

Hemangiossarcoma canino: revisão de literatura

Canine hemangiossarcoma: literature review

Hemangiossarcoma en el perro: revisión de literatura

José Ricardo de Souza Ferraz¹; Marcello Rodrigues da Roza²; Jorge Caetano Júnior³ e Alessandra Castello da Costa⁴

Resumo

Com o aumento do tempo médio de vida dos animais, cresce também a incidência de doenças relacionadas à idade. Dentre elas, as neoplasias respondem por um elevado número de animais acometidos e, muitas vezes, levados à morte. O hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna de origem endotelial vascular, cujo principal sítio primário é o baço, e que ocorre com maior frequência nos cães em comparação com as demais espécies, acometendo, sobretudo, animais com idades entre oito e 13 anos e apresentando sinais, muitas vezes, inespecíficos. A realização desta revisão bibliográfica objetiva sistematizar o acesso às informações sobre o hemangiossarcoma canino, relacionar os órgãos e sistemas acometidos por esta neoplasia com os sinais clínicos mais frequentes, discutir as opções de diagnóstico e tratamento.

Palabras-chave: cães, baço, hemangiossarcoma

Resumen

Con el aumento del tiempo de la vida media de los animales, también crece la tendencia del apareamiento de algunas enfermedades. Entre estas enfermedades, las neoplasias son la causa de un grande número de los animales enfermos y, muchas veces, llevan a la muerte. Hemangiossarcoma es una neoplasia maligna de origen endotelial vascular, cuya localización primaria principal es en el bazo y que ocurre con más frecuencia en los perros. Afecta a animales con edades entre ocho y 13 años con presentación, muchas veces, de síntomas inespecíficos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es identificar los órganos y los sistemas afectados por esta neoplasia, relacionandolos con los síntomas

¹ Médico Veterinário autônomo. Pós-graduando em Clínica e cirurgia animal. ferrazjose@gmail.com

² Médico Veterinário. OdontoZoo. Doutorando em Ciência Animal - UFG.

³ MSc, Dr. Médico Veterinário, MAPA DF.

⁴ Médica veterinária, mestranda do Programa de Ciência Animal da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, bolsista do CNPq.

clínicos más frecuentes, discutir las opciones del diagnostico y, finalmente, las opciones para su tratamiento.

Palabras Clave: perros, bazo, hemangiosarcoma

Abstract

With the increase of animals' average life time it also grows the trend of related illnesses. Amongst these illnesses, neoplasia is at the top and, frequently, it has a poor prognosis even followed by death. Hemangiosarcoma is a malignant neoplasia of vascular endotelial origin. The most common primary localization is the spleen and dogs, between eight and 13 years old, are much more affected than any other species. The signalment is often unspecific which makes the diagnosis even harder. The objective of this literature review is to put together the most recent information regarding canine hemangiosarcoma as well as prevalence of affected organs, clinical signs, diagnosis and treatment options.

Key Words: dogs, hemangiosarcoma, spleen

Introdução

Os avanços ocorridos ao longo do tempo no campo da Medicina Veterinária contribuíram para o estabelecimento e consolidação de melhorias nas condições de nutrição, imunização, prevenção e tratamento de doenças dos animais de companhia, acompanhadas por maior interação entre proprietários e seus animais, especialmente os cães, permitindo-lhes ampliar sua expectativa de vida. Com estes fatores, surge também a necessidade de se dedicar maior atenção às afecções consideradas outrora raras devido à concentração

de sua prevalência em indivíduos de idade avançada.

As neoplasias se enquadram neste contexto e seu diagnóstico torna-se cada vez mais rotineiro na prática da clínica veterinária. Em uma série de 2.000 necropsias, 23% dos cães necropsiados, sem relacionar o dado à idade, tiveram morte ocasionada por câncer, enquanto 45% dos cães que viveram até dez anos de idade tiveram morte relacionada a neoplasias¹.

O hemangiossarcoma (HSA) é uma neoplasia maligna de origem endotelial vascular cujo principal sítio primário é o baço^{2,3}. Ocorre com maior freqüência nos cães em comparação com todas as demais espécies, fato que ressalta a importância de um estudo detalhado da doença neste grupo de animais. Acomete principalmente indivíduos com idade variando entre oito e treze anos¹. Seus sinais clínicos são inespecíficos e variam de acordo com a localização do tumor. A manifestação mais grave é a morte súbita decorrente de hemorragias severas na cavidade torácica ou abdominal provindas da ruptura do tumor².

