

HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES – ESTUDO DE TRÊS CASOS CLÍNICO-CIRÚRGICOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE LUTERNA DO BRASIL (HV-ULBRA) NO ANO DE 2008

Autores: LAWALL, T.¹; WITZ, M. I.²; BAJA, K. G. ²; PINTO, V. M. ²

RESUMO

O hemangiossarcoma é um tumor mesenquimal, é o segundo tipo histológico de tumor mais comum em cães. Trata-se de uma neoplasia com origem nas células endoteliais dos vasos, portanto, pode ocorrer em qualquer tecido vascularizado em qualquer localização anatômica, destacando-se pele, baço e fígado. Para o diagnóstico o uso de exames de imagem como radiografia (RX) torácica e ultrassom (US) abdominal são de singular importância, mas não substituem a histopatologia, através do exame de biópsia. Para o tratamento, a ressecção cirúrgica e a quimioterapia são as modalidades mais comumente empregadas em nosso meio, mas variam quanto à eficiência de acordo com o grau de invasão e extensão da neoplasia no momento do diagnóstico. Este trabalho descreve os procedimentos e a terapêutica adotada em três caninos com hemangiossarcoma acompanhados na rotina clínica do HV-ULBRA.

Palavras-chave: sarcoma, hemangiossarcoma, quimioterapia, cão.

INTRODUÇÃO

A incidência de sarcomas de tecidos moles e de hemangiossarcomas em animais de companhia é muito maior do que em seres humanos. São tumores responsáveis por uma porção significativa de morbidade e mortalidade associadas à neoplasia em animais de companhia (PAGE e THRALL, 2004). De acordo com Graham e O'Keefe (2003), ocorre maior incidência em cães, sendo raro nos gatos e com idade média de prevalência 9 anos, ou seja: são mais comuns em animais idosos. No entanto, Hammer (2004) defende maior ocorrência em animais jovens. Podem ocorrer em qualquer localização anatômica, incluindo o abdômen. As massas podem ficar bastante grandes antes de qualquer sintomatologia clínica aparente. Os sinais clínicos são variados, incluindo colapso devido à ruptura e hemorragia tumorais (GRAHAM e O'KEEFE, 2003).

Quando superficiais, os hemangiossarcomas são massas localizadas na epiderme ou subcútis, com uma aparente predileção pela pele abdominal ventral. Podem ser classificados de acordo com a profundidade de invasão dentro das estruturas cutâneas. O estágio I inclui os tumores limitados à epiderme; os tumores no estágio II estão localizados na hipoderme, com ou sem envolvimento da epiderme; e os tumores no estágio III invadem a musculatura subjacente (PAGE e THRALL, 2004).

De forma semelhante, o hemangiossarcoma esplênico também pode ser classificado de acordo com a extensão da invasão. No estágio I apresenta-se

¹ Residente RI Clínica e Cirurgia Veterinária/ULBRA

² Professor do Curso de Medicina Veterinária/ULBRA

Endereço para correspondência: Hospital Veterinário-Ulbra. Av. Farroupilha, 8001, prédio 25, 92420-280, Canoas, RS-Brasil. E-mail: witzmi@gmail.com

confinado ao baço, no estágio II apresenta ruptura de baço com ou sem invasão de linfonodos, e o estágio III apresenta metástase nos linfonodos ou em outras regiões distantes como fígado ou intestino (PAGE e THRALL, 2004).

Imagens diagnósticas do tumor primário e das regiões metastáticas regionais ou distantes sempre devem preceder o planejamento terapêutico (PAGE e THRALL, 2004). O tratamento do hemangiossarcoma é feito através de modalidades como a cirurgia, quimioterapia (com agente único ou em combinação) e/ou radioterapia (HAMMER, 2004).

MATERIAIS E MÉTODOS

Com o objetivo de estabelecer a ocorrência, o diagnóstico e a terapêutica nos casos de hemangiossarcoma em cães no HV-ULBRA, foram analisados os registros dos animais com diagnóstico confirmado no Laboratório de histopatologia do HV-ULBRA no ano de 2008.

