



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ISABELA COUTO PIMENTEL**

**HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**CRUZ DAS ALMAS**

**2019**

ISABELA COUTO PIMENTEL

## **HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada a Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para conclusão do curso de Graduação em Bacharelado em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos de Oliveira Filho.

CRUZ DAS ALMAS

2019

# FICHA CATALOGRÁFICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Isabela Couto Pimentel

Hemangiossarcoma em cães: uma revisão de literatura



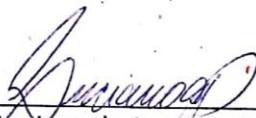
---

Prof. Dr. José Carlos de Oliveira Filho  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



---

MSc. Reuber de Carvalho Cardoso  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



---

Prof. Dr. Luciano da Anunciação Pimentel  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, BA, 04 de Julho de 2019.

“Tudo o que temos que decidir é o que  
fazer com o tempo que nos é dado”.

(J.R.R. TOLKIEN)

## **AGRADECIMENTOS**

Eterna gratidão a Deus, pois até aqui Ele tem me ajudado com muita graça e misericórdia. Meu Amor Verdadeiro, que permite dificuldades em meu caminho para que se abram novos caminhos melhores, pois sei que os pensamentos que Ele tem sobre mim são de paz, minha força, meu amigo, meu conselheiro e Pai. A minha querida família que me trouxe e me manteve nesse mundo com todo amor, minha mãe Susana com sua sabedoria e bondade, meu pai Antônio José com sua gentileza e carinho e minha irmãzinha com seu companheirismo e racionalidade me ajudaram a traçar meu caminho, a chegar aonde cheguei e a comemorar cada degrau alcançado durante toda minha trajetória. A minha avó de quem herdei o gosto ávido por leitura e a boa aparência. A meu avô que me ensinou que a vida é curta demais para perder tempo com amarguras, me diverte com suas anedotas e me desafia a fazer cirurgia em um mosquito.

A meus amigos desde a época do colégio, Marcelo, Pedro, Jhenyffer, Silvio e Alanna que, apesar da distância, mantiveram contato sempre que podiam e me animavam com suas conversas. A meus amigos que fiz durante o curso, que foram muitos, mas em especial Alexandra e Camila que me acompanharam durante momentos difíceis e Vinícius que me tirou de diversas emboscadas. A meus professores Wendell Perinotto e Veridiana Fernandes que me aceitaram de braços abertos em seus laboratórios e me ensinaram muito sobre como ser profissional. A meu orientador prof. Dr. José Carlos de Oliveira Filho pela paciência e por ter me ajudado com excelência a construir minha primeira monografia.

A meu Colégio Gênesis que me formou uma cidadã consciente, com professores amigos, como Daniel e Riva e minha incentivadora Marcela. A minha psicóloga Larissa que me ajudou a enxergar a vida com mais leveza. As pessoas que conheci durante o percurso da vida e que, apesar de não terem sido citadas, me ajudaram a formar a mulher que hoje sou e guardo cada ensinamento aprendido no coração.

Celebro esse momento pela fé e força que tive durante o curso.

Muito obrigada.

PIMENTEL, Isabela Couto. **Hemangiossarcoma em cães: uma revisão de literatura**. 38 f. Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2019.