A realização desta revisão bibliográfica objetiva sistematizar o acesso às informações sobre o hemangiossarcoma canino, mapear os órgãos e sistemas acometidos por esta neoplasia, relacionar os sinais clínicos mais freqüentes, discutir as opções de diagnóstico e tratamento disponíveis, a fim de facilitar o seu entendimento pelos médicos veterinários e a comunicação destes profissionais com os proprietários de cães acometidos.

Revisão de Literatura

O HSC, também conhecido como hemangioendelioma maligno ou angiossarcoma, é uma neoplasia originária do endotélio vascular^{2,3}. Há maior ocorrência de casos em raças de grande porte, sendo o Pastor Alemão significativamente a mais acometida^{2,4,5,6,7}. *Labrador Retriever*, *Golden Retriever* e *Italian Greyhound* também apresentam incidência alta para este tipo de neoplasia^{2,6,7}. Quando relacionada ao sexo, MacEwen (2001) e Schultheiss (2004) citaram haver incidência aparentemente maior em machos, enquanto Prymak (1985) não encontrou diferença significativa em sua pesquisa, embora tenha relatado maior incidência em fêmeas castradas quando comparadas com fêmeas intactas.

Os nódulos de HSC podem apresentar-se em tamanhos variados, coloração cinza pálida a vermelho escuro, forma nodular e mole. É comum serem encontradas áreas hemorrágicas e de necrose. Caracterizam-se também, por serem pouco circunscritos, não encapsulados, e freqüentemente aderidos a órgãos adjacentes.

Rupturas e hemorragias são vistas com freqüência².

A causa desta neoplasia ainda não foi esclarecida, entretanto, relatos em humanos mostraram sua associação com exposição ao dióxido de tório, aos arsênicos e ao cloreto de vinil. Sabe-se que, em cães, a exposição à luz ultravioleta está associada ao surgimento de HSA em indivíduos com pele menos pigmentada ou com pêlos mais rarefeitos como, por exemplo, *Beagles*, *Bulldogs* brancos e o *Pointer* Inglês².

O órgão mais acometido pelo HSA é o baço², entretanto, fígado, coração e pele são freqüentemente sítios primários desta neoplasia^{4,5,6}. MacEwen (2001) citou que, dentre os tumores manifestados no baço, dois terços são HSC, constituindo a principal neoplasia esplênica em cães. Por se originar do endotélio de vasos sanguíneos, o HSC pode ocorrer em qualquer região vascularizada do corpo. Pele, pericárdio, pulmões, rins, cavidade oral, músculos, ossos, bexiga urinária e peritônio também são possíveis sítios para essa neoplasia. Da mesma forma,

afirmou que HSC de átrio direito é a neoplasia cardíaca mais comum. A maioria dos tumores ocorre isoladamente, mas pode se manifestar em focos múltiplos no átrio ou na aurícula. Como consequência da neoplasia, pode haver erosão do miocárdio com subsequente ruptura da parede do átrio e desenvolvimento de efusão pericárdica ou tamponamento cardíaco.

A pele pode ser acometida como sítio primário ou metastático do HSA. A localização pode se dar apenas na derme ou se estender para os tecidos subcutâneos. As apresentações mais comuns ocorrem na região ventral abdominal e no prepúcio^{2,6}. Essas localizações contradizem a suposição de que a exposição à luz ultravioleta relaciona-se com o surgimento do HSC, já que a região ventral e o prepúcio são áreas menos expostas à incidência de luz solar, apesar de comumente possuírem pêlo mais rarefeito. Um outro estudo com 185 cães portadores de HSA cutâneo revelou a presença de tumores na região ventral em 46 animais, 37 nos membros, 31 no dorso, 18 na

cabeça, 11 no ombro, e 11 no pescoço. Não foram obtidos dados quanto à localização do tumor em 31 cães⁷.

A característica agressiva do HSC, com elevado índice de metástase, se deve à sua origem de células de vasos proporcionando, desta forma, rápida disseminação de células tumorais por via hematogênica e por implantação transabdominal^{2,6}. Os tecidos mais atingidos por metástase incluem fígado, omento, mesentério e pulmões².

