

HEMANGIOSSARCOMA METÁSTÁTICO EM CÃO – RELATO DE CASO

METASTATIC HEMANGIOSARCOMA IN DOG - CASE REPORT

Gabriel Dias FRANCISCO¹; Thais Yuri NAKAMURA¹; Nathaly Tamie Ioshida ARIKITA²;
Milena FRIOLANI³; Rodrigo Prevedello FRANCO³; Camila Dias PORTO³.

1. *Médicos Veterinários. Marília, SP. E-mail: pesquisasdestino@gmail.com*
 2. *Discente em medicina veterinária pela Universidade de Marília, Marília, SP, Brasil.*
 3. *Docentes do Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Marília - UNIMAR*
-

Resumo

O hemangiossarcoma é uma neoplasia mesenquimal maligna, de etiologia ainda não totalmente esclarecida, com manifestações clínicas e achados em exames físico e complementares inespecíficos, o diagnóstico definitivo desta patologia ocorre através do exame de histopatologia, sendo frequentemente identificada em estágios avançados da doença, com intensa disseminação neoplásica, resultando em um prognóstico clínico reservado. O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de um canino sem raça definida, macho, de dez anos de idade, atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Marília com manifestações clínicas compatíveis com choque séptico, com massa em lobo medial esquerdo hepático verificada em exame ultrassonográfico e efusão pericárdica detectada em ecocardiograma. O paciente evoluiu para o óbito no mesmo dia do atendimento inicial, sendo observados nódulos em coração, pulmões, fígado e baço em exame de necropsia, com diagnóstico de hemangiossarcoma em exame histopatológico.

Palavras chave: Hemangiossarcoma, Histopatologia, Neoplasia, Necropsia.

Abstract

Hemangiosarcoma is a malignant mesenchymal neoplasia, the etiology of which has not yet been fully clarified, with clinical manifestations and findings in non-specific physical and complementary exams. The definitive diagnosis of this pathology occurs through the examination of histopathology, being frequently identified in advanced stages of the disease, with intense neoplastic dissemination, resulting in a reserved clinical prognosis. The objective of the present work is to report the case of a ten-year-old mixed breed canine, attended at the Veterinary Hospital of the University of Marília with clinical manifestations compatible with septic shock, in the exam ultrasound was detected a mass in hepatic left medial lobe and on echocardiogram the presence of pericardial effusion was detected. The patient evolved to death on the same day as the initial visit, with nodules in the heart, lungs, liver and spleen being observed on necropsy, with a diagnosis of hemangiosarcoma on histopathological examination.

Keywords: Hemangiosarcoma, Histopathology, Neoplasia, Necropsy.

INTRODUÇÃO

O hemangiossarcoma (HAS) consiste em uma neoplasia mesenquimal maligna que pode apresentar fácil disseminação de células tumorais por via hematogena, fato que propicia o desenvolvimento de metástases regionais ou distantes. Ademais, sua origem refere-se as células precursoras endoteliais (FREITAS; YI; FORLANI, 2019; YAMAMOTO et al., 2013).

Embora seja considerado o sarcoma de tecido mole mais comum em animais, o HAS possui baixa prevalência em cães, representando 2% do total de neoplasias nesta espécie (SANTOS et al., 2016). Ademais, acomete com maior frequência cães idosos, com idade entre oito e quatorze anos, não havendo predisposição sexual (SOARES et al., 2017). Entre as raças mais acometidas, destacam cães de grande porte como Pastor alemão, Golden Retriever, Pointer Inglês, Boxer e Labrador Retriever, e cães pouco pigmentados como Beagles, Bulldogs Brancos e Dalmatas (FERRAZ et al., 2008; CHIPUNZA et al., 2005).

A etiologia do HAS ainda não foi totalmente esclarecida, todavia, estudos relacionam o desenvolvimento desta neoplasia com possíveis causas genéticas e ambientais (TAMBURINI et al., 2009), de maneira que HAS viscerais por acometerem com maior frequência determinadas raças como o Pastor Alemão, indicam relação com mutações genéticas e

anormalidades de expressão gênica como o aumento exacerbado dos *Stem cell* hemangioblasto (CD133, CD34 e c-kit) e PTPRC (Proteína Tirosina Fosfatase Receptora tipo C) (LAMERATO-KOZICKI et al., 2006), enquanto HAS cutâneos acometem comumente caninos com epiderme pouco pigmentada tendendo a estar relacionados com exposição à radiação ultravioleta (SMITH, 2003).

