

TERAPIA MULTIMODAL NO TRATAMENTO DE HEMANGIOSSARCOMA CUTÂNEO CANINO

(Multimodal therapy in the treatment of cutaneous canine hemangiosarcoma)

Felipe Noleto de PAIVA*; Lucinéia Costa OLIVEIRA; Bruno Santos FERRARI;
Lizandra de Fátima Brandão TORQUATO; Dayane Caicó Collares
ARAÚJO; Thiago Souza COSTA; Julio Israel FERNANDES

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rodovia BR 465, Km 07, s/n, Seropédica, RJ,
CEP: 23.890-000; ²Médico Veterinário autônomo. *E-mail: n-paiva@hotmail.com

RESUMO

O hemangiossarcoma é uma neoplasia mesenquimal maligna de origem endotelial. Quando manifestada em região cutânea, os sinais clínicos estão ligados a variações hemostáticas, como petéquias e hemorragias. O diagnóstico definitivo é obtido por exame histopatológico. A conduta cirúrgica é a terapia de escolha, podendo ser necessária a realização de técnicas reconstrutivas a depender da localização da neoplasia. A quimioterapia adjuvante, metronômica ou convencional, pode ser empregada. Um canino, fêmea, sem raça definida, de oito anos de idade, atendido com um nódulo cutâneo em região ventro abdominal. O animal foi submetido a protocolo quimioterápico metronômico, devido à extensão do tumor que impedia a exérese cirúrgica em um primeiro momento. O tratamento levou à citorredução, viabilizando a exérese tumoral, desconsiderando as margens de segurança, em caráter paliativo. Após a cirurgia o protocolo quimioterápico foi retomado e mantido nos dois meses seguintes. O animal permaneceu livre da doença nos seis meses seguintes, realizando revisões periódicas. O presente trabalho relata a abordagem multimodal aplicada em um caso de hemangiossarcoma cutâneo, atingindo qualidade de vida e sobrevida satisfatórias.

Palavras-chave: Antineoplásico, reconstrutiva, exérese, neoplasia, oncologia.

ABSTRACT

Hemangiosarcoma is a malignant mesenchymal neoplasm of endothelial origin. When manifested in the cutaneous region, clinical signs are linked to hemostatic variations, such as petechiae and hemorrhages. The definitive diagnosis is obtained by histopathological examination. Surgical management is the therapy of choice, and reconstructive techniques may be necessary depending on the location of the neoplasia. Adjuvant chemotherapy, either metronomic or conventional, can be used. An eight-year-old female, mixed-breed canine was treated with a cutaneous nodule in the abdominal ventral region. The animal was submitted to a metronomic chemotherapy protocol, due to the extension of the tumor that prevented surgical excision at first. The treatment led to cytoreduction, making the tumor excision feasible, disregarding the safety margins, in a palliative character. After surgery, the chemotherapy protocol was resumed and maintained for the next two months. The animal remained free of the disease for the following six months, undergoing periodic reviews. The present work reports the multimodal approach applied in a case of cutaneous hemangiosarcoma, achieving satisfactory quality of life and survival.

Key Words: Antineoplastic, reconstructive, excision, neoplasia, oncology.

INTRODUÇÃO

O hemangiossarcoma é definido como uma neoplasia mesenquimal altamente agressiva e maligna com sua origem no endotélio vascular, e podendo assim, afetar qualquer órgão vascularizado (GUBERMAN *et al.*, 2015). Esta neoplasia apresenta capilares frágeis e pode levar a rupturas que ocasionam hemorragias (FERNANDES e NARDI, 2016). O baço é o sítio mais prevalente, porém pode acometer também fígado, pulmões, coração e rins. As metástases ocorrem por via hematogena ou por implantação transabdominal (DOUGLAS, 2013). O hemangiossarcoma pode se manifestar na região cutânea de forma primária, principalmente em locais de pouca pelagem e de baixa pigmentação, sobretudo na região abdominal ventral (CAMBOIM *et al.*, 2017).

