

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

Faculdade De Medicina Veterinária e Zootecnia

Câmpus de Botucatu

GUILHERME CARDOSO DA SILVA

**A UTILIZAÇÃO DO YUNNAN BAIYAO COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NO
TRATAMENTO DE HEMANGIOSSARCOMAS CANINOS: UMA BREVE REVISÃO**

BOTUCATU

2025

GUILHERME CARDOSO DA SILVA

**A UTILIZAÇÃO DO YUNNAN BAIYAO COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NO
TRATAMENTO DE HEMANGIOSSARCOMAS CANINOS: UMA BREVE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, SP, para obtenção
do grau de Médico Veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais

Preceptor: Professor Doutor Luiz Henrique de Araujo Machado

Coordenador de Estágios: Professora Doutora Camila Michelle Apolinário

Botucatu

2025

D229u	da Silva, Guilherme Cardoso A utilização do Yunnan Baiyao como terapia complementar no tratamento de hemangiossarcomas: uma breve revisão / Guilherme Cardoso da Silva. -- Botucatu, 2025 19 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado 1. Medicina Veterinária. 2. Oncologia veterinária. 3. Medicina integrativa. I. Título.
-------	--

GUILHERME CARDOSO DA SILVA

A UTILIZAÇÃO DO YUNNAN BAIYAO COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NO
TRATAMENTO DE HEMANGIOSSARCOMAS CANINOS: UMA BREVE REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu-SP, para obtenção do Título de Bacharel em Medicina Veterinária

Área de Concentração: Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais

Data da Defesa: 12/11/2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

UNESP - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu

Profa. Dra. Juliany Gomes Quitzan

UNESP - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu

Pós- Graduanda Anita Marchionatti Pigatto

UNESP - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família que não só me acompanhou durante toda a jornada da graduação, mas incentivou e possibilitou a minha busca por uma educação de qualidade. Todas as oportunidades que eu pude aproveitar só se fizeram concretas graças ao apoio de vocês. Sou extremamente grato por segurarem a minha mão independentemente dos obstáculos

Aos meus queridos amigos que permitiram que a faculdade não fosse apenas a busca por um título acadêmico, mas uma jornada de imensa felicidade. Com pessoas tão incríveis ao meu lado, cada um dos desafios foi uma oportunidade de aprender, crescer, e até se divertir. Carrego todos vocês com muito carinho e sabendo que tenho a quem recorrer sempre que precisar.

À minha segunda família, a Rep. Ública, por terem um papel tão fundamental na minha vida durante todo esse período. Estar com vocês enche meu coração de orgulho. Orgulho de ter conhecido pessoas fenomenais e de saber que sempre terei um lar. Obrigado por terem sido minha melhor escolha, e por me permitirem e ajudarem a ser cada vez mais “eu”.

Ao ISMART, por fornecer um apoio imensurável para permitir meu acesso à educação, me apoiando por longos anos na minha jornada acadêmica. Os bons exemplos têm efeito multiplicador.

Aos queridos Fábio, Fernanda, Laura e Wendel por terem me permitido ficar em suas casas durante o período dos estágios curriculares. Foi um grande ato de apoio.

E, por fim, a todos os profissionais que cederam seu tempo e atenção para me auxiliar e ensinar. Sem vocês, minha jornada não seria completa. Carrego comigo um pouco de tudo que aprendi nessa estrada e terei isso como guia em meu novo começo.