## RESUMO

O hemangiossarcoma (HSA) é um tumor maligno, invasivo e indiferenciado do endotélio dos vasos sanguíneos com alto poder metastático mais frequente nos cães, principalmente entre 9 e 11 anos de idade. Devido ao aumento da incidência do HSA, neste trabalho buscou-se investigar como a literatura científica aborda a etiopatogenia do hemangiossarcoma em cães, bem como a epidemiologia, características clínicas e tratamento. Os resultados apontam que apesar de não ter uma etiologia bem definida, é entendido que há o fator genético envolvido, porém, a incidência solar crônica em cães de pele clara e em regiões de pele glabra ou pelo curto pode favorecer o desenvolvimento do HSA canino. Os cães com hemangiossarcoma podem apresentar-se assintomáticos ou com sinais inespecíficos, mas seus sinais clínicos dependem da localização, tamanho e ruptura da neoplasia que quando ocorre resulta em choque hipovolêmico ou tamponamento cardíaco, presença de metástase e coagulopatias associadas. Para diagnóstico, a citologia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) pode auxiliar, porém na maioria das vezes a biópsia é mais indicada. Na macroscopia, o HSA apresenta-se como massa macia ou firme, isolada e delimitada com uma coloração que varia de avermelhada a enegrecida que, quando incisionada, exsuda sangue. Na microscopia, as células apresentam-se fusiforme, com grandes núcleos celulares que são hipercromáticos, pleomórficos e citoplasmas pálidos, arranjadas de tal modo que formam canais vasculares irregulares de tamanhos diferentes. O tratamento do HSA vai depender da localização e da presença, ou não, de metástases, assim como seu prognóstico depende do estágio clínico. O hemangiossarcoma cutâneo tem um melhor prognóstico e seu tratamento geralmente é apenas cirúrgico. A quimioterapia tem maior sucesso antes da ocorrência de metástase. É indicada para o tratamento de hemangiossarcoma visceral, mesmo após a excisão cirúrgica.

**Palavras-chave:** cão, endotélio vascular, neoplasia

PIMENTEL, Isabela Couto. **Hemangiossarcoma: uma revisão de literatura**. 38 f. Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2019.

### **ABSTRACT**

Hemangiossarcoma (HSA) is a malignant, invasive and undifferentiated tumor of the endothelium of the blood vessels with high metastatic power more frequent in the dogs, mainly between 9 and 11 years old. Due to the increased incidence of HSA, this study aimed to investigate how the scientific literature addresses the etiopathogenesis of hemangiossarcoma in dogs, as well as the epidemiology, clinical characteristics and treatment. The results indicate although it does not have a well defined etiology, it is understood that there is the genetic factor involved, however, the chronic solar incidence in dogs with light skin and in areas of glabrous or short skin may favor the development of canine HSA. The dogs with hemangiossarcoma may be asymptomatic or with nonspecific signs, but their clinical signs depend on the location, size and rupture of the neoplasia that, when it occurs, results in hypovolemic shock or cardiac tamponade, presence of metastasis and associated coagulopathies. For diagnosis, fine needle aspiration cytology (FNAC) may help, but biopsy is most often indicated. In macroscopy, HSA appears as a soft or firm mass, isolated and delimited with a coloration ranging from reddish to blackish, which, when incised, exudes blood. In microscopy, the cells are fusiform, with large cell nuclei that are hyperchromatic, pleomorphic and pale cytoplasm, arranged in a way that it is possible to form irregular vascular canals of different sizes. The treatment of HSA will depend on the location and presence or absence of metastases, as well as its prognosis depends on the clinical stage. Cutaneous haemangiosis has a better prognosis and its treatment is usually only surgical. Chemotherapy is more successful before metastasis, but is indicated for the treatment of visceral hemangiossarcoma, even after surgical excision, in order to avoid metastasis.

**Key- words:** dog, vascular endothelium, neoplasia

## LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Neoplasias primárias em baço canino vistas em uma celiotomia	21
Figura 2. Hemangiossarcoma cutâneo em cão em região glabra do abdômen	23
Figura 3. Hemangiossarcoma pulmonar multifocal canino com apresentação em pápulas e nódulos escurecidos	23
Figura 4. Hemangiossarcoma canino em apresentação de manchas enegrecidas no encéfalo	24
Figura 5. Nódulos metastáticos de hemangiossarcoma canino em região cranial e cerebral	24
Figura 6. Grande massa de HSA esplênico em cão com pequenos nódulos variando entre 0,1 a 5 cm de diâmetro no mesentério (seta)	25
Figura 7. Corte histológico cutâneo de um cão com HSA e alterações actíneas solares. Coloração de hematoxilina e eosina	26
Figura 8. Corte histológico cutâneo de um cão com HSA e elevação da epiderme. Coloração de hematoxilina e eosina	27
Figura 9. Corte histológico cutâneo de um cão com massa tumoral pouco demarcada e com invasão de tecido subcutâneo. Coloração de hematoxilina e eosina	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HSA	Hemangiossarcoma
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 A ETIOPATOGENIA DO HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES</b> .....	15
<b>3 A EPIDEMIOLOGIA DO HEMANGIOSSARCOMA</b> .....	16
<b>4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO HEMANGIOSSARCOMA</b> .....	18
4.1 SINAIS CLÍNICOS .....	18
4.2 HEMOGRAMA .....	21
4.3 DIAGNÓSTICO .....	21
<b>5 ACHADOS MACROSCÓPICOS DO HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES</b> .....	22
<b>6 ACHADOS HISTOLÓGICOS DO HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES</b> .....	27
<b>7 FORMAS DE TRATAMENTO E O PROGNÓSTICO DO HEMANGIOSSARCOMA</b> .....	30
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	34
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35