O cão é o animal mais acometido quando comparado com outras espécies domésticas, e sua faixa etária tem prevalência entre 8 a 13 anos de idade. As raças mais predispostas são Pastor Alemão, Golden Retriever, Labrador, Boxer, Poodle e Husky Siberiano, porém em acometimento cutâneo Pit Bull e Bull Terriers tem maior acometimento (FERRAZ *et al.*, 2008; FERNANDES e NARDI, 2016). O acometimento em cães machos foi reportado com mais frequência do que em fêmeas (SMITH, 2003).

Em hemangiossarcomas cutâneos nódulos firmes a macios elevados e flutuantes, de coloração hemorrágica, são as apresentações mais comuns. O tamanho das lesões irá depender do tempo entre o diagnóstico e tratamento, podendo atingir 6,5 cm³ em estágios mais avançados. Esta neoplasia em sua forma cutânea pode ser destacada em sua apresentação subcutânea e dérmica, ambas com capacidade de causar hiperqueratose e acantose (FERNANDES e NARDI, 2016).

Além dos sinais clínicos destacados, a avaliação do histórico, anamnese e características do animal, são necessárias na suspeita diagnóstica da doença. Exames de imagem, como a ultrassonografia, ecocardiograma e radiografia, podem determinar massas primárias ou metastáticas (YAMAMOTO *et al.*, 2013). A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é um exame de triagem para determinar um processo neoplásico, e pode diagnosticar algumas neoplasias bem diferenciadas, porém em hemangiossarcomas a presença de elevado conteúdo sanguinolento pode dificultar a avaliação. O exame histopatológico fornece o diagnóstico definitivo (FILGUEIRA *et al.*, 2012; FERNANDES e NARDI, 2016).

A escolha da modalidade terapêutica deve levar em consideração o estágio da neoplasia, que variam de I a III. Em estágios mais elevados o prognóstico se torna pior, portanto, com uma menor expectativa de vida. O tratamento baseia-se comumente na cirurgia, podendo aliar-se a técnicas de reconstrução, buscando exérese total da massa, preconizando margens cirúrgicas de 2 a 3cm, para obter margens livres. Em razão do grau de malignidade pode ser necessária a quimioterapia adjuvante, metronômica ou protocolos convencionais (MEDEIROS e CORDOVANI, 2006; CHAN *et al.*, 2016). Inibidores de COX-2 minimizam os processos inflamatórios induzidos por processos neoplásicos, e, portanto, pode ser utilizado em associação às outras modalidades terapêuticas (GROOT *et al.*, 2007).

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Foi atendido Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), um canino, fêmea, sem raça definida (SRD), com 8 anos de idade, castrado. Foi observado nódulo cutâneo próximo à mama inguinal esquerda, de aspecto móvel, regular, firme, não ulcerado e hiperêmico, medindo aproximadamente 7,0 cm x 7,0 cm x 4,0 cm com evolução de dois meses, com crescimento progressivo e rápido (Fig. 01-A). A tutora relata ainda episódios esporádicos de tosse. O animal encontrava-se em normodipisia, normofagia, normoquesia, normoúria e protocolo de vacinação desatualizado.



Figura 01: Animal portador de hemangiossarcoma.

Obs.: A = Nódulo em região inguinal esquerda medindo 7,0cm x 7,0cm x 4,0cm durante atendimento inicial. B = O mesmo nódulo, dois meses após o atendimento inicial, com alterações superficiais hemorrágicas (seta) medindo 18,0cm x 17,0cm x 10,0cm.

No exame físico foi observado: tempo de preenchimento capilar (TPC) menor que dois segundos, mucosas coradas e hidratadas; ausculta pulmonar com campos limpos e frequência respiratória de 40 movimentos por minuto; ausculta cardíaca em ritmo sinusal com frequência de 130 batimentos por minuto, pulso forte e rítmico. Em linfonodos não foram encontradas alterações de tamanho ou consistência.