RESUMO

Os Hemangiossarcomas são neoplasias malignas de origem nas células do endotélio vascular de vasos sanguíneos. Esses tumores atingem principalmente os cães, sendo menos relatados em outras espécies. O local de mais comum acometimento visceral é o baço, porém pode se apresentar também em outras localidades, como no coração. Os tecidos cutâneo e subcutâneo também podem ser afetados pela presença de hemangiossarcomas, no entanto essas apresentações terão comportamento distinto, diferenciando também seu estadiamento, prognóstico, entre outras características. A alta capacidade metastática é uma das principais características da afecção visceral e, por isso, esse tipo de tumor é um grande desafio. O principal método diagnóstico é a análise histopatológica da neoformação, e exames hematológicos e de imagem são utilizados para sua confirmação e acompanhamento de progressão. A terapêutica de eleição mais comum engloba a remoção cirúrgica do tumor primário, assim como dos focos metastáticos alcançáveis e posterior realização de protocolo quimioterápico. Terapias complementares vêm sendo aplicadas a fim de melhorar a capacidade de sobrevida dos indivíduos e reduzir os sinais clínicos causados tanto pela patologia quanto pelos protocolos de tratamento,. O Yunnan Baiyao é um fármaco de origem herbal da medicina tradicional chinesa cuja aplicação vem sendo amplamente realizada em pacientes com hemangiossarcomas, de forma anedótica ao seu uso na medicina humana. É relatado que ele possui potencial hemostático e antitumoral. Sua utilização como terapia complementar para o tratamento da doença, porém, ainda necessita de mais estudos para ser validada, uma vez que os estudos apresentados até o momento presente contêm falhas metodológicas importantes.

Palavras chave: Neoplasia; Medicina Chinesa; Hemostasia; Oncologia

ABSTRACT

Hemangiosarcomas are malignant neoplasms originating from the vascular endothelial cells of blood vessels. These tumors primarily affect dogs, being less frequently reported in other species. The most common site of visceral involvement is the spleen, but it can also present in other locations, such as the heart. The cutaneous and subcutaneous tissues may also be affected by the presence of hemangiosarcomas; however, these presentations will have distinct behaviors, which will also differentiate their staging, prognosis, and other characteristics. High metastatic potential is one of the main characteristics of the visceral form, and therefore, this type of tumor is a major challenge. The main diagnostic method is histopathological analysis of neoformation, while hematological and imaging examinations are used for its confirmation and monitoring of progression. The most common therapeutic approach involves surgical removal of the primary tumor, as well as accessible metastases, followed by a chemotherapy protocol. Complementary therapies have been applied to improve the individuals' survival and reduce the clinical signs caused both by the pathology and the treatment protocols, Yunnan Baiyao is a herbal drug from traditional Chinese medicine that has been widely used in patients with hemangiosarcoma, anecdotally following its use in human medicine. It has been reported to present hemostatic and antitumor potential. However, its use as a complementary therapy for the treatment of the disease still requires further studies for validation, as the investigations available to date present significant methodological limitations.

Keywords: Neoplasm; Chinese Medicine; Hemostasis; Oncology

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1. COMPORTAMENTO E ORIGEM DOS HEMANGIOSSARCOMAS	8
2.2. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DOS HEMANGIOSSARCOMAS	9
2.3. TERAPÊUTICA DOS HEMANGIOSSARCOMAS.....	11
2.4. CARACTERÍSTICAS DO YUNNAN BAIYAO.....	12
2.5. O YUNNAN BAIYAO NO TRATAMENTO DE HEMANGIOSSARCOMAS...	13
3 CONCLUSÃO.....	14
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os avanços nos recursos provedores ou mantenedores de saúde permitiram que os cães, assim como os humanos, superassem limites de longevidade que anteriormente permeavam ambas as espécies. Diversos indivíduos superam, diariamente, tempos médios de vida que anteriormente pareciam sequer alcançáveis. Essa rápida progressão, no entanto, não foi acompanhada pela evolução de mecanismos biológicos compensatórios advindos da seleção natural. Nesse contexto, é possível afirmar que, atualmente, essas espécies apresentam um déficit no desenvolvimento de mecanismos que inibem ou restringem o risco do desenvolvimento de diversas formas de câncer associados à alta longevidade, quando comparadas a espécies cuja expectativa de vida é, naturalmente, compatível com seu momento evolutivo (SARVER et al., 2021).