Macroscopicamente o HAS é caracterizado por nódulos pouco circunscritos, não encapsulados, de consistência fibroelástica a mole e aderidos a órgãos adjacentes, com variação de tamanho e coloração capaz de diversificar do cinza-pálido até vermelho escuro, além da presença de capilares com alta fragilidade, que frequentemente resulta em processos hemorrágicos e focos de necrose (MACHADO et al., 2017; FERRAZ et al., 2008).

O HAS pode ser classificado clinicamente quanto ao local de formação primária e a localização da neoplasia. Referente ao local de formação primária da neoplasia, o HAS pode ser classificado como solitário quando apenas um órgão está comprometido, primário quando é possível delimitar o órgão de origem do HAS mesmo que haja metástases, e multicêntrico quando não se consegue definir um sítio primário da neoplasia (FLORES et al., 2012). Quanto a localização da neoplasia, o HAS pode ser classificado como visceral quando há o acometimento de órgãos cavitários, destacando-se baço, átrio direito, fígado, pulmões e pleuras, e não visceral quando há o acometimento de pele (HAS cutâneo) e ossos (PIMENTEL, 2019).

Autores como Goritz et al. (2013) e Rozolen (2020) classificam o hemangiossarcoma de acordo com suas características microscópicas em exame histopatológico, sendo: sólido, quando há um forte padrão celular neoplásico com perda de canais vasculares; cavernoso, em que há presença de canais vasculares expandidos e de aspecto esponjiforme; e capilar, caracterizado pela presença de pequenos canais vasculares irregulares.

Os sinais clínicos de pacientes com HAS são inespecíficos e apresentam grandes variações de acordo com o local primário da neoplasia, ocorrência de metástases e de síndromes paraneoplásicas (SMITH, 2003). Desta forma, animais com HAS visceral frequentemente apresentam mucosas pálidas, aumento de Tempo de Preenchimento Capilar (TPC), taquicardia, taquipneia, arritmias, abafamento de sons cardíacos e efusão pericárdica, podendo ou não haver alterações em palpação abdominal como presença de massas e fluidos livres (FREITAS; YI; FORLANI, 2019; PIMENTEL, 2019; SANTOS, 2018; YAMAMOTO et al., 2013). Enquanto animais com HAS cutâneo ou subcutâneo tendem a apresentar nodulações discretas e não

aderidas, frequentemente ulceradas e com coloração variando de vermelho-enebecida a púrpura (SANTOS et al., 2012).

Evidencia-se que o desenvolvimento de nódulos de HAS em coração, frequentemente acometem o átrio direito, levando ao desenvolvimento de arritmias cardíacas, abafamento de sons cardíacos, hemorragias em pericárdio, efusões pericárdicas, insuficiência cardíaca congestiva direita (ICCD), dispneia e coagulação intravascular disseminada (CID) (PINTO, 2015), sendo está última associada a alta mortalidade de pacientes caninos com HAS (MARTINS; ALMEIDA; GOMES, 2019).

Estima-se que cerca de 80% dos caninos com HAS apresentam evidências de metástases, sendo que pulmões, fígado, coração, pele, rim, cérebro, ossos e musculatura são os tecidos mais predispostos a metástases por HAS (PIMENTEL, 2019). Dentre as principais síndromes paraneoplásicas observadas em caninos com HAS destaca-se anemia, trombocitopenia, CID, leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda, hipoglicemia, febre e polineuropatia (CAMBOIM et al., 2017).

Normalmente, cães com HAS apresentam alterações em exames laboratoriais de rotina, como em hemograma podendo ocorrer anemia regenerativa e trombocitopenia (FREITAS; FORLANI, 2019), anisocitose, policromasia, presença de acantócitos, equinócitos e eritroblastos ortocromáticos e policromáticos, e em leucograma ocorrendo leucocitose por neutrofilia com frequente desvio a esquerda (SANTOS, 2018). Em alguns casos, pode ocorrer elevação do tempo de protrombina e tromboplastina, redução dos níveis de antitrombina III e fibrinogênio associada a CID. Alterações em exames bioquímicos são inespecíficas, geralmente refletem o envolvimento de diversos órgãos, havendo frequente aumento de Alanina Aminotransferase (ALT) e Fosfatase Alcalina (FA) em decorrência de alterações hepáticas (ROZOLEN, 2020).