## 1 INTRODUÇÃO

A incidência de neoplasias em cães tem aumentado no decorrer dos anos, devido a um aumento na expectativa de vida canina (WITHROW; VAIL; PAGE, 2006). Dentre essas neoplasias, o hemangiossarcoma (HSA) tem certa relevância, principalmente por ser considerado o principal tumor primário do baço (MORRIS; DOBSON, 2001), responsável por 45 a 51% das neoplasias malignas do baço no cão (THAMM, 2007).

O HSA é um tumor maligno do endotélio dos vasos sanguíneos, altamente invasivo e com alto poder metastático (BERGMAN, 2005). Afeta animais mais velhos, com uma média de idade de 10 anos (BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; WARD et al, 1994; MORRISON, 2002; THAMM, 2007). Dentre as espécies, é mais comum em cães, principalmente na raça pastor alemão (PASTOR, 2002; MORRISON, 2002; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002; THAMM, 2007), e raramente afeta gatos, grandes animais e humanos.

Este tumor pode apresentar-se na forma visceral ou na forma não-visceral (SCHULTHEISS, 2004), podendo manifestar-se de maneira focal ou, mais comumente, multicêntrica (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002). Além do baço, existem outros sítios primários que comumente o hemangiossarcoma se desenvolve, como átrio direito (MORRIS; DOBSON, 2001; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), pele e subcutâneo (BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; MORRISON, 2002; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002).

Devido ao aumento da incidência do HSA em cães, neste trabalho buscou-se realizar uma investigação norteada pela seguinte questão: Como a literatura científica aborda a etiopatogenia do hemangiossarcoma em cães, bem como a epidemiologia, características clínicas e tratamento? O interesse por estudar essa temática surgiu a partir da percepção de que pouco se conhece acerca da etiopatogenia do hemangiossarcoma.

A partir do problema de pesquisa proposto, este trabalho teve como **objetivo geral** investigar como a literatura científica aborda a etiopatogenia do hemangiossarcoma em cães. Nesse sentido, propõem-se como **objetivos específicos**: Analisar como a literatura pesquisada. Caracterizar, a partir da literatura pesquisada, o hemangiossarcoma quanto à epidemiologia; Identificar, em

relatos de casos apresentados na literatura, as características clínicas do hemangiossarcoma; Abordar as formas de tratamento e prognóstico do hemangiossarcoma segundo a literatura pesquisada.

## 2 A ETIOPATOGENIA DO HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES

Apesar de não ter uma causa definida, sabe-se que o fator genético e ambiental (TAMBURINI, 2009), como também a exposição crônica a luz solar, principalmente em regiões de pele glabra ou em animais de pelo curto, são importantes para o desenvolvimento do tecido neoplásico cutâneo (HARGIS; IHRKE; SPANGLER; STANNARD, 1992; BERGMAN, 2005; SZIVEK et al, 2012), predispondo a região exposta e tecidos adjacentes (SZIVEK, 2012). Por certas raças terem uma predisposição maior ao tumor em forma visceral, a genética é fortemente considerada como um dos fatores etiológicos (LOCKE, BARBER, 2006). Além disso, há relatos em humanos que trazem como possível causa de hemangiossarcoma a exposição a dióxido de tório, arsênico, andrógenos (THAMM, 2007), cloreto de vinil (LEWIS, 1999; THAMM, 2007) e a radioterapia (BRENN; FLETCHER, 2005), sendo esta última relatada também em cães (BENJAMIN et al, 1975).