Os hemangiossarcomas (HSA) são neoplasias malignas que possuem como origem as células mesenquimais dos vasos sanguíneos e apresentam maior incidência relatada em cães do que em outras espécies. Esse tipo de câncer se apresenta principalmente em cães idosos e há evidências de que possuem incidência maior em animais de raças grandes (DALECK & DE NARDI, 2016). Os tumores de HSA podem vir a ser múltiplos ou únicos e aparecem com mais frequência no baço, porém diversas localizações podem ser acometidas. O HSA é destacado como uma neoplasia de rápida dispersão metastática, sendo também considerado o sarcoma com maiores chances de realização de metástase cerebral. Devido à condição de ser uma neoplasia agressiva e desafiadora até os dias atuais, a busca por protocolos de tratamento e terapias que auxiliam no aumento de sobrevida e qualidade de vida aos portadores da doença permanece sendo de extrema relevância na área da medicina veterinária. (DE NARDI et al., 2023)

A adoção de terapias complementares junto aos protocolos definidos para o tratamento de cada paciente oncológico é uma opção que visa proporcionar melhores resultados, redução de efeitos adversos e a redução de danos provenientes da enfermidade ou dos protocolos de tratamento em relação ao paciente. Essas terapias

incluem práticas e abordagens que não fazem parte da medicina tradicional, abrangendo, por exemplo, a utilização de técnicas de integração corpo e mente ou a utilização de produtos naturais (BORM et al., 2020). Nessa categoria, se insere o Yunnan Baiyao (YNBY), um medicamento tradicional chinês de origem herbal cuja fórmula é um segredo protegido pelo estado chinês e apresenta propriedades hemostáticas, anti-inflamatórias, analgésica, antibacterianas, antitumorais, entre outros efeitos (YAO et al., 2021).

Essa revisão bibliográfica tem como objetivo expor o comportamento do hemangiossarcoma visceral em cães, assim como os protocolos de tratamento mais aplicados contra a neoplasia e, além disso, relacioná-los com a administração de Yunnan Baiyao como terapia complementar, realizando uma análise da literatura existente acerca da patologia e do medicamento, respectivamente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Comportamento e origem do Hemangiossarcoma

Anteriormente, era plenamente aceito que os hemangiossarcomas eram originários de células endoteliais circulantes. Existem, entretanto, estudos que afirmam que esses tumores derivam de células pluripotentes da medula óssea na fase de pré-diferenciação: as células sofrem uma parada no estágio de angioblasto ou hemangioblasto e, então, realizam a migração para os tecidos vasculares periféricos (LAMERATO-KOZICKI et al., 2006). Ambas as teorias não possuem completa validação por meio de estudos, portanto, pode-se afirmar que a origem dos hemangiossarcomas ainda não é claramente definida em literatura (VAIL et al., 2020; KIM et al., 2015; ETTINGER et al., 2022)

Existem relatos de HSA canino em diversas localizações, sendo que o baço, coração, tecidos cutâneos e subcutâneos são os locais mais comuns. O comportamento dos tumores de HSA é variável de acordo com a localização da formação (SCHULTEISS, 2004) e, conseqüentemente, o prognóstico do paciente também se relaciona a isso, sendo a forma visceral comumente mais agressiva do

que as apresentações cutâneas. A alta capacidade de metástase do hemangiossarcoma visceral é atribuída ao fato de ser um tumor de vasos sanguíneos, uma vez que, com isso, ele possui o sistema vascular como rota de fácil acesso para locais dispersos do organismo, mas sua dispersão também pode ser realizada por infiltração no parênquima dos órgãos acometidos ou pela ruptura das formações tumorais, disseminando assim o conteúdo neoplásico nas cavidades que as continham (BRUYETTE et al., 2020). Devido a esse grande potencial metastático, é comum que o local de origem dessa patologia seja de difícil detecção (ETTINGER et al., 2022).