A suspeita clínica associada ao quadro clínico, achados de exame físico e de exames laboratoriais são importantes meios para o diagnóstico do HAS, entretanto, o diagnóstico definitivo é obtido a partir do exame histopatológico (FERRAZ et al., 2008). O exame de citologia é indicado para pacientes com derrames cavitários, em que a coleta da amostra ocorra por toracocentese ou abdominocentese, todavia, a visualização de células neoplásicas pode ser prejudicada em virtude das amostras possuírem alta concentração de hemácias, fato que também inviabiliza o uso do exame citológico para o diagnóstico de HAS em nódulos (FERREIRA et al., 2011).

O diagnóstico histopatológico do HAS ocorre pela biópsia ou exérese do tumor, podendo-se observar a presença de células fusiformes, com núcleo redondo, ovalado ou pleomórfico, hipercromático, nucléolo proeminente e baixa relação núcleo e citoplasma (FILGUEIRA et al., 2011). Pode-se observar ainda presença de áreas hemorrágicas e necróticas, além de ulcerações de epiderme e invasão de tecido subcutâneo com envolvimento ou não da musculatura subjacente, que associados ao índice mitótico devem ser considerados para determinação de um prognóstico negativo (SANTOS, 2018).

Ressalta-se que em alguns casos em que haja anaplasia, podem ser necessários exames imuno histoquímicos para confirmação do diagnóstico, através do uso de marcadores de células endoteliais como o fator de Von Willebrand que é capaz de diferenciar o HAS pouco diferenciado de outros tumores, marcador CD17 presente em células endoteliais do hemangiossarcoma e fator angiogênico (VEGF A ou Ang-2) que é amplamente utilizado para o diagnóstico de células endoteliais neoplásicas (PINTO, 2015; GORITZ et al., 2013).

O tratamento do HAS canino varia de acordo com a localização do tumor, presença de metástases, características histopatológicas e grau de malignidade, e estado clínico do paciente, entretanto, de modo geral poderá englobar a ressecção cirúrgica total do tumor primário (YAMAMOTO et al., 2013) e uso de quimioterápicos como antibióticos antraciclina (doxorubicina) único ou associado a inibidores de microtúbulos (vincristina) e agentes quelantes (ciclofosfamida) (WENDELBUGM et al., 2015; MEDEIROS JÚNIOR; CORDOVANI, 2006).

O prognóstico de HAS em cães depende de fatores como o tipo e características histopatológicas, localização e grau de invasão do tumor, localização primária do tumor, presença de metástases e estado clínico do paciente, porém, de modo geral pacientes com HAS cutâneos possuem prognóstico melhor do que HAS visceral, cujo prognóstico é considerado reservado (MARTINS; ALMEIDA; GOMES, 2019).

O objetivo do presente trabalho é relatar o caso clínico de um animal de espécie canina com sinais clínicos não patognômicos e alterações inespecíficas em exame físico, laboratoriais e de imagem, com evolução para óbito no mesmo dia do atendimento inicial, com diagnóstico de hemangiossarcoma realizado através de exame de necropsia e histopatológico.

RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Marília (UNIMAR), um canino, macho, não castrado, com 10 anos de idade, sem raça definida, pesando 10,6 kg. Em anamnese a tutora referiu-se que o animal estava a cerca de três dias com anorexia, hipodipsia, aquesia, normoúria, dispneia, êmese frequente e dificuldade para manter-se em estação, negando qualquer comorbidade anterior ou alterações em alimentação.

Em exame clínico verificou-se tempo de preenchimento capilar (TPC) menor que dois segundos, mucosas ocular e oral hipocoradas, frequência cardíaca de 104 batimentos por minutos, taquipneia com frequência respiratória de 40 movimentos respiratórios por minuto, hipotermia com temperatura retal de 33,9°C, hipotensão severa com pressão arterial sistólica (PAS) não detectável, linfonodos não reativos, bulhas cardíacas normorrítmicas com abafamento de sons cardíacos, rigidez e intensa algia em palpação o abdominal. Solicitou-se exames de ultrassonografia abdominal, ecocardiograma, hemograma, leucograma e bioquímicos séricos (Tabela 1).

Em ultrassonografia abdominal verificou-se presença de áreas hiperecoicas em extensão de lobo medial esquerdo hepático, sugestivo de processo neoplásico. Em ecocardiograma observou-se áreas anecoicas em região pleural e pericárdica, compatíveis com efusão pleural e pericárdica, sendo esta em maior volume.