Posteriormente, as fichas clínicas destes animais foram revisadas e informações relativas à anamnese, exame clínico dos animais, exames complementares e terapêutica estipulada foram analisadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos pacientes acompanhados eram da espécie canina. Um deles era fêmea, 3 anos e 5 meses de idade, da raça Labrador Retriever; outro era macho, 10 anos, Rottweiler e o terceiro era fêmea, 8 anos, SRD. Todos tiveram confirmação diagnóstica de hemangiossarcoma através de exame histopatológico.

O hemangiossarcoma é um tumor mesenquimal, que se origina das células endoteliais dos vasos, portanto, pode se originar em qualquer tecido que contenha vasos sanguíneos (HAMMER, 2004). É bastante invasivo, de crescimento rápido e comum causador de metástases. Baço, coração, pele (GRAHAM e O'KEEFE, 2003) e fígado são locais comumente acometidos (PAGE e THRALL, 2004). Hammer (2004) ainda relata possibilidade de envolvimento renal.

A maior parte dos hemangiossarcomas parece ser de natureza espontânea e não possui etiologia identificada. Os animais são levados ao veterinário com a queixa de colapsos agudos e fraqueza. Esses sinais são resultado da ruptura do tumor e da hemorragia intrabdominal aguda (HAMMER, 2004). Durante a anamnese e exame clínico é importante questionar quanto à velocidade de desenvolvimento da massa, visto que neoplasias benignas são bem delineadas e de crescimento lento, enquanto que as malignas são frequentemente fixas, com crescimento rápido e com bordas mal-definidas. Porém a aparência pode ser enganosa, não podendo evitar ou substituir o exame de biópsia. Dentre os pacientes do presente relato, o canino Labrador Retriever buscou auxílio veterinário frente ao grande volume abdominal que foi percebido em um período de 30 dias. O canino Rottweiler apresentava apatia e relutava-se em se movimentar e o canino SRD apresentava nódulos de coloração vermelha em diversas regiões do corpo.

Graham e O'Keefe (2003) indicam a realização cuidadosa do exame clínico, pois pode evidenciar metástases durante exame dos linfonodos regionais, que devem ser observados quanto ao tamanho e mobilidade. Durante o exame clínico dos pacientes observou-se taquipnéia e dilatação abdominal, inicialmente caracterizada como ascite, no canino Labrador. No canino SRD os nódulos foram

localizados na região das mamas da cadeia esquerda (M4), na face medial do membro posterior direito, na axila do membro anterior esquerdo e próximo à vulva.

De acordo com Graham e O'Keefe (2003), a ocorrência de dispnéia, conforme observado no paciente Labrador Retriever, pode indicar envolvimento sistêmico, assim como a hepatomegalia, esplenomegalia ou aumento dos sons respiratórios. Os linfonodos não estavam alterados em nenhum dos pacientes.

Todos os animais foram submetidos a exames de imagem, RX e US, conforme indicação Page e Thrall (2004) e Graham e O'Keefe (2003). Nenhum deles apresentou imagem sugestiva de metástase ao RX torácico. O exame de US do canino Labrador Retriever evidenciou presença de uma estrutura com características compatíveis à massa tumoral, de origem não identificada. O US realizado no canino Rottweiler revelou presença de uma estrutura na borda caudal e dorsal do baço. Ainda através do US, no paciente SRD, foi observada uma imagem focal esplênica suspeita de neoplasia.

Os autores defendem a realização de exames de imagem para diagnóstico porque os consideram importantes para determinar a extensão da neoplasia e identificar possíveis metástases. Page e Thrall (2004) destacam ainda a necessidade de prevenção, diagnóstico precoce e intervenção rigorosa (curativa ou paliativa) para adequado tratamento do hemangiossarcoma. No que se refere à prevenção, os autores relatam a realização anual de RX e US do abdômen de animais senis.