Ainda durante o atendimento foi coletado material biológico por citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), evidenciando uma amostra com elevado conteúdo sanguíneo e presença de células de morfologia sugestiva de origem mesenquimal. Tais achados, somados aos aspectos clínicos e epidemiológicos, foram sugestivos para o diagnóstico de hemangiossarcoma.

Com a indicação de exérese tumoral o animal foi direcionado a exames radiográfico de tórax e ultrassonográfico de abdômen com objetivo de pesquisa metastática e estadiamento, além de ecodopplercardiograma diante da suspeita clínica. Nenhuma anormalidade digna de nota foi encontrada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O paciente retornou ao HV da UFRRJ, no setor de clínica cirúrgica, dois meses após o atendimento inicial. Foi realizado um novo exame físico e o tumor apresentava-se ulcerado e de dimensões aumentadas, medindo 18,0cm x 17,0cm x 10,0cm, além de apresentar áreas de equimoses superficiais (Fig. 01-B). Devido ao aumento significativo que impossibilitava a excisão completa e síntese da ferida cirúrgica, o procedimento foi suspenso.

O animal retornou ao serviço de oncologia e foi instituído protocolo de quimioterapia metronômica adjuvante. Foi utilizado ciclofosfamida na dose de 15mg/m², a cada 24 horas, e piroxicam na dose de 0,3 mg/kg, a cada 24 horas, com retornos periódicos para reavaliação. Após 3 meses de protocolo foi observado uma citorredução, com novas dimensões tumorais de 15,0cm x 15,0cm x 8,0cm (Fig. 02). O animal foi novamente encaminhado para o setor de clínica cirúrgica, preconizando a remoção da massa sem obtenção de margens cirúrgicas.



Figura 02: Retorno ao setor de clínica cirúrgica após citorredução do tumor para dimensões de 15,0cm x 15,0cm x 8,0cm.

Como protocolo anestésico foi utilizada medicação pré-anestésica com morfina, na dose de 0,4mg/kg, por via intramuscular (IM); para indução foi utilizado propofol na dose de 3mg/kg e cetamina na dose 0,5mg/kg, ambos pela via intravenosa (IV). Para manutenção foi utilizado anestesia inalatória com isoflurano e como analgesia foi utilizada infusão contínua de solução de lidocaína e cetamina na taxa de 5mL/kg/h e infusão contínua de fentanil na taxa de 10 a 15ug/kg/h, ambos pela via IV.

Para o protocolo cirúrgico proposto, foi realizado planejamento para exérese tumoral, associado ao retalho subdérmico de prega inguinal esquerda. Após antisepsia foi realizado incisão ao redor do nódulo não objetivando margem, uma vez que uma extensa incisão poderia impossibilitar o fechamento correto livre de tensões. Após a exérese tumoral, o retalho foi criado para cobrir parte do defeito. Após ser rotacionado, o retalho passou por aproximação com pontos isolados, ancorados em musculatura. Foi utilizado padrão de sutura de colchoeiro com fio de sutura ácido poliglicólico 3-0 em tecido subcutâneo, e padrão de

sutura simples interrompido com fio de sutura náilon 3-0 para dermorráfia. Mesmo procedimento foi utilizado para aproximação de pele em região doadora do enxerto subdérmico (Fig. 03). O material removido foi enviado para análise histopatológica.