Em hemograma e leucograma (Tabela 1) realizado por método automatizado (Contador Hematológico BC-2800Vet Mindray) com contagem manual de plaquetas e diferencial de leucócitos em lâmina, concluiu-se trombocitopenia, leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda regenerativo e eosinopenia. Em exames bioquímicos séricos (Tabela 1) observou-se o aumento dos indicadores de função renal, ureia e creatinina.

Tabela 1 – Valores do hemograma, leucograma e bioquímicos séricos do canino atendido no Hospital Veterinário da UNIMAR

	Resultado	Valores de referência
Hemograma		
Eritrócitos (p/mm³)	7,16	5,5 a 8,5 x 10 ²
Hemoglobina (g/dL)	14,1	12 a 18
Hematócrito (%)	53	37 a 55
VCM (fl)	71,7	60 a 72
CHCM (%)	27,54	34 a 38
Plaquetas diretas	45 x 10 ³	200 a 500 x 10 ³
Leucograma		
	Valor Absoluto	Valor absoluto (Referência)
Leucócitos	30.895	6000 a 17000
Bastonetes	304	0 a 300
Segmentados	27.810	3000 a 11500
Linfócitos	2.472	2000 a 9000
Monócitos	309	200 a 1400
Eosinófilos	0	100 a 1200
Exames bioquímicos séricos		
Ureia	181,0	21,4 a 59,9
Creatinina	2,9	0,5 a 1,5
ALT (Alanina Aminotransferase)	73,0	21 a 86
Albumina	3,18	2,6 a 3,3
Fosfatase Alcalina (mg/dL)	24,0	20 a 156

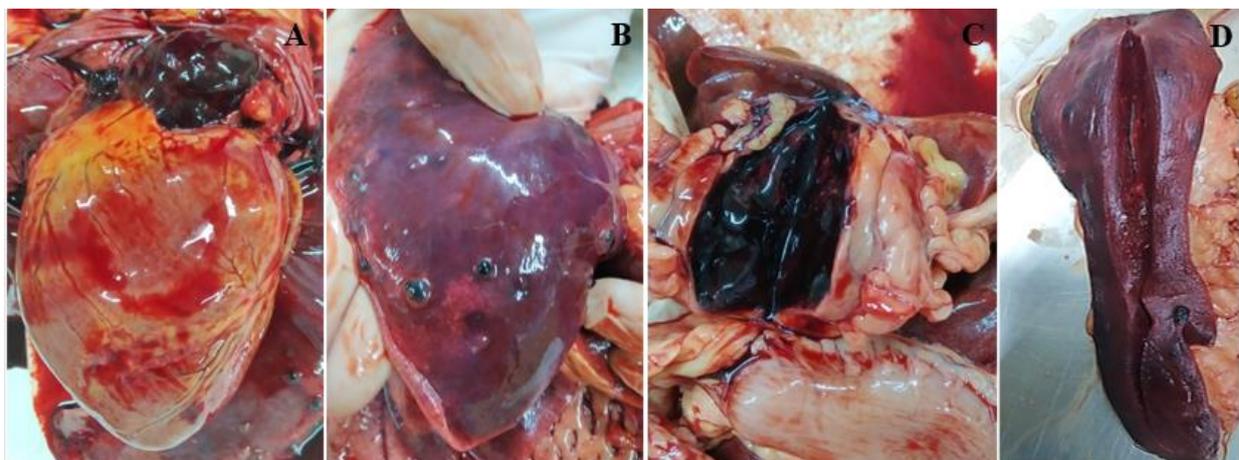
Fonte: Laboratório de Patologia Clínica – Hospital Veterinário UNIMAR

Em ambulatório realizou-se prova de carga com cristalóides, infusão de Noroadrenalina, Cloridrato de Tramadol 3mg/kg/Subcutâneo (SC), Ondansetrona 0,5mg/kg/Intravenoso (IV), Omeprazol 1mg/kg/IV, Doxicilina 7,5mg/kg/Via oral (VO) e oxigenioterapia.

O animal foi submetido a pericardiocentese guiada por ultrassom, durante o procedimento o paciente apresentou parada cardiorrespiratória evoluindo para o óbito. O líquido da efusão pericárdica coletado e o cadáver foram encaminhados ao setor de Patologia Animal do Hospital Veterinário da UNIMAR para análises citológicas e necroscópicas respectivamente.