2.2 Diagnóstico e estadiamento dos Hemangiossarcomas

Para a realização do diagnóstico de HSA, é realizada a avaliação do histórico clínico do animal junto ao exame físico e, principalmente, sinais clínicos apresentados pelo paciente que, apesar de inespecíficos, são de grande relevância para a avaliação da enfermidade. A maioria dos pacientes que apresentam HSA visceral são levados ao atendimento veterinário devido a uma forte hemorragia interna causada por ruptura do tumor primário (VAIL et al., 2020). Nestes casos, fraqueza aguda, colapso, palidez de mucosas, síncope, abaulamento do abdômen, anorexia, perda de peso, letargia, episódios de êmese e dispneia são alguns sinais clínicos comumente relatados no momento da consulta veterinária. É importante destacar que, muitas vezes, a presença ou ausência de determinados sinais clínicos serão dependentes da localização das formações tumorais, assim como do momento de início da apresentação da neoplasia (KIM et al., 2015)

O padrão-ouro para determinação do diagnóstico da patologia é determinado por biópsia excisional da formação tumoral primária ou dos focos metastáticos. Antes da determinação do resultado do exame histopatológico, hemograma completo, perfil de coagulação, ultrassonografia abdominal, radiografia torácica e, em alguns casos, eletro e ecocardiograma são exames complementares que tendem a facilitar o processo diagnóstico e evidenciar a doença. Anemias arregenerativas ou regenerativas, assim como a presença de leucocitose por neutrofilia são achados hematológicos comuns durante a apresentação da doença (DALECK & DE NARDI, 2016). A utilização de

biomarcadores específicos para hemangiossarcoma é de grande relevância tanto para o diagnóstico quanto para monitoração da progressão da doença em pacientes já diagnosticados (ETTINGER et al., 2022).

Exames de imagem avançados como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser importantes aliados no estadiamento e na determinação dos protocolos de tratamento que serão adotados para cada paciente (VAIL et al., 2020). A utilização de ultrassonografia com contraste por microbolhas ainda não é uma alternativa comumente empregada na clínica veterinária, porém existem evidências de que essa técnica apresente resultados satisfatórios para a identificação de formações metastáticas advindas da presença de hemangiossarcoma esplênico primário (IVANCIĆ, 2009).

O sistema de estadiamento utilizado para o HSA visceral é dependente do resultado da análise histopatológica do tumor e, por isso, sua realização muitas vezes é posterior à determinação do diagnóstico determinado pela análise dos sinais clínicos e outros exames complementares. É utilizado uma adaptação do modelo TNM instituído pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse sistema leva em consideração os seguintes fatores: Presença do tumor primário (T) , acometimento de linfonodos (N) e comportamento metastático (M) (ETTINGER et al., 2022; VAIL et al., 2020).

Para análise do Tumor Primário (T), classifica-se: T0, quando não há evidência do tumor; T1, para tumores com menos de 5cm de diâmetro e confinados a tecidos primários; T2, quando o tumor possui mais de 5cm ou apresenta rompimento, invadindo tecidos subcutâneos e T3 para tumores invadindo estruturas adjacentes, incluindo músculos. Em relação ao acometimento de linfonodos, tem-se: N0, quando não há envolvimento de linfonodos regionais; N1, quando há acometimento de linfonodos regionais; N2 quando há acometimento de linfonodos distantes. Considerando presença de metástases (M), classifica-se M0 quando não há evidência de metástase e M1 quando há metástase distante. A partir dessas definições obtém-se o estadiamento do paciente em 3 estágios, determinados por I (T0 ou T1; N0; M0), II (T1 ou T2; N0 ou N1; M0) e III (T2 ou T3; N0, N1 ou N2; M1) (VAIL et al., 2020)

2.3 Terapêutica do Hemangiossarcoma

Devido ao seu enorme potencial metastático junto à inespecificidade ou até ausência de sinais clínicos, é muito incomum que uma suspeita ou diagnóstico de hemangiossarcoma seja estabelecido previamente à disseminação do tumor primário, o que resulta em um prognóstico de reservado a ruim, uma vez que os pacientes frequentemente já apresentam quadro metastático quando diagnosticados (TINSLEY, 2020). A principal medida terapêutica adotada é a remoção cirúrgica do tumor primário e, quando possível, a retirada dos focos metastáticos acessíveis ao procedimento.