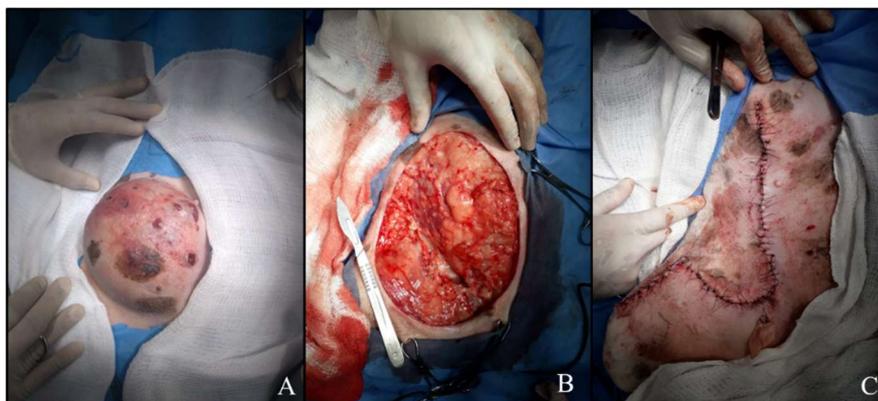


Figura 03: Procedimento cirúrgico da preparação a síntese da ferida.

Obs.: (A) Preparo do campo cirúrgico para exérese tumoral; (B) Defeito cirúrgico proveniente da exérese tumoral; (C) Finalização da síntese cirúrgica com realização de cirurgia reconstrutiva com retalho subdérmico de prega inguinal esquerda para encerramento de ferida.

Em avaliação macroscópica da peça cirúrgica foi observado nódulo medindo 15x15x8cm recoberto por pele, com superfície interna marrom escura. Ao corte era multilobulado, preenchido com áreas negras, macio a friável. Na microscopia detectou-se acentuada proliferação de células mesenquimais de origem endotelial, com três figuras de mitose contabilizadas em 10 campos em objetiva microscópica de 40x. As células apresentavam limite citoplasmático indistinto, com citoplasma moderado e eosinofílico, núcleo poliédrico e cromatina grande. O diagnóstico foi de hemangiossarcoma bem diferenciado com margens laterais e profundas comprometidas.

Posterior à remoção de pontos, foi retomada a quimioterapia metronômica adjuvante utilizando a dose anterior, com o animal permanecendo em tratamento pelos dois meses seguintes, atingindo sobrevida de seis meses até o presente momento. Atualmente o paciente participa de revisões periódicas e está livre da doença há seis meses.

A apresentação cutânea em sua maioria, cerca de 60% dos casos, representa focos metastáticos de neoplasias localizadas em órgãos internos (FERNANDES e NARDI, 2016). Nessa forma, ocorre principalmente em áreas com pouca pelagem e pouca pigmentação (DOUGLAS, 2013). No presente relato, a neoplasia se manifestou em região cutânea ventro-abdominal do paciente, como acometimento primário, não sendo observadas lesões em outros órgãos, conforme observado em exames de imagem.

A manifestação do hemangiossarcoma tem predomínio na idade adulta, entre os 8 e 13 anos de idade. Mais frequente em caninos, a doença é mais reportada em cães machos (FERNANDES e NARDI, 2016). O estudo relata um paciente da espécie canina na faixa etária sugerida pela literatura, porém tratando-se de uma fêmea.

Os sinais clínicos da neoplasia variam de acordo com o órgão acometido, podendo não haver alterações sistêmicas (SCHULTHEISS, 2004), como no caso descrito. Os aspectos

macroscópicos da neoplasia enquadram-se aos reportados por Douglas (2013) que descreve nodulação cutânea desde aparência hiperêmica ou hemorrágica, regular, firme podendo ter ulcerações desencadeando alterações hemostáticas.

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) tem boa eficiência na percepção na distinção de processos neoplásicos de não neoplásicos, porém hemangiossarcomas podem tornar a amostra citológica de difícil leitura devido sua característica hemorrágica (FEICHTER *et al.*, 1997; BRAZ *et al.*, 2016). A análise clínica do animal e a característica microscópica percebida pela CAAF no relato, constatando processo neoplásico sugestivo de hemangiossarcoma, tornou viável a elaboração de um protocolo terapêutico.

O exame histopatológico geralmente define o diagnóstico, e permite a observação da arquitetura tecidual; a graduação da neoplasia, além da análise das margens (BRAZ *et al.* 2016). A descrição histopatológica do caso corroborou com o encontrado na literatura para confirmação do hemangiossarcoma.