No que se refere a ontogênese do hemangiossarcoma canino, Lamerato-Kozicki et al (2006) identificaram em sua pesquisa que o HSA tem origem de células endoteliais precursoras da medula óssea, observando que na neoplasia há um aumento exacerbado da expressão de proteínas definidores da stem cell hemangioblasto (CD133, CD34 e c-kit) e CD45, atualmente conhecida como Proteína Tirosina Fosfatase Receptora tipo C (PTPRC) que sinaliza processos da célula, como diferenciação, crescimento, transformação oncológica, mitose, entre outros (GENE, 2019). Cohen et al (2009) sugeriram que, além da mutação em células teciduais residentes, a origem do hemangiossarcoma pode estar relacionado com células progenitoras circulantes ou células-tronco adultas que foram recrutadas dos tecidos hematopoiéticos (medula óssea, mas também baço e fígado).

### 3 A EPIDEMIOLOGIA DO HEMANGIOSSARCOMA

O hemangiossarcoma é uma neoplasia de caráter maligno e altamente agressivo oriundo do endotélio dos vasos (BERGMAN, 2005), e, por isso, pode desenvolver-se como câncer primário em qualquer órgão ou tecido vascularizado (MORRIS; DOBSON, 2001; MORRISON, 2002), podendo apresentar-se de forma visceral ou não-visceral (SCHULTHEISS, 2004). Os cães são as espécies mais afetadas por essa afecção (PASTOR, 2002; MORRISON, 2002; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002; THAMM, 2007), atingindo principalmente cães de meia-idade até mais idosos, entre 9 a 11 anos (BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; WARD et al, 1994; MORRISON, 2002; THAMM, 2007).

O tumor apresenta-se comumente com uma característica multicêntrica (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002). Em sua forma visceral, seu principal sítio é o baço, sendo reconhecido como o tumor esplênico mais importante (MORRIS; DOBSON, 2001). Porém, também são locais primários do hemangiossarcoma, com certa frequência, o átrio direito (MORRIS; DOBSON, 2001; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), pele e subcutâneo (BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; MORRISON, 2002; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), e, menos frequente, fígado e pulmão (BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; PASTOR, 2002) que são os sítios mais frequentes de ocorrer metástases (MORRISON, 2002), usualmente através da via hematogênica (MORRIS; DOBSON, 2001)

O hemangiossarcoma é o principal sarcoma de tecido mole entre os cães (SILVEIRA, 2009), sendo inclusive mais comum que o hemangioma (SOARES, 2017). Já foi confirmada a não predisposição sexual (WARD et al, 1994; MORRISON, 2002; BERGMAN, 2005; SOARES et al, 2017), porém alguns estudos mostram uma leve inclinação para o seu desenvolvimento em cães machos (THAMM, 2007; FLORES et AL, 2012). Mais comum, na forma cutânea, em cães de pele clara e pelo curto (BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; HARGIS; IHRKE; SPANGLER; STANNARD, 1992; GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002; SZIVEK et al, 2012), principalmente em região de pele glabra (HARGIS; IHRKE; SPANGLER; STANNARD, 1992; SZIVEK et al, 2012), como as raças whippet e galgo (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002; BROWN; PATNAIK; MACEWEN, 1985; HARGIS; IHRKE; SPANGLER; STANNARD, 1992). Um estudo feito por Szivek et al

(2012) confirmaram que o local mais afetado pelo hemangiossarcoma cutâneo é a parede abdominal, provavelmente pela maior exposição nos comportamentos de banho-de-sol. No Brasil, o HSA é considerado um tumor muito comum em raças puras, como pastor alemão, boxer, rottweiler e pit bull (FLORES et al, 2012). Essas raças cuja incidência é maior são consideradas raças predispostas (SZIVEK et al, 2012).