O estabelecimento adjuvante de protocolo quimioterápico tendo como base o uso de doxorubicina também é idealmente empregado, pois tende a aumentar o tempo de sobrevida do animal após a realização da cirurgia (BATSchinski et al., 2018). Os protocolos podem variar, podendo ser realizada tanto a utilização apenas de doxorubicina quanto a associação desta a outros fármacos (TINSLEY, 2020; VAIL et al., 2020; ETTINGER et al., 2022; DE NARDI et al., 2023). A associação de vincristina e de ciclofosfamida no protocolo são exemplos de administrações que podem vir a ter efeitos benéficos no tratamento antitumoral e, concomitantemente, resultam na redução do uso do fármaco principal, reduzindo também os efeitos colaterais atrelados a ele (TINSLEY, 2020, ETTINGER et al., 2022). Embora a doxorubicina seja a base protocolar mais utilizada, devido à sua cardiotoxicidade, protocolos com carboplatina, epirrubicina e ifosfamida também podem ser adotados como monoterapias. (DE NARDI et al., 2023)

Ainda não é possível afirmar a real eficácia da utilização de imunoterapia no tratamento de HSA devido à insuficiência de estudos, no entanto, existem evidências de que seria possível a utilização de vacinas autólogas contra o câncer de maneira adjuvante ao procedimento cirúrgico, levando ao aumento do tempo de sobrevida dos animais que apresentam hemangiossarcoma visceral (LUCROY et al., 2020). O estudo acerca da implementação de terapias complementares no tratamento de hemangiossarcomas ainda é de extrema relevância na busca pelo aumento da sobrevida, qualidade de vida e redução dos efeitos no tratamento da patologia. Atualmente, a utilização de Yunnan Baiyao e de um bioativo presente no cogumelo

Coriolus versicolor são consideradas terapias dignas de estudos aprofundados em relação à sua utilização perante o HSA (VAIL et al., 2020; DE NARDI et al., 2023)

2.4 Características do Yunnan Baiyao

Yunnan Baiyao (YNBY) é o nome atribuído a um medicamento originário da medicina tradicional chinesa, formulado por Huan-Zhang Qu, no início do século 20 (YAO et al., 2021). Atualmente, a formulação do medicamento permanece como um segredo nacional pertencente ao estado chinês, porém os efeitos atribuídos à sua utilização despertam interesse em estudiosos de diversas áreas da saúde como a medicina e a medicina veterinária, por todo o mundo. A formulação é utilizada, principalmente, pelo seu efeito hemostático, porém existem atribuições de outros efeitos como, por exemplo, propriedades anti-inflamatórias, anti-oxidantes, anti-tumorais e analgésicas. Sua introdução na terapêutica de hemangiossarcomas objetiva melhorar o prognóstico ruim da patologia e a qualidade de vida dos portadores.

Por se tratar de uma formulação protegida pelo estado chinês, poucos de seus componentes são reconhecidos oficialmente. Alguns dos compostos conhecidos, entretanto, podem ser correlacionados aos supostos efeitos exercidos pelo fármaco (WIRTH et al., 2016). Têm-se como exemplo o extrato da raiz de *Panax notoginseng*, um componente que apresenta, por meio do acréscimo de apoptose de células de câncer colorretal (CHEN et al., 2020) e cervical humanos (YANG et al., 2006), determinado potencial antitumoral.

Reações adversas em pacientes humanos pela utilização do YNBY foram relatadas. Essas reações, no entanto, não foram de alto risco para os indivíduos atingidos, sendo a maioria delas efeitos gastroesofágicos de grau leve a moderado. Tais alterações atingiram, aproximadamente, 1,16% dos indivíduos presentes no estudo descrito. Assim, é perceptível que o medicamento apresenta grande segurança farmacológica (LI et al., 2019.)

A utilização do Yunnan Baiyao na medicina veterinária atualmente é realizada, em sua predominância, de forma anedótica à medicina humana. Sua prescrição mais comumente realizada a pacientes caninos tem como objetivo usufruir de seu potencial

hemostático. Embora diversos estudos em relação a efeitos hemostáticos demonstrem um potencial promissor para tal utilização, as informações adquiridas ainda são deficitárias. A falta de grupos placebo (NESS et al., 2017), análises de efeitos a longo prazo e, principalmente, utilização de pequenos números amostrais (Tansey et al., 2018; Frederick et al., 2017) são limitações marcantes de grande parte dos estudos atuais documentados (QIAN et al., 2025).