Exames de imagem, na busca por metástases ou identificação do local primário, são essenciais para a abordagem cirúrgica e estadiamento (DOUGLAS, 2013). As radiografias torácicas têm papel fundamental na análise de nódulos pulmonares e cardíacos, assim como estudo ultrassonográfico em órgãos e linfonodos abdominais (SOAVE *et al.*, 2008). O acometimento em região de átrio direito é comum quando avaliado o comportamento do tumor, portanto a análise ecodopplercardiográfica é fundamental para a identificação ou não da massa (VITAL, 2014; FERNANDES e NARDI, 2016). Porém, não foi encontrado nenhuma anormalidade nesses exames no presente caso.

A quimioterapia pré operatória pode causar a regressão tumoral e permitir a exérese de nódulos de dimensões elevadas, porém a margem cirúrgica não é afetada mesmo após a regressão tumoral, uma vez que células neoplásicas ainda podem estar presentes no tecido. A quimioterapia metronômica pode ser uma opção por representar um tratamento de baixo custo e de fácil administração (RODASKY e NARDI, 2008). No caso exposto, optou-se pela quimioterapia metronômica frente à convencional, após uma avaliação não somente as condições do animal, mas também do seu quadro geral e a indisponibilidade do tutor em comparecer as sessões semanais. Posteriormente, foi observado resultado eficaz com esse tratamento, obtendo-se uma redução de aproximadamente 40% do volume tumoral. A excisão cirúrgica para os hemangiossarcomas cutâneos deve preconizar margens laterais de 2 a 3cm, e profundidade buscando a retirada da fáscia muscular adjacente (FERNANDES e NARDI, 2016). Devido ao tamanho considerável do tumor, mesmo após citorredução, a neoplasia foi retirada com fins paliativos, sem a obtenção de margens livres. Nestes casos, a cirurgia paliativa, é direcionada ao bem estar do animal (DOUGLAS, 2014).

O tipo de retalho subdérmico de prega inguinal auxilia na diminuição de tensão e fechamento completo na síntese cirúrgica. Podem encerrar defeitos em região inguinal e próximo aos membros pélvicos (HUNT *et al.*, 2001). No caso descrito, tal técnica foi utilizada em região ventro abdominal em porção inguinal, utilizando retalho doador provindo de prega inguinal esquerda.

O prognóstico deve levar em consideração fatores patológicos do paciente, como dimensões do nódulo, além do comportamento da neoplasia diante de análises do tecido tumoral, como visto em exame histopatológico (MARTINS *et al.*, 2013; FERNANDES e NARDI, 2016). Hemangiossarcomas cutâneos primários tem melhor prognóstico, quando

comparado aos viscerais (DOUGLAS, 2013). O hemangiossarcoma foi classificado como bem diferenciado na histopatologia, porém não foram obtidas margens livres da doença, sendo considerado de prognóstico reservado. Apesar disso, em revisões periódicas com exames laboratoriais e imaginológicos o paciente permaneceu livre do problema, comprovando a eficácia da terapia utilizada.

CONCLUSÕES

A utilização de protocolo metronômico proporcionou a citorredução da massa possibilitando a exérese cirúrgica, mesmo no caso de um tumor extenso. A terapia multimodal foi capaz de garantir qualidade de vida e sobrevida satisfatórios, mesmo com as técnicas empregadas em caráter paliativo.