A tomografia computadorizada (TC) ou a imagem por ressonância magnética (RM) estabelecem, de forma mais satisfatória, as margens tissulares normais para ressecção cirúrgica completa. Esse fato é particularmente útil quando o tumor é clinicamente invasivo e potencialmente difícil de ressecar sem que haja lesão tecidual normal (PAGE e THRALL, 2004). Conforme pode ser acompanhado em todos os casos deste relato, o exame de US é útil nos casos de massa abdominal frente possibilidade de determinar a consistência e extensão da mesma (GRAHAM e O'KEEFE, 2003), além da observação da proximidade do tumor com grandes vasos ou cavitação (PAGE e THRALL, 2004).

Os pacientes deste relato foram submetidos a exames de sangue para avaliação pré-operatória. O canino Labrador Retriever ainda demonstrou hipoalbuminemia (1,9 g/dL) e precisou realizar transfusão sangüínea pré-operatória, pois apresentava hematócrito 22%. O canino Rottweiler apresentou azotemia (creatinina: 2,2 mg/dL e uréia: 107,9 mg/dL). A avaliação hematológica de todos os pacientes evidenciou leucocitose (30700/ μ l, 30600/ μ l e 18800/ μ l respectivamente). A leucocitose é citada por Graham e O'Keefe (2003) como uma das possíveis alterações no paciente com hemangiossarcoma. Trombocitopenia (que pode estar relacionada a CID), hipoglicemia e elevação das enzimas ALT, FA e GGT também podem ser observadas, porém não ocorreram nesses pacientes.

Hammer (2004) relata que os vasos neoplásicos tortuosos e a malha de fibrina que ocorrem nesses tumores podem causar a fragmentação dos eritrócitos. A hemólise microangiopática é caracterizada por eritrócitos fragmentados e geralmente resulta em uma anemia regenerativa. A presença de neutrófilos imaturos e eritrócitos nucleados no sangue periférico é frequentemente observado e também pode estar presente nos pacientes com anemia hemolítica imunomediada. Decorrem devido à hemorragia ou necrose do tumor, hemólise intravascular ou inflamação associada à neoplasia. A ocorrência de acantócitos e esquistócitos também está associada ao hemangiossarcoma (HAMMER, 2004).

No que se refere à terapia, ela pode ser curativa ou paliativa. A curativa é usada quando a probabilidade do controle tumoral a longo prazo é suficientemente alta para justificar o risco e os gastos a ela associada. A paliativa deve ser considerada quando um tumor claramente atravessa o estágio em que o controle local a longo prazo é provável. O tratamento paliativo é indicado para aliviar os sinais clínicos independentemente do prolongamento do tempo de vida. Ele consiste no uso de fármacos analgésicos, cirurgia, quimioterapia e irradiação (GRAHAM e O'KEEFE, 2003).

O objetivo do tratamento consiste em remover o tumor primário em sua totalidade, quando for possível, e tratar a doença microscópica e a metástase. Em casos de tumores benignos e alguns malignos, a ressecção cirúrgica pode ser curativa. Dois pacientes foram submetidos à laparotomia exploratória, e o terceiro, o canino SRD, a exsérese de tumor externo. No caso do canino Labrador Retriever, o animal foi submetido ao procedimento exploratório para avaliação da extensão da massa tumoral abdominal e remoção da mesma, buscando proporcionar efeito curativo. O tumor abdominal envolvia um lobo hepático, a curvatura maior do estômago e encontrava-se encarcerado no mesentério. Media aproximadamente 25 cm de diâmetro e não apresentava envolvimento esplênico.

Com intuito paliativo, conforme especificado por Graham e O'Keefe (2003), o canino Rottweiler sofreu esplenectomia devido à presença de diversos nódulos, conforme sugerido durante o exame US, estando alguns já rompidos. A ocorrência de ruptura esplênica está associada a uma consequência negativa quando comprado com caninos sem ruptura. A terapia de suporte para caninos que sofrem esplenectomia devido ao hemangiossarcoma pode ser significativa, sendo que a monitorização pós-cirúrgica intensiva deve ser mantida por pelo menos 3 a 5 dias, no intuito de controlar hemorragia potencial ou arritmias cardíacas (GRAHAM e O'KEEFE, 2003), alterações que não foram acompanhadas no paciente.