Os sinais clínicos decorrentes do HSC variam de acordo com o local do tumor primário^{2,6}. Podem ser observados, mais freqüentemente, sinais inespecíficos como fraqueza, abdômen distendido, pulso e respiração aumentados, mucosas pálidas e perda de peso. Os episódios de fraqueza comumente duram horas ou até mesmo dias até o restabelecimento do cão. Ascite também é percebida com freqüência². Quando há envolvimento cardíaco, geralmente ocorre efusão pericárdica ou tamponamento cardíaco, havendo uma diminuição do retorno venoso ao coração

devido à compressão exercida pelo aumento no volume de fluido no pericárdio. Os batimentos ficam abafados à auscultação, pode ocorrer arritmia e sinais de falha cardíaca direita². Colapso ou intolerância marcante ao exercício físico são comuns, podendo haver morte súbita⁸.

O HSA cutâneo é percebido geralmente como uma forma discreta, firme, elevada, pápula vermelha escura a roxa, nódulos ou massas subcutâneas hemorrágicas². Usualmente não ocorre ulceração^{2,7}. Tumores mais invasivos envolvendo musculatura podem apresentar como consequência claudicação aguda, inchaço rígido do músculo e edema distal².

Hemangiossarcomas primários de ossos são raros. Sua incidência é menor que cinco por cento de todos os tumores ósseos primários caninos. Cães de porte médio a grande são mais predispostos. Os ossos mais acometidos são úmero (região proximal), costela, fêmur, e vértebras. O tumor gera intensa osteólise com consequente fratura patológica. Sua expansão se dá proximalmente e distalmente ao

longo da cavidade medular. Radiografias seqüenciais mostram lise óssea intensa a partir da cavidade medular, sendo possível perceber menor opacidade. Acredita-se que essa forma de expansão seja menos dolorosa, levando à ausência de sintomas até a ocorrência de fratura patológica. Entretanto, não se deve descartar a dor como possível sintoma para o HSA ósseo. Reação periosteal ausente ou mínima também caracteriza essa neoplasia⁹.

O diagnóstico definitivo é obtido a partir de exame histopatológico. Faz-se necessária, portanto, biópsia ou excisão do tumor primário ou metastático². Punção aspirativa por agulha fina ou secções de tecidos podem se mostrar de difícil realização, confirmando a necessidade da biópsia incisional ou a utilização de saca-bocado dérmico⁶. Se a avaliação histopatológica não se mostrar suficiente, deve se recorrer ao exame imunohistoquímico. Amostras coradas para antígeno relacionado a fator VIII permitem identificação precisa de células endoteliais. Expressão de marcadores endoteliais selecionados como

CD31 também conferem alta precisão ao diagnóstico de HSA⁷.

O diagnóstico diferencial para massas esplênicas inclui tumores malignos não-vasculares como leiomiossarcoma, linfoma, osteossarcoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, mesenquimoma, sarcomas indiferenciados e histiocitoma fibroso maligno, além de hematoma esplênico não-neoplásico, hiperplasia nodular e hemangioma. É particularmente importante não confundir hematoma com HSC. Apenas o exame histopatológico poderá determinar o diagnóstico final².

É importante, durante a avaliação do cão, direcionar a atenção para possíveis metástases. Sabe-se que 80% dos pacientes apresentam metástase no momento do diagnóstico desta neoplasia. Radiografia torácica e ultra-som abdominal são recomendados na maioria dos casos. A forma cutânea não invasiva é a única exceção, dispensando o uso desses exames complementares. A ecocardiografia pode ser realizada em casos de suspeita de envolvimento cardíaco ou pericárdico². A ecocardiografia

bidimensional permite avaliar espaço pericárdico repleto de fluido, sonoluciente ou ecóico misto, freqüente quando há envolvimento do coração, assim como permite detectar possível tumor cardíaco ou da base do coração e colapso de átrio e ventrículo direitos decorrente de tamponamento cardíaco¹⁰.