Flores et al (2012) fizeram um levantamento em que cerca de 10% dos cães submetidos a necropsia no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre 1965 e 2012 tinham tumores. Dentro dessa estimativa, apenas cerca de 5% dos cães desenvolvem hemangiossarcoma (FLORES et al, 2012; SOARES et al, 2017), sendo a ocorrência de hemangiossarcoma cutâneo menos frequente ainda entre as neoplasias, em torno de 1% (SCHULTHEISS, 2004; MADUREIRA et al, 2015). Em seu estudo epidemiológico de neoplasias caninas na região central do Rio Grande do Sul entre 1964 a 2013, Flores et al (2016) confirmou a porcentagem de cerca de 10% dos cães submetidos a necropsia têm neoplasias, sendo 3,3% hemangiossarcoma multicêntrico, o sexto tipo de neoplasia mais prevalente. O hemangiossarcoma é responsável por 45 a 51% das neoplasias malignas do baço no cão (THAMM, 2007).

## 4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO HEMAGIOSSARCOMA

As características clínicas do hemangiossarcoma são observadas através dos sinais clínicos, hemogramas, biopsia, citologia e exames de imagem, conforme descrito a seguir.

### 4.1 SINAIS CLÍNICOS

Os cães com hemangiossarcoma podem apresentar-se assintomáticos (THAMM, 2007) ou com sinais inespecíficos como hiporexia, êmese e letargia. Em casos extremos há morte súbita devido a ruptura da neoplasia e/ou hemorragia, levando a um choque hipovolêmico (BERGMAN, 2005; THAMM, 2007). Mucosas pálidas devido à hemorragia, abdome distendido, dispnéia e perda de peso também são sinais clínicos observáveis na afecção (BERGMAN, 2005), sendo os mais comuns a fraqueza aguda no hemangiossarcoma visceral (THAMM, 2007). A hemorragia por ruptura também pode contribuir para disseminação das células cancerosas nos locais expostos ao sangue (GÜLBAHAR; GÜVENÇ; BEŞALTI, 1998). A progressão do tumor comumente cursa com letargia e anorexia progressiva (LOCKE; BARBER, 2006)

No exame físico do cão com hemangiossarcoma visceral é comum a presença de mucosas pálidas, tempo de preenchimento vascular aumentado e taquicardia. Na palpação, pode-se sentir uma fluidez abdominal com massa perceptível ou não (THAMM, 2007). Os sinais clínicos podem divergir a depender da localização (THAMM, 2007; PASTOR, 2002), tamanho e ruptura da neoplasia, presença de metástase e coagulopatias associadas (MORRISON, 2002), como Coagulação Intravascular Disseminada (CID) (PASTOR, 2002).

Quando o tumor está localizado no sistema gastrointestinal, os sinais clínicos geralmente são inespecíficos, como perda de peso, anorexia, letargia, distensão abdominal, constipação, dor, êmese, diarreia (MORRIS; DOBSON, 2001) e hepatomegalia neoplásica (MORRISON, 2002). Quando há obstrução biliar podem manifestar sinais de doença hepática e icterícia (MORRIS; DOBSON, 2001).

Os casos de hemangiossarcoma canino localizado na pele e no subcutâneo costumam ter uma coloração que varia de vermelho-escurecida a púrpura, com um

aspecto flutuante e macio (MORRISON, 2002). Com muita frequência, esses animais apresentam ulceração e os tutores associam a algum trauma (WARD et al, 1994). Nas apresentações cutâneas onde também houve uma invasão do tecido subcutâneo, há probabilidade do desenvolvimento de metástase dobrava, comparado com os casos onde apenas a derme era afetada (SZIVEK et al, 2012).

Os sinais clínicos do hemangiossarcoma cardíaco são associados a tamponamento cardíaco, devido à hemorragia pericárdica e sinais de insuficiência cardíaca (THAMM, 2007) congestiva do lado direito (MORRISON, 2002), incluindo dispnéia, tosse, ascite, síncope, disritmia e perda de peso presentes, principalmente, quando há o acometimento do átrio direito. A CID, quando ocorre, pode resultar em diátese hemorrágica. Em casos mais extremos, pode acontecer morte súbita por ruptura ou disritmia cardíaca (MORRIS; DOBSON, 2001). Efusão pericárdica, abafamento dos batimentos cardíacos e a congestão cardíaca direita também podem ser sinais presentes (MORRISON, 2002). ) No exame físico do animal com hemangiossarcoma cardíaco é comum a presença de sons cardíacos alterados, pulso paradoxal, devido às alterações na respiração, e ascite (THAMM, 2007). Massas neoplásicas podem também estar associadas a arritmias ventriculares (MORRISON, 2002).