No caso do canino SRD, o objetivo cirúrgico era a realização da excisão de apenas alguns nódulos (mama e MPD) para exame histopatológico. Nesse caso o procedimento não foi curativo, serviu para a confirmação diagnóstica para posterior decisão terapêutica. A remoção cirúrgica desses nódulos foi feita conforme indicação de Graham e O'Keefe (2003), que sugerem margem de segurança de 3 cm em todos os planos nos casos de sarcomas de tecidos moles. Ressaltam que o ideal é remover o tumor intacto para evitar uma sementeira de tecidos normais com células malignas. Os linfonodos deste paciente não foram removidos, pois conforme indicação dos autores, a remoção deve ser realizada apenas quando os mesmos estão demonstrando envolvimento tumoral. Animais com tumores malignos ou não-ressecionáveis se faz tentativas de prolongar o tempo de sobrevivência enquanto se providencia uma qualidade de vida.

No caso das neoplasias cutâneas no estágio I, o tratamento por excisão completa é considerado curativo, enquanto a terapia adjuvante com protocolos baseados na doxorrubicina no pós-operatório é recomendada para os tumores nos estágios II e III. O paciente SRD não teve seu hemangiossarcoma classificado em estágio ou grau, mesmo assim foi indicado realização de quimioterapia com doxorrubicina.

Naqueles pacientes que tiveram seu hemangiossarcoma reduzido cirurgicamente ao estágio zero da doença, aquele no qual não há mais tumor macroscopicamente visível após a cirurgia, como o paciente Labrador Retriever, o uso de quimioterapia adjuvante pode ser útil, por isso foi sugerida. Dentre os fármacos quimioterápicos, a doxorrubicina é considerada o agente mais ativo no

tratamento de hemangiossarcomas. Pode ser usada como agente único ou em combinação com outros fármacos (HAMMER, 2004).

A quimioterapia de combinação é sempre vantajosa porque cada quimioterápico destrói uma fração constante das células tumorais, independente do número total de células, sendo que a fração exterminada por um medicamento é independente da fração exterminada por outro (ROSENTHAL, 1997). Além da potencialização de destruição das células cancerosas, ocorre redução na possibilidade de resistência e de intoxicação (GILSON e PAGE, 2003). A escolha de drogas para a combinação de protocolos deve seguir três linhas de orientação: cada uma das drogas deve ser ativa quando usada sozinha contra o tumor e os mecanismos de ação e os níveis de toxicidade dose-limitante devem ser diferentes (HENRY, 2004).

A doxorrubicina como agente único é usada na dose de 30 mg/m² IV a cada 3 semanas, totalizando 5 aplicações, ou em combinação com outros agentes. Dentre os protocolos, Hammer (2004) sugere a combinação de doxorrubicina no dia 1, na dose anteriormente citada, e de ciclofosfamida 50-75 mg/m² VO nos dias 3 e 6. Esse protocolo deve ser repetido a cada 3 semanas e finaliza no total de 4 ou 5 ciclos. Uma terceira combinação envolve a administração de doxorrubicina 30 mg/m² IV e ciclofosfamida 100 mg/m² IV no dia 1 e vincristina na dose de 0,7 mg/m² IV nos dias 8 e 15. O protocolo deve ser repetido no dia 22 de tratamento e é recomendado de 4 a 5 ciclos.

A sobrevida estimada para pacientes que são submetidos à primeira ou terceira opção de protocolo quimioterápico é de 172 dias. Sendo que para o segundo protocolo é de 202 dias (HAMMER, 2004). Graham e O'keefe (2003) ainda relatam a mioxantrona, dacarbazina e carboplatina para o tratamento da neoplasia, porém acreditam que aqueles protocolos de combinação que envolvem a doxorrubicina são mais efetivos.