Hemorragias intracavitárias ou hemólise microangiopática podem causar anemia regenerativa normocítica normocrômica caracterizada por policromasia, anisocitose, hipocromasia, reticulocitose e presença de hemácias nucleadas no sangue periférico. Ainda pode ser detectada leucocitose neutrofílica, porém a anemia é o achado hematológico mais comum. Hemorragias espontâneas, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada (CID) podem ocorrer². Um estudo revelou incidência de 46,7% de CID em cães com HSC, valor significativamente superior a outras neoplasias avaliadas¹². A trombocitopenia pode ser vista em 30% a 60% dos cães com HSA. As causas fisiológicas de hemácias nucleadas no sangue incluem infiltração de células malignas na medula óssea, hematopoiese

extramedular, hipoxemia, e hipoesplenismo associado com infiltração neoplásica. Efusões encontradas na cavidade torácica ou abdominal normalmente são sero-sanguinolentas, podendo ser até mesmo francamente hemorrágicas, além de geralmente não coagularem².

A realização de um adequado estadiamento dos tumores é particularmente importante. A definição precisa do estágio da neoplasia facilita a determinação do prognóstico para o cão e do protocolo terapêutico mais adequado. Costuma-se utilizar o sistema TNM (*tumor, node, metastasis*) como forma de classificação².

O tratamento de eleição para o HSC é a cirurgia². Withrow (2001) considerou que a excisão cirúrgica completa de um tumor localizado cura mais pacientes que qualquer outra forma de tratamento. Além de exames laboratoriais pré-cirúrgicos rotineiros, como hemograma completo, avaliação bioquímica hepática e renal, é importante a realização de um coagulograma devido a possível ocorrência de

CID. O procedimento cirúrgico deve respeitar as margens de segurança, que variam de dois a três centímetros em todos os sentidos ao redor do tumor, sendo tão agressivo quanto possível visando a completa excisão de tecidos acometidos (Figuras 1, 2 e 3)².

A quimioterapia é um importante adjuvante para a cirurgia, contribuindo contra o caráter altamente metastático do HSC. Protocolos baseados no uso de doxorubicina, sozinha ou em associação a outros medicamentos quimioterápicos, como vincristina, prednisona, ciclofosfamida e metotrexato, são os mais utilizados^{2,12}.

O protocolo VAC se baseia na associação de doxorubicina com vincristina e ciclofosfamida^{2,12}. A literatura relata sobrevida média de 172 dias para cães tratados com o protocolo VAC após cirurgia, e de 19 a 65 dias para pacientes tratados apenas com cirurgia¹³. As dosagens recomendadas neste protocolo são 25 mg/m² de doxorubicina EV, 0,7 mg/m² de vincristina EV e 50 mg/m² de ciclofosfamida por via oral (VO) a cada 24 horas. O esquema de

administração é mostrado no quadro 1.

Recomenda-se a aplicação de difenidramina (anti-histamínico), na dose de 1 mg/kg por via intramuscular (IM) ou EV lentamente, antes da doxorubicina^{12,14}. Este medicamento gera liberação de histamina se administrado muito rapidamente, causando prurido e tumefação graves, especialmente na face, durante a administração. Anorexia, vômito e diarreia sanguinolenta também podem ocorrer dentro de 12 a 24 horas¹⁴. É importante realizar a contagem de células sanguíneas, incluindo plaquetas, previamente a cada tratamento. Cães com número de granulócitos inferior a 3000 células/ μ L devem ter a quimioterapia interrompida por três a cinco dias, podendo ser administrado antibiótico para pacientes que se mostrem febris. O procedimento ideal inclui a realização de auscultação cardíaca, eletrocardiograma e ecocardiografia antes de cada aplicação. Cães com cardiomiopatias não devem ser tratados com este agente citostático. A doxorubicina causa toxicidade cardíaca imediata e

cumulativa. Durante sua administração pode-se observar arritmias e parada cardíaca. O efeito cumulativo manifesta-se por arritmias e insuficiência cardíaca congestiva secundária a cardiomiopatia difusa, e é consequência de lesão miocárdica por radicais livres¹².

O protocolo VAC II se diferencia do VAC por alterações em dosagem e esquema de administração. A vincristina é usada na dosagem de 0,7 mg/m² EV, 30 mg/m² de doxorubicina EV para cães com mais de dez quilos, 25 mg/m² EV para cães com peso menor ou igual a dez quilos ou 1 mg/kg EV para cães com menos de dez quilos, e a ciclofosfamida na dosagem de 200 mg/m² VO ou EV.