Em geral, os sarcomas oriundos do baço têm sinais clínicos inespecíficos do cão com mal-estar (MORRIS; DOBSON, 2001), podendo apresentar anorexia, depressão, fraqueza progressiva ou episódica e perda de peso (MORRISON, 2002). O hemangiossarcoma esplênico pode ser detectado como achado incidental (MORRIS; DOBSON, 2001), quando não há uma esplenomegalia neoplásica (MORRISON, 2002). Porém, em situações mais extremas, pode haver um colapso agudo pós-ruptura da massa neoplásica primária, detectado pela palidez, fraqueza, letargia e anorexia (MORRIS; DOBSON, 2001) resultando em um hemoperitônio, podendo haver a necessidade de uma transfusão de sangue (MORRISON, 2002). Há possibilidade de haver sangramentos devido a CID (MORRIS; DOBSON, 2001).

O estágio clínico é importante para definição do prognóstico devido a apresentação da neoplasia. O estágio clínico será usado para classificar se há uma disseminação neoplásica, qual tratamento necessário, se for um tratamento cirúrgico, qual a amplitude da ressecção, (WARD et al, 1994), se há risco de

recorrência, o que pode afetar a sobrevida, (MCSPORRAN, 2009) e também um fator prognóstico para metástase (COINDRE, 2006). Como é possível ver na Tabela 1, no estágio I pode não haver evidência do hemangiossarcoma ou ele está limitado apenas ao seu sítio primário, não há evidência do envolvimento de linfonodo e não há evidência de metástase. No estágio II, o hemangiossarcoma pode estar limitado ao seu sítio primário ou, além disso, estar rompido. Nesses casos não há evidência do envolvimento de linfonodo ou há alteração no linfonodo regional, e há evidência de metástase na mesma cavidade que está o sítio primário. Já no terceiro estágio, o hemangiossarcoma pode estar limitado ao seu sítio primário e rompido ou pode estar invadindo tecidos adjacentes, há evidência do envolvimento de linfonodo regional e/ou já pode ser notada alterações em linfonodos distantes e há evidência de metástase em estruturas distantes (MORRIS; DOBSON, 2001).

**Tabela 1: Estágio clínico para hemangiossarcoma canino**

---

T – Tumor Primário
T0 = Sem evidência do tumor
T1 = Tumor limitado ao sítio primário
T2 = Tumor limitado ao sítio primário, mas rompido
T3 = Tumor invadindo estruturas adjacentes
L – Linfonodos
L0 = Sem evidência de envolvimento de linfonodos
L1 = Linfonodos regionais envolvidos
L2 = Linfonodos distantes envolvidos
M – Metástase
M0 = Sem evidência de metástase
M1 = Metástase na mesma cavidade que o tumor primário
M2 = Metástases distantes
Estágio Clínico
I = T0 ou T1, L0, M0
II = T1 ou T2, L0 ou L1, M1
III = T2 ou T3, L1 ou L2, M2

---

Fonte: MORRIS; DOBSON (2001, p. 140).

A aparência do tumor depende muito do seu estágio clínico (WARD et al, 1994). Segundo os achados do estudo de Ward et al (1994) sobre hemangiossarcoma cutâneo em 25 cães, no estágio I os tumores eram pápulas ou

nódulos com aspecto firme, elevado, de coloração vermelha à púrpura escuro, limitados a derme. Já os tumores do estágio II e III tinham aspecto de massas flutuantes, de firmes a macias, e uma descoloração hemorrágica, envolvendo também os tecidos hipodérmicos. As neoplasias de estágio I têm uma menor chance de recidiva (7%) do que as neoplasias de estágio II (35%) e estágio III (75%) (MCSPORRAN, 2009).