2.5 O Yunnan Baiyao no tratamento de hemangiossarcomas

O Yunnan Baiyao tem sido utilizado de forma anedótica à medicina humana como terapia complementar no tratamento de hemangiossarcomas. Sua aplicação tem como base o potencial hemostático, uma vez que o fármaco é comumente utilizado para contenção de sangramentos, tanto em neoplasias malignas quanto benignas (VAIL et al., 2020). Como a apresentação de hemorragias é um usual sinal clínico presente em pacientes portadores de HSA como consequência da ruptura de formações tumorais, a suplementação à capacidade hemostática do paciente se torna uma ferramenta de grande interesse.

Um estudo in vitro de utilizando células da linhagem de HSA de 3 cães demonstrou que, ao serem submetidas a altas concentrações de Yunnan Baiyao, tiveram sua viabilidade reduzida. O mesmo estudo demonstrou que o YNBY apresentou efeito de estimulação da apoptose por meio da proteína caspase-3/7, o que pode ser a causa da redução de viabilidade. Por meio destas evidências, foi perceptível um efeito antitumoral em HSA quando in vitro, dependente tanto do tempo quanto da concentração de YNBY utilizados (WIRTH et al., 2016).

O procedimento de tromboelastografia é utilizado para avaliar a função hemostática por meio da análise da formação e lise dos coágulos sanguíneos, sendo um importante instrumento de análise em pacientes oncológicas. A avaliação dos parâmetros sanguíneos de cães por tal técnica em um estudo realizado para compreensão dos efeitos do Yunnan Baiyao não evidenciou alterações consistentes na coagulação dos animais testados. (LEE et al., 2017)

3. CONCLUSÃO

O Hemangiossarcoma canino é uma neoplasia relativamente comum e, com seu comportamento agressivo e grande potencial metastático, é um grande desafio da medicina veterinária. As alternativas de tratamento são muito afetadas pela realização do diagnóstico tardio que ocorre devido à inespecificidade de sinais clínicos decorrentes da patologia. O prognóstico, por consequência, tende a ser de reservado a ruim.

O emprego de terapias complementares tem como função permitir o aumento da sobrevida e qualidade de vida dos indivíduos afetados, assim como reduzir os efeitos negativos provenientes do tumor e dos protocolos de tratamento utilizados. Apesar de citado em literaturas de referência devido à sua popularização, a utilização do Yunnan Baiyao como terapia complementar no tratamento de HSA canino ainda não possui embasamento o suficiente além de experiências empíricas ou anedóticas à medicina humana. Mais estudos devem ser realizados acerca de sua utilização tanto objetivando o uso do potencial antitumoral quanto do potencial hemostático, entre outros, corrigindo problemáticas presentes nos estados atuais, como a falta de grupos placebo, a falta de análises de efeitos a longo prazo e a presença de grupos amostrais em quantidade inadequada.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATSCHINSKI, K. et al. Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005–2014). *Canadian Veterinary Journal*, v. 59, p. 967–972, 2018.

BORM, K. J. et al. Complementary and alternative medicine in radiotherapy: a comprehensive review. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, v. 29, n. 3, p. 149-156,

jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000244>. Acesso em: 24 ago. 2025.

BRUYETTE, D. S.; **FELDMAN**, E. C. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. v. 2. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020.

DALECK, C. R.; **DE NARDI**, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 766 p.

ETTINGER, S. J.; **FELDMAN**, E. C.; **CÔTÉ**, E. *Tratado de medicina veterinária: doenças do cão e do gato*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. E-book. p. 2063. ISBN 9788527738880.

FREDERICK, J. *et al.* The effects of oral administration of Yunnan baiyao on blood coagulation in beagle dogs as measured by kaolin-activated thromboelastography and buccal mucosal bleeding times. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 81, n. 1, p. 41–45, 2017.