A antibioticoterapia profilática também é realizada, sendo indicado sulfametoxazol trimetoprima (10 a 20 mg/kg VO, a cada 12 horas). Este antibiótico deve ser administrado do primeiro ao oitavo dia do protocolo. As precauções antes e após a administração dos quimioterápicos são as mesmas do protocolo VAC¹². O esquema de

administração para o protocolo VAC II é mostrado no quadro 2.

A terapia biológica apresenta estudos que não se mostram esclarecedores sobre seu resultado, porém é uma possibilidade de tratamento a ser considerada. A associação de cirurgia, quimioterapia e imunoterapia, com lipossomos apresentou aumento de quatro meses no tempo de vida dos pacientes². Muramil tripeptídeo fosfatidiletanolamina (MTP-PE) é um imunomodulador capaz de estimular a habilidade de macrófagos e monócitos em reconhecer e destruir células neoplásicas humanas e caninas por uma variedade de mecanismos. Seu encapsulamento em lipossomo (L-MTP-PE) aumenta a endocitose e a captação tecidual de MTP-PE por monócitos e macrófagos, e prolonga sua meia-vida na circulação. Em humanos e cães, L-MTP-PE estimula a ação anti-tumoral dos monócitos, bem como gera aumento na concentração plasmática de TNF- α e IL-6, entre outras citocinas¹⁵. Vail *et al.* (1995) demonstraram em seu estudo que L-MTP-PE possui atividade anti-tumoral em cães com HSA. A

associação de esplenectomia, doxorubicina e ciclofosfamida com L-MTP-PE conseguiu significativo prolongamento de sobrevivência. O tempo de vida médio de 277 dias, segundo o autor, é o maior relatado para cães com HSA esplênico tratados por qualquer outro método. Cães com L-MTP-PE adicionado ao tratamento apresentam menor ocorrência de metástases. O tratamento com L-MTP-PE se inicia no primeiro dia da quimioterapia e se estende por oito semanas. As aplicações são feitas duas vezes por semana em infusão EV por cinco a oito minutos. A primeira dose é de 1 mg/m^2 , enquanto as doses seguintes são aumentadas para 2 mg/m^2 .¹⁵

A radioterapia paliativa é raramente utilizada em casos de HSC canino devido à localização dos tumores e à alta taxa de metástase associada àquela neoplasia. Massas localizadas externamente, como na pele, podem ter seu tamanho reduzido drasticamente, apesar de não significar aumento no tempo de vida².

O prognóstico para o HSC canino depende da localização do nódulo, se o tumor está rompido ou não, da presença de nódulos linfáticos envolvidos, e da presença de metástases, variando entre reservado e ruim².

Considerações finais

O HSC é uma neoplasia extremamente agressiva, com alta capacidade metastática. A realização do correto estadiamento, bem como a precisão do diagnóstico, são de suma importância na determinação do protocolo terapêutico a ser seguido. Existem diversos exames auxiliares que permitem direcionar o diagnóstico. Entretanto, só os exames histopatológico e imunohistoquímico são capazes de precisá-lo.

O tratamento cirúrgico ainda se mostra a melhor opção para o HSC na maioria dos casos, exigindo grande conhecimento sobre o tumor e habilidade cirúrgica dos médicos veterinários. Os protocolos que apresentam melhores resultados envolvem a associação de cirurgia com quimioterapia, podendo-se

ainda utilizar imunoterapia como mais um adjuvante da terapia.

Finalizando, os proprietários devem ser informados sobre a redução da expectativa de vida, mesmo após a realização de quaisquer terapias existentes. É papel do médico veterinário

esclarecer a importância da qualidade de vida do cão, auxiliando o proprietário a definir a pertinência de tratamentos que visem à ampliação do tempo de vida do animal, ou da busca de conforto e bem-estar no tempo de vida restante.

Quadro 1: Esquema de administração do protocolo VAC em cães

Dia	Doxorrubicina	Vincristina	Ciclofosfamida
1º	X	X	-
8º ao 11º	-	-	X
15º ao 17º	-	-	X
22º	Repetir todo o ciclo, num total de 6 vezes		

Fonte: DE NARDI, 2004.

Quadro 2: Esquema de administração do protocolo VAC II em cães

Dia	Doxorrubicina	Ciclofosfamida	Vincristina
1º	X	X	-
8º	-	-	X
15º	-	-	X
22º	Repetir todo ciclo acima, num total de 4 a 6 vezes		

Fonte: DE NARDI, 2004.



Figura 1: Hemangiossarcoma ulcerado na língua de um cão.