Macroscopicamente o líquido apresentava-se com coloração vermelho-enegegida com presença de coágulos sanguíneos, sendo centrifugado a 1250 rotação por minuto (r.p.m.) durante cinco minutos e confeccionadas lâminas citológicas pela técnica *Squash*, coradas com Giemsa. Microscopicamente observou-se moderada quantidade de células mesenquimais ovaladas a alongadas, com citoplasma vacuolizado, com anisocitose moderada, anisocariose acentuada, pleomorfismo moderado e ocorrência de binucleação, ademais, verificou-se acentuada quantidade de hemácias integras, neutrófilos hipersegmentados e emperipolese, sendo compatível com neoplasia de origem mesenquimal maligna de provável origem vascular (Figura 3A).

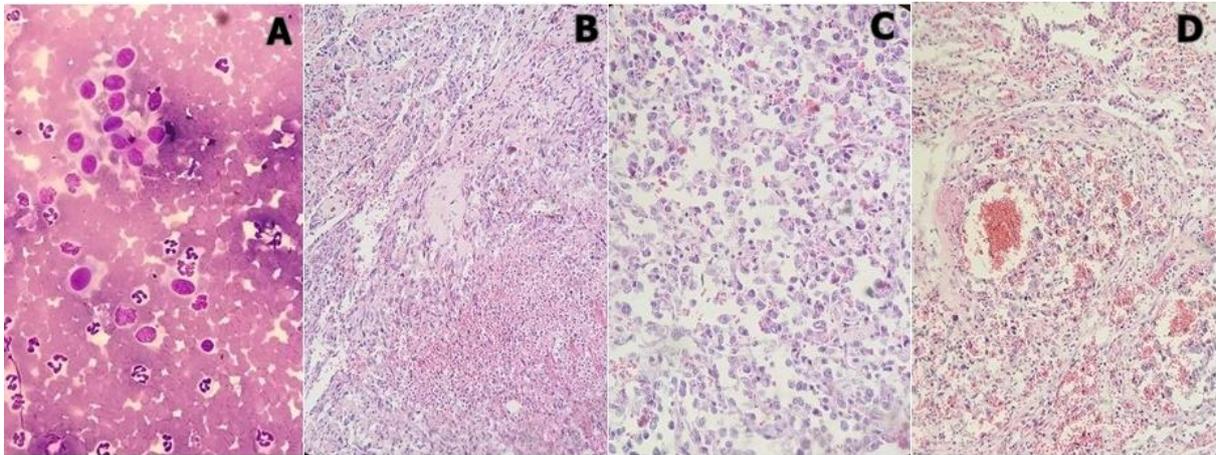
Em exame de necropsia não foram constatadas alterações em exame externo. Ao examinar a cavidade torácica verificou-se a presença de coágulos em cavidade pericárdica, compatível com hemopericárdio, em coração foi detectado nódulo de coloração vermelho-enegegida e aspecto hemorrágico, medindo 1,0 x 0,5 x 0,5 cm em átrio direito (Figura 2A), hipertrofia átrio ventricular esquerda e endocardiose em válvula mitral, em pulmões verificou-se a presença de múltiplos nódulos enegrecidos, medindo de 0,2 x 0,1 cm até 0,3 x 0,5 cm (Figura 2B). Ao examinar a cavidade abdominal observou-se no fígado a presença de uma massa entre o lobo medial direito e lobo lateral direito, medindo 6,0 x 7,0 x 5,3 cm de coloração vermelho-escuro com cavitações ao corte (Figura 2C), no baço foram encontrados múltiplos nódulos medindo de 0,2 x 0,3 a 0,5 x 1,0 cm (Figura 2D).



Fonte: Setor de Patologia Animal – Hospital Veterinário UNIMAR

Figura 2 – Imagens de necropsia, nódulo vermelho-enegegido com aspecto hemorrágico em átrio direito (A), múltiplos nódulos enegrecidos em superfície de lobo caudal do pulmão direito (B), massa vermelha-escuro com cavitações ao corte entre lobo medial direito e lobo lateral direito hepático (C), múltiplos nódulos em superfície de baço (D).