REFERÊNCIAS

- BRAZ, P.H.; BRUM, K.B.; SOUZA, A.I.; ABDO, M.A.G.S. Comparação entre a citopatologia por biopsia com agulha fina e a histopatologia no diagnóstico das neoplasias cutâneas e subcutâneas de cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.36, n.3, p.197-203, 2016.
- CAMBOIM, A.S.; BENVENUTTI, M.E.M.; OLIVEIRA, E.L.; VAZ, A.F.M.; 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.
- CHAN, C.M.; ZWAHLEN, C.H.; LORIMIER, L.P.; YEOMANS, S.M.; HOFFMANN, K.L.; MOORE, A.S. Primary nodal hemangiossarcoma in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.249 n.9, p.1053–1060, 2016.
- DOUGLAS, H.T. Hemangiossarcoma. In: WITHROW, S.J.; PAGE, R.; VAIL, D.M. *Small animal clinical oncology*. St. Louis: 5th ed., Elsevier Health Sciences, p.679-688, 2013.
- FEICHTER, G.E.; HABERTHUR, F.; GOBAT, S.; DALQUEN, P. Breast cytology statistical nalysis and cytohistologic correlations. *Acta Cytológica*, v.41, n.2, p.327-332, 1997.
- FERNANDES, S.C.; NARDI, A.B. Hemangiossarcomas. In: DALECK, C.R.; NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. Rio de Janeiro: 2^a ed., Rocca, p.431-445, 2016.
- FERRAZ, J.R.S.; ROZA, M.R.; CAETANO JÚNIOR, J.; COSTA, A.C. Hemangiossarcoma canino: revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal*, v.1, n.1, p.35-48, 2008.
- FILGUEIRA, K.D.; REIS, P.F.C.C.; BATISTA, J.S.; PAULA, V.V. Hemangiossarcoma cutâneo com metástase no sistema nervoso central de um canino. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.40, n.1, p.1-7, 2012.
- GROOT, D.J.A.; VRIES, E.G.E.; GROEN, H.J.M.; JONG, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v.61, p.52-69. 2007.

GUBERMAN, Ú.C.; MERLINI, N.B.; PERCHES, C.S.; FONZAR, J.F.; SERENO, M.G.; MAMPRIM, M.J.; BRANDÃO, C.V.S. Hemangiossarcoma corneal em cão. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.67, n.2, p. 343-346, 2015.

HUNT, G.B.; TISDALL, P.L.C.; LIPTAK, J.M; BECK, J.A.; SWINNEY, G.R.; MALIK, R. Skin-fold advancement flaps for closing large proximal limb and trunk defects in dogs and cats. Veterinary Surgery, v.30, p.440-448, 2001.

MARTINS, B.D.C.; TORRES, B.B.J.; RODRIGUEZ, A.A.M.; GAMBA, C.O.; CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; MELO, E.G. Clinical and pathological aspects of multicentric hemangiossarcoma in a Pinscher dog. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.65, n.2, p.322-328, 2013.

MEDEIROS JÚNIOR, L.C; CORDOVANI, P. Diagnóstico por imagem na pesquisa de metástases de neoplasias mamárias. Revista Nosso Clínico, v.9, n.5, p.20-28, 2006.

RODASKY, S.; NARDI, A.B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. 3ª ed. São Paulo: MedVet Livros, 2008. 24p.

SCHULTHEISS, P.C.A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiossarcoma and hemangiomas in domestic animals. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.16, n.6, 522-526, 2004

SMITH, A.N. Hemangiossarcoma in dogs and cats. Veterinary Clinics Small Animal v.33, n.1, p.533-552, 2003.

SOAVE, T.; SOUSA, D.P.; MORENO, K.; BELONI, S.N.E.; GONZÁLES, J.R.M.; GROTTI, C.C.B.; REIS, A.C.F. A importância do exame radiográfico torácico na abordagem de animais portadores de neoplasias. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v.29, n.2, p399-406, 2008.

VITAL, A.F. Distúrbios hemostáticos em cães com neoplasia: revisão de literatura. Medicina Veterinária, v.8, n.1, p.12-19, 2014.

YAMAMOTO, S.; HOSHI, K.; HIRAKAWA, A.; CHIMURA, S.; KOBAYASHI, M; MACHIDA, N. Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiossarcoma in dogs: a review of 51 cases. Journal of Veterinary Medical Science, v.75, n.11, p.1433-1441, 2013.