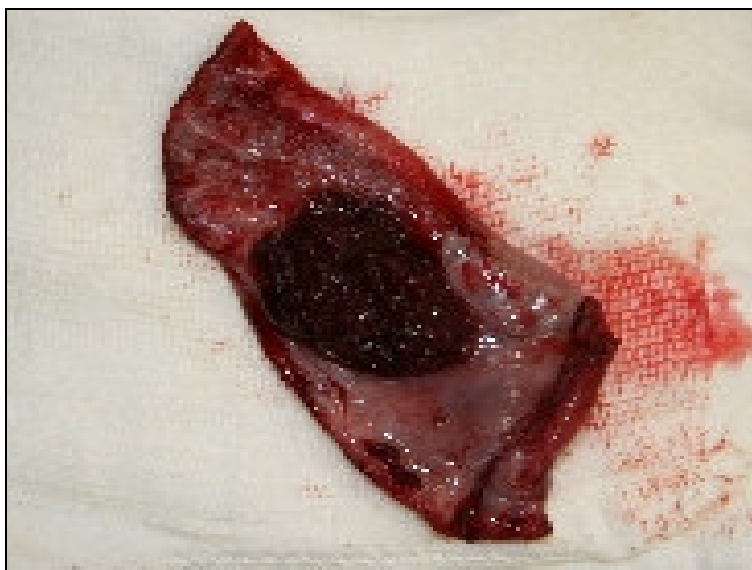


Figura 2: Aspecto macroscópico do hemangiossarcoma após sua remoção da língua de um cão.



Figura 3: Aspecto final da língua de um cão após remoção de hemangiossarcoma

Referências Bibliográficas

1. WITHROW, S.J. Why Worry About Cancer in Pets. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**, Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 1-3.
2. MACEWEN, E.G. Miscellaneous Tumors. In: WITHROW S. J.; MACEWEN E.G. **Small animal clinical oncology**, Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 639-646.
3. PETERSON J.L.; COUTO C.G. Tumores Cutâneos e Subcutâneos. In: BIRCHARD S.J.; SHERDING R. G. **Clínica de Pequenos Animais**, São Paulo: Roca, 2003. p. 258.
4. PRYMAK, C.; MCKEE, L.J.; GOLDSCHMIDT, M.H.; GLICKMAN, L.T. Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases. **J Am Vet Med Assoc**, v. 193, n. 6, p.706-712, 1988.
5. SREBERNIK, N.; APPLEBY, E.C. Breed prevalence and sites of hemangioma and haemangiosarcoma in dogs. **Vet Rec**, n.129, p.408-409, 1991.
6. PAGE, R.L., THRALL, D.E. Sarcomas de tecidos moles e hemangiossarcomas. In: ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.561-566.

7. SCHULTEISS, P.C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. **J Vet Diag Invest**, n. 16, p. 522-56, 2004.
8. KVART, C.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiopatia valvular adquirida. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 841.
9. HIDAKA, Y.; HAGIO, M.; UCHIDA, K.; HARA, Y. Primary hemangiosarcoma of the humerus in a maltese dog. **J Vet Med Sci**, v. 68, n. 8, p. 895-898, 2006.
10. BONAGURA, J.D.; FUENTES, V.L. Ecocardiografia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.907.
11. MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The Incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. **J Vet Med Sci**, v. 66, n. 5, p. 573-75, 2006.
12. RODARSKI, S.; DE NARDI, A.B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Editora Maio, 2004. p 191-196.
13. HAMMER, A.S.; COUTO, C.G.; FILPPI, J.; GETZY, D.; SHANK, K. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. **J Vet Intern Med**, v. 5, n. 3, p. 160-166, 1991.
14. ROGERS, K.S.; COPOCC, G.L. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 900.
15. VAIL, D.M.; MACEWEN, E.G.; KURZMAN, I.D.; DUBIELZIG, R.R.; HELFAND, S.C.; KISSEBERTH, W.C.; LONDON, C.A.; OBRADOVICH, J.E.; MADEWELL, B.R.; RODRIGUEZ, C.O. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: a randomized multi-Institutional clinical trial. **Clin Cancer Res**, v. 1, p. 1165-1170, 1995.

Recebido em: Junho de 2008

Aceito em: Junho de 2008

Publicado em: Abril / Maio / Junho de 2008