As nodulações neoplásicas foram colhidas, fixadas em formalina 10%, desidratadas com álcool etílico com concentrações variando de 70%, 80%, 90% e absoluto, diafanizadas com xilol e impregnadas em parafina para processamento de lâminas histopatológicas coradas com Hematoxilina e Eosina (HE). Em microscopia, verificou-se em coração, pulmão, fígado e baço a presença bem demarcada de proliferação de células mesenquimais ovaladas e alongadas pleomórficas, formando espaços vasculares irregulares repletos de hemácias entremeadas em estroma fibrovascular escasso, ademais, estas células exibiram citoplasma indistinto, pouco delimitado, escasso e basofílico, com núcleo ovalado, com posicionamento paracentral, cromatina frouxa e ocorrência de multinucleações. Destaca-se a observação de extensas áreas de necrose, hemorragia e processo inflamatório agudo em permeio á neoplasia. Diante dos achados microscópicos, o diagnóstico histopatológico foi estabelecido como hemangiossarcoma (Figura 3B, C e D).



Fonte: Setor de Patologia Animal – Hospital Veterinário UNIMAR

Figura 3 – Imagem de exame citológico realizado do líquido pericárdico contendo células mesenquimais ovaladas e processo inflamatório neutrofilico em aumento de 40x, coloração Giemsa (A), histopatológico de massa cardíaca apresentando proliferação de células endoteliais formando espaços vasculares e intensa desmoplasia em aumento de 20x, coloração HE (B), histopatológico de massa hepática apresentando perda geral de arquitetura formando espaços vasculares com quantidade discreta de hemácias e intensa pleomorfismo em aumento de 40x, coloração HE (C), histopatológico com formação nodular em parênquima pulmonar com perda de arquitetura e proliferação acentuada de células neoplásicas associadas a processo inflamatório em aumento de 20x, coloração HE (D).

DISCUSSÃO

A literatura relata a maior prevalência de HAS em cães idosos, com idade entre oito e quatorze anos, informação compatível com a predisposição do canino do caso relatado ao desenvolvimento desta neoplasia, uma vez que o canino estava com 10 anos de idade (FREITAS; YI; FORLANI, 2019; SOARES et al., 2017; SMITH, 2003). Fato também observado por Yamamoto et al., (2013), que em seu estudo epidemiológico, clínico e patológico de 51 casos de HAS cardíaco em cães, constata que a média de idade dos animais acometidos foi de 10,7 anos.

A inespecificidade de sinais clínicos e de achados ao exame físico é frequente em casos de HAS visceral, de modo que geralmente sem exames complementares a elaboração de suspeita clínica de HAS pode ser dificultado (PINTO, 2015). Sinais clínicos como anorexia, hipodipsia, êmese, dispnéia, dificuldade para manter-se em estação e se locomover, como descrito no caso relatado, embora não sejam patognômicos, são frequentemente citados em caninos com HAS visceral (MARTINS; ALMEIDA; GOMES, 2019; SAGAROSA et al., 2018).

Alguns achados ao exame físico observados no caso, como abafamento de sons cardíacos na auscultação e alterações hemodinâmicas como a hipotensão severa podem ser atribuídos a efusão pericárdica (TREGGIARI et al., 2015). A ocorrência de mucosas oral e ocular hipocoradas pode ser atribuída por alguns autores a processos hemorrágicos (PIMENTEL, 2019), de maneira que outros autores também atribuem mucosas hipocoradas juntamente com abafamento de sons cardíacos, taquicardia, pulsos femorais fracos e taquipneia como anormalidades de HAS cardíaco (YAMAMOTO et al., 2013; WEISSE et al., 2005).

A trombocitopenia com contagens de 45×10^3 plaquetas encontradas em exame laboratorial pode ser associada ao acometimento esplênico por HAS verificado em exame necroscópico e histopatológico. Estudos elaborados por Wong et al. (2015) e Hammond e Persillo-Crosby (2008) constataram que caninos com contagem de plaquetas inferior ou igual a 83×10^3 e inferior a 90×10^3 respectivamente, possuem valor preditivo positivo elevado para hemangiossarcoma. Enquanto Hammer et al. (1991) cita que a trombocitopenia é uma alteração laboratorial frequente em animais com HAS, estando presente em 75% dos caninos com esta neoplasia.

A leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda regenerativo podem ser secundárias mais frequentemente a necrose tumoral, enquanto anormalidades bioquímicas

séricas como o aumento de substâncias marcadoras de função renal conforme observados no caso, não são específicos de HAS, porém podem refletir o envolvimento de diversos órgãos (SMITH, 2003). Evidencia-se que a eosinopenia observada em leucograma não possui significado clínico.