#### 4.2 HEMOGRAMA

Achados comuns no eritrograma de um cão com hemangiossarcoma incluem uma anemia (LOCKE; BARBER, 2006) normocítica normocrômica e trombocitopenia (MORRISON, 2002). A trombocitopenia pode acontecer pela perda, pelo sequestro de plaquetas para o tumor ou pela CID. A anemia pode acontecer pela perda ou pela fragmentação que pode ocorrer quando os eritrócitos atravessam a malha de fibrina nos vasos da neoplasia (MORRIS; DOBSON, 2002). Porém podem haver indicadores de regeneração, como eritrócitos nucleados e reticulocitose como resposta regenerativa da medula óssea, e anisocitose e policromasia. Já no leucograma, é comum encontrar leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda e monocitose, possivelmente devido a hemorragia dentro do sarcoma e necrose (MORRISON, 2002).

Podem também ser encontrados acantócitos e esquistócitos como indicativo de hemangiossarcoma (MORRIS; DOBSON, 2001). Os acantócitos são eritrócitos com defeitos na membrana eritróide (RODGERS; YOUNG, 2017) apresentando protusões visíveis. Já os esquistócitos são eritrócitos fragmentados de forma irregular (KÖHLER; WANDEL; BRUNCK, 1991), formados pela fragmentação que pode ocorrer pela malha de fibrina, como citado anteriormente.

#### 4.3 DIAGNÓSTICO

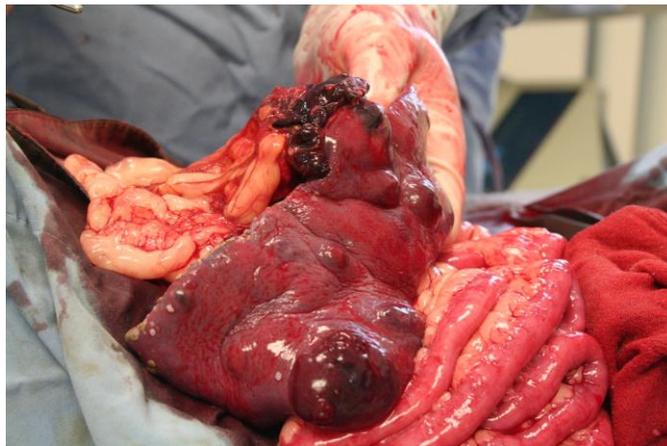
O exame clínico é importante para o direcionamento do médico veterinário para o sítio afetado, e as alterações sanguíneas podem auxiliar nesse direcionamento (MORRISON, 2002).

A citologia por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) pode auxiliar na confirmação do diagnóstico, porém com o risco de causar a hemorragia por

transpassar o tumor (MORRISON, 2002), além de ser um método difícil por conta da grande quantidade de sangue presente na amostra que pode dificultar a visão das células neoplásicas (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002) além de disseminá-las. É mais indicado que a punção seja feita em caso de esplenomegalia generalizada e quando o tumor tem textura sólida quando observado pelo ultrassom (MORRIS; DOBSON, 2001). A confirmação do hemangiossarcoma é por histopatológico, na maioria das vezes (MORRISON, 2002), através da exérese do tumor. Em apresentações viscerais, como no baço, é preferível o método de retirada do tumor, além da celiotomia permitir uma avaliação do órgão (MORRIS; DOBSON, 2001), como mostra a Figura 1.

Radiografias também podem ser utilizadas. No tórax, pode servir para investigação para metástases em pulmão e derrames pleural e/ou pericárdico. No abdome, pode ser detectada a presença de efusão, hepatomegalia e/ou esplenomegalia. A ultrassonografia pode auxiliar na visualização das texturas dos órgãos (MORRISON, 2002), pode verificar a natureza vascular e a apresentação do tumor, e pode auxiliar no diagnóstico de metástase (MORRIS; DOBSON, 2001). Nos achados ultrassonográficos, o HSA esplênico apresenta-se como uma massa heterogênea e irregular (HUYNH, 2017), com áreas anecoicas e hiperecoicas, segundo Wrigley et al (1988) citado por Huynh (2017).

Figura 1. Neoplasias primárias em baço canino vistas em uma celiotomia.



Fonte: Cuyahoga Falls Veterinary Clinic  
(<https://hiveminer.com/Tags/laparotomy,spleen>)

A imuno-histoquímica pode auxiliar no diagnóstico de hemangiossarcoma. A pesquisa feita por Fosmire et al (2004) com os marcadores CD31 