de quimioterapia adjuvante: o tempo médio desde a cirurgia até o início da quimioterapia foi 17 dias (intervalo de 1 a 53 dias), média de idade 9 anos. Cinquenta cães foram tratados com antraciclinas (40 foram tratados com Doxorubicina (DOX), cinco receberam Epirrubicina (EPI) e cinco Doxorubicina Lipossomal Peguilado (PL-DOX), enquanto 20 cães receberam (18 ciclofosfamida e dois clorambucil). Apenas um cão desenvolveu toxicidade grau III após receber o primeiro tratamento com EPI e, em seguida, trocado para ciclofosfamida metronômica. Um total de 23 cães foram tratados com metronômica receberam EPI (13), DOX (9) ou PL-DOX (1), seguido por metronômico ciclofosfamida. O número médio geral de tratamentos antraciclinas foram cinco ciclos (semanas). O número médio de ciclos de animais tratados com tratados com metronômica foram quatro ciclos (semanas).

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

Em um estudo conduzido por Gardner et al. (2015), cães com HSA esplênica tratados com DOX adjuvante seguido por toceranibe teriam intervalo livre de doença (DFI) e tempo de sobrevida geral (OS) prolongado em comparação com cães históricos tratados com quimioterapia baseada em DOX apenas, média de idade dos animais 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 ($\text{HIF1-}\alpha$) (YU et al., 2017), compensando assim os efeitos hipóxicos da poda vascular induzida pela inibição de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).

Em um estudo retrospectivo desenvolvido por Wendelburg et al. (2015), 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

citotóxica (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, um grupo de cães recebeu esplenectomia seguida por quimioterapia à base de antraciclina e sem ciclofosfamida. Outro grupo recebeu antraciclina e ciclofosfamida. A doxorubicina foi administrada na dose inicial de 27 a 30mg/m² 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/m² e dividido em um período de 4 dias (dias 3, 4, 5 e 6 após a doxorubicina). 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 hemangiosarcoma esplênico estágio II tratados por esplenectomia e um protocolo de quimioterapia no qual uma antraciclina foi alternada com lomustina. A idade média dos cães era 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).

Considerações finais

Os resultados desta revisão de literatura confirmaram que o estágio clínico está fortemente associado ao tempo de sobrevida de cães com hemangiosarcoma 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 deve ser direcionadas para determinar se o tempo de sobrevivência pode ser melhorado com o início da quimioterapia mais breve, estendendo-a por mais tempo, ou alterando a seleção ou sequenciamento de agentes quimioterápicos.

Referências bibliográficas

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209807/>

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24051260/>

BACKSCHAT, P. S.; NISHIYA, A. T.; TOYOTA, F. T.; GUERRA, J. L. Estudo casuístico retrospectivo de neofomações primárias esplênicas. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 10, n. 33, p. 1-5, 2012.

<https://medvcp.com.br/wp-content/uploads/2020/06/Estudo-casu%C3%ADstico-retrospectivo-de-neoforma%C3%A7%C3%B5es-prim%C3%A1rias-espl%C3%AAnicas.pdf>

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). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, n. 9, p. 967-972, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197439/>

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682807/>

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, 967-972, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197439/>

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28193671/>

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. <https://www.pnas.org/content/116/7/2672>

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

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. <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0446-1>

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912752/>

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.

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828962/>

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, p. 1994-1999, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338413/>

SIVASEELAN, S. Angioma and Angiosarcoma (Tumours of Blood and Lymph Vessels). In: SIVASEELAN, S. **Animal Oncology**. 1ª ed. Livro: Astral, cap. 9, p. 110-114, 2021.

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. 17-26, 2017. https://repositorio-cientifico.essatla.pt/bitstream/20.500.12253/1311/1/Metodologia%20de%20Revis%c3%a3o%20Integrativa_RIE21_17-26.pdf

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, p. 43-51, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648405/>

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

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225611/>

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. 489-496, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332352/>

Recebido em 14 de junho de 2021

Retornado para ajustes em 30 de julho de 2021

Recebido com ajustes em 20 de setembro de 2021

Aceito em 30 de outubro de 2021