A presença de efusão pericárdica, detectada em exame de necropsia, com características citológicas compatíveis com neoplasia de origem mesenquimal maligna de provável origem vascular, é considerada um achado comum em caninos com neoplasias em coração, sendo o HAS a neoplasia mais comum neste órgão (DESANDRE-ROBINSON; QUINA; LURIE, 2018). Ademais, o achado necroscópico de um nódulo em átrio direito, confirmado em exame histopatológico como HAS, é considerado um achado comum em pacientes com esta neoplasia, uma vez que o HAS cardíaco tende a estar localizado em 63% dos casos no átrio direito (GUNASEKARAN et al., 2019) e uma vez em que acomete este lado do coração é frequente a ocorrência de efusão pericárdica, insuficiência cardíaca congestiva e dispnéia (PINTO, 2015), conforme observado no caso relatado.

Nódulos em fígado e pulmão também foram encontrados em exame de necropsia e confirmados como HAS em histopatologia, sendo prováveis lesões metastáticas, uma vez que tais órgãos são os principais tecidos predispostos a metástases por HAS em cães (MARTINS; ALMEIDA; GOMES, 2019).

O canino atendido já se encontrava com vários órgãos acometidos pelo HAS, de maneira que a doença se encontrasse em estágio avançado e com prognóstico clínico reservado, de modo que o paciente evoluísse para o óbito no mesmo dia do atendimento inicial, uma vez que o diagnóstico foi tardio não havendo tempo hábil para procedimentos terapêuticos diretos ao quadro neoplásico, já que o diagnóstico de HAS foi realizado após o óbito do animal, através de exame de necropsia e histopatológico. Ressalta-se que embora seja pouco frequente em decorrência do comportamento biológico do tumor, o diagnóstico precoce é de extrema importância para o estabelecimento de prognósticos clínicos melhores, bem como, possibilita melhor efetividade das terapias (FREITAS; YI; FORLANI, 2019).

CONCLUSÃO

O presente relato demonstra a importância da realização de exames necroscópicos e histopatológicos, uma vez que foram estes meios que permitiram o diagnóstico de HAS mesmo

após o óbito do animal. O atendimento do paciente foi tardio, a neoplasia se encontrava disseminada, não havendo tempo hábil para o diagnóstico da neoplasia em vida, bem como, para intervenções terapêuticas eficazes. Evidencia-se que o diagnóstico precoce, realizado de forma definitiva por exames de histopatologia, propicia melhor prognóstico para o paciente, já que permite maior efetividade de intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMBOIM, A.D.S.; et al. 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.

CHIPUNZA, J.; et al. Canine cutaneous neoplasms: prevalence and influence of age, sex and site on the presence and potencial malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 76, n.2, p.59-62, 2005.

DESANDRE-ROBINSON, D.M.; QUINA, M.T.; LURIE, D.M. Pericardial Hemangiosarcoma in a 10-Year-Old Papillon. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.54, n.5, p.1-5, set/oct., 2018.

FERRAZ, J.R.D.S.; et al. Hemangiossarcoma canino: Revisão de literatura. **JBCA - Journal Brasileiro de Ciência Animal**, v.1, n.1, p.35-48, 2008.

FERREIRA, A.R.A.; et al. Hemangiossarcoma cardíaco em cão: relato de caso. **Medicina Veterinária - Recife**, v.5, n.4, p.17-25, 2011.

FILGUEIRA, K.D.; et al. Hemangiossarcoma cutâneo com metástase no sistema nervoso central de um canino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.40, n.1, p.1-10, 2011.

FLORES, M. M.; et al. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemagiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). **Pesquisa veterinária brasileira**, v.32, n.12, p.1319-1328, 2012.

FREITAS, J.; YI, L.C.; FORLANI, G.S. Hemangiossarcoma canino: revisão. **PUBVET**, v.13, n.8, p.1-9, ago., 2019.

GORITZ, M.; et al. Canine Splenic Haemangiosarcoma: Influence of Metastases, Chemotherapy and Growth Pattern on Post-splenectomy Survival and Expression of Angiogenic Factors. **J. Comp. Path.**, v.149, p.30-39, 2013.