HONGJING, Q. *et al.* Yunnan Baiyao (YNBY): pharmacological mechanisms, therapeutic applications, and clinical evidence. *Frontiers in Pharmacology*, v. 16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1589035>. Acesso em: 24 ago. 2025.

IVANCIĆ, M.; **LONG**, F.; **SEILER**, G. S. Contrast harmonic ultrasonography of splenic masses and associated liver nodules in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 234, n. 1, p. 88-94, jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.234.1.88>. Acesso em: 25 ago 2025.

KIM, J.-H.; **GRAEF**, A. J.; **DICKERSON**, E. B.; **MODIANO**, J. F. Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: research advances and future perspectives. *Veterinary Sciences*, v. 2, n. 4, p. 388-405, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vetsci2040388>. Acesso em: 24 ago. 2025.

LAMERATO-KOZICKI, A. R. *et al.* Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Experimental Hematology*, v. 34, n. 7, p. 870-878, jul. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.04.013>. Acesso em: 24 ago. 2025.

LEE, A. et al. Effects of Yunnan Baiyao on blood coagulation parameters in beagles measured using kaolin activated thromboelastography and more traditional methods. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, v. 5, n. 1, p. 53–56, jun. 2017.

LI, B. et al. Adverse drug reactions of Yunnan Baiyao capsule: a multi-center intensive monitoring study in China. *Annals of Translational Medicine*, v. 7, n. 6, p. 118, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.62>. Acesso em: 24 ago. 2025.

LING, C. et al. Panax notoginseng saponins prevent colitis-associated colorectal cancer development: the role of gut microbiota. *Chinese Journal of Natural Medicines*, v. 18, n. 7, p. 505–514, 2020.

LUCROY, M. D. et al. Evaluation of an autologous cancer vaccine for the treatment of metastatic canine hemangiosarcoma: a preliminary study. *BMC Veterinary Research*, v. 16, n. 447, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02675-y>. Acesso em: 23 ago. 2025.

NESS, S. L. et al. Randomized placebo-controlled study of the effects of Yunnan baiyao on hemostasis in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 78, n. 8, p. 969–976, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.8.969>. Acesso em: 24 ago. 2025.

OAKLEY, C. et al. Thromboelastography to evaluate coagulation changes in dogs on Yunnan Baiyao with hemangiosarcoma: a pilot study. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association*, v. 64, p. 39–49, 2021.

QIAN, H. et al. Yunnan Baiyao (YNBY): pharmacological mechanisms, therapeutic applications, and clinical evidence. *Frontiers in Pharmacology*, v. 16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1589035>. Acesso em: 25 ago. 2025.

SARVER, A. L. et al. Increased risk of cancer in dogs and humans: a consequence of recent extension of lifespan beyond evolutionarily determined limitations? *Aging Cancer*, v. 3, p. 3–19, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aac2.12046>. Acesso em: 24 ago. 2025.

SCHULTHEISS, P. C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 16, n. 6, p. 522-526, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/104063870401600606>. Acesso em: 24 ago. 2025.

TANSEY, C. *et al.* A prospective evaluation of oral Yunnan baiyao therapy on thromboelastographic parameters in apparently healthy dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 28, n. 3, p. 221–225, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vec.12712>. Acesso em: 24 ago. 2025.

TINSLEY, A. Canine hemangiosarcoma: a certainly less than ideal, very ugly cancer. *Preprints*, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.20944/preprints202008.0528.v1>. Acesso em: 24 ago. 2025.

VAIL, D. M. *et al.* Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: a randomized multi-institutional clinical trial. *Clinical Cancer Research*, v. 1, p. 1165–1170, 1995.

VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 842 p.

WIRTH, K. A. *et al.* In vitro effects of Yunnan Baiyao on canine hemangiosarcoma cell lines. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 14, n. 3, p. 281–294, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12100>. Acesso em: 24 ago. 2025.

YAO, Q. *et al.* Research advances in pharmacology, safety, and clinical applications of Yunnan Baiyao, a traditional Chinese medicine formula. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.773185>. Acesso em: 24 ago. 2025