A sobrevida média de caninos com tumores cutâneos no estágio II ou III é de 225 a 275 dias após a cirurgia isoladamente, sendo que a maioria dos caninos vêm a óbito da recidiva ou da metástase, o que ainda não foi possível acompanhar nos casos relatados. A radioterapia para tumores cutâneos localizados e que se apresentam em estágio II e III também pode ser considerada. O tempo médio de sobrevida para todos os caninos com hemangiossarcomas esplênicos e que passaram por cirurgia é de aproximadamente 3 meses, porém o canino Rottweiler veio a óbito ao término do procedimento cirúrgico. Os demais animais permanecem com a indicação de realizar quimioterapia com doxorrubicina frente ao fato de que essa terapia adjuvante estende o tempo médio de sobrevida (GRAHAM e O'KEEFE, 2003).

Dentre os possíveis efeitos tóxicos da quimioterapia estão a mielossupressão, gastroenterocolite, cardiotoxicidade, cistite hemorrágica e alterações dermatológicas. Os efeitos tóxicos gastrointestinais podem ser evitados com o uso de subsalicilato de bismuto. Esse agente pode melhorar a enterocolite associada aos efeitos tóxicos da doxorrubicina e a dose indicada é de 1 cápsula/9kg VO BID por 1 semana após a administração do quimioterápico. Na ocorrência de vômito o uso de metoclopramida ou proclorperazina fica indicado (HAMMER, 2004).

O hemangiossarcoma é o tumor mesenquimal que mais comumente metastisa para o sistema nervoso central. Apenas metade dos cães apresenta sinais clínicos referentes a essa localização. As lesões estão geralmente no cérebro, predominantemente na substância cinzenta. Mais de 90% dos cães com metástases para o sistema nervoso central apresentam envolvimento pulmonar concomitante

(HAMMER, 2004). É por isso que após início do tratamento, cada animal deve ser examinado rotineiramente em intervalos mensais durante 3 meses, seguindo com exames bimestrais por mais 6 meses e, finalmente, avaliações a cada 3 meses em diante. Em cada avaliação deve se avaliar a mensuração do tumor, realizar US abdominal e RX torácico (PAGE e THRALL, 2004).

A recidiva é caracterizada pelo aumento progressivo da massa, geralmente em um período de 2 a 4 semanas, no local primário ou no linfonodo regional. Massas suspeitas devem ser submetidas à biópsia para confirmar a recidiva. As decisões terapêuticas apropriadas podem ser tomadas após a comprovação da recidiva, com base na saúde do animal (PAGE e THRALL, 2004).

CONCLUSÃO

O hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna que acomete principalmente cães na idade adulta. A identificação precoce do tumor e o rápido estabelecimento da terapêutica a ser empregada são importantes para evitar seu desenvolvimento e possíveis metástases.

O tratamento com modalidades combinadas tem sido eficiente quando comparado ao uso de uma única opção terapêutica. Dentre os quimioterápicos, a doxorrubicina tem se mostrado o agente mais efetivo para o controle de hemangiossarcoma, em protocolo único ou combinado.

Mesmo após tratamento estabelecido, é importante o acompanhamento do paciente através de exames de imagem para identificar ocorrência de recidivas ou metástases, que devem ser avaliadas junto às condições de vida do animal para posterior escolha da terapia adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GILSON, S. D.; PAGE, R. L. Princípios de Oncologia. In: BICHARD, S. J. e SHERDING, R. G. **Manual Saunders - Clínica de Pequenos Animais**. 2ed. São Paulo: Roca, 2003.

GRAHAM, J.C.; O' KEEFE, D.A. Sarcomas de Tecido Mble e Mastocitomas. In.: SHERDING, R.G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 2ed. São Paulo: Roca, 2003.

HAMMER, A. Hemangiossarcoma. In.: ROSENTHAL, R.C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

HENRY, C. Agentes Quimioterápicos. In: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

PAGE, R.L.; THRALL, D.L. Sarcomas de Tecidos Moles e Hemangiossarcomas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do cão e do gato**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.1.

ROSENTHAL, R. C. Quimioterapia. In: ETTINGER, S. J. e FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4ed. São Paulo: Manole, 1997. v.1.