GUNASEKARAN, T.; et al. Pericardial Effusion in a Dog with Pericardial Hemangiosarcoma. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.23, p.81-87, 2019.

HAMMER, A.S.; et al. Hemostatic Abnormalities in Dogs With Hemangiosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.5, n.1, p. 11-14, 1991.

HAMMOND, T.N.; PESILLO-CROSBY, A. Prevalence of hemangiosarcoma in anemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003–2005). **JAVMA**, v.232, n.4, p.553-558, 2008.

LAMERATO-KOZICKI, A.R.; et al. Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. **Hematological malignances**, v.34, n.7, p.870-878, 2006.

MACHADO, R.; et al. Hemangiossarcoma esplênico em cão: relato de caso. **Revista interdisciplinar de Ensino, Pesquisa e Extensão – UNICRUZ**, v. 5, n. 1, p.1-5, 2017.

MARTINS, K.P.; ALMEIDA, C.B.; GOMES, D.E. Hemangiossarcoma Canino. **Revista Científica UNILAGO**, v.1, n.1, p.1-12, 2019.

MEDEIROS JÚNIOR, L.C.; CORDOVANI, P. Diagnóstico por imagem na pesquisa de metástases de neoplasias mamárias. **Revista Nosso Clínico**, v.9, n.50, p.20-28, 2006.

PIMENTEL, I.S. **Hemangiossarcoma e cães: Uma revisão de literatura**. Cruz das almas: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, 2019. 38p.

PINTO, M.P.R. **Hemangiossarcoma multicêntrico canino: Relato de caso**. Salvador - BA: Universidade Federal da Bahia - Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2015. 36p.

ROZOLEN, J.M. **Investigação e validação de fatores prognósticos em hemangiossarcomas esplênicos caninos**. Botucatu - SP: Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2020. 51p.

SAGAROSA, T.S.; et al. Hemangiossarcoma: estudo de 14 casos atendidos em um hospital escola. **Revista Terra e Cultivo**, v.34, n.66, p.83-89, 2018.

SANTOS, A.M.D.; et al. Sarcoma de tecido muscular esquelético (hemangiossarcoma muscular) região sacro-íliaca de cão - Relato de caso. **Revista NIP - Unidesc**, v.1, n.1, 2016.

SANTOS, I.F.C.D.; et al. Hemangiossarcoma cutâneo canino com metástase esplênica – relato de caso. **Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 2, n. 3, p. 198-202, 2012.

SANTOS, I.I.P. **Associação entre parâmetros eritrocitários e prognóstico de hemangiossarcoma esplênico em cão - Dissertação de Mestrado**. Lisboa: Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária, 2018, 90p.

SMITH, A. N. Hemangiossarcoma in dogs and cats. **Vet Clin Small Anim**, v.33, p.553-552, 2003.

SOARES, N.P.; et al. Hemangiomas e hemangiossarcoma em cães: estudo retrospectivo de 192 casos (2002-2014). **Ciência animal brasileira**, v.8, p.1-10, 2017.

TAMBURINI, B.A.; et al. Gene expression profiles of sporadic canine hemangiossarcoma are uniquely associated with breed. **PloS One**, v.4, n.5, p. 1-12, 2009.

THRALL, M. A. Discussão de casos. In: THRALL, A.M; ET al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. Apêndice, p.476-576.

TREGGIARI, E.; et al. A descriptive review of cardiac tumours in dogs and cats. **Veterinary and comparative oncology**, v. 15, n.2, p.273-288, 2015.

WEISSE, C.; et al. Tempo de sobrevivência em cães com hemangiossarcoma de átrio direito tratados por meio de ressecção cirúrgica com ou sem quimioterapia adjuvante: 23 casos (1986-2000). **J Am Vet Med Assoc.**, v.226, n.4, p.575-579, 2005.

WENDELBUGM, K.M.; et al. Survival time of dogs with splenic hemangiossarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012). **JAVMA**, v.247, n.4, p.393-403, 2015.

WONG, R.W.; et al. Erythrocyte and Biochemical Abnormalities as Diagnostic Markers in Dogs With Hemangiossarcoma Related Hemoabdomen. **Veterinary Surgery**, v.44, p.852-857, 2015.

YAMAMOTO, S.; et al. Epidemiological, Clinical and Pathological Features of Primary Cardiac Hemangiosarcoma in Dogs: A Review of 51 Cases. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.75, n.11, p.1433-1441, jun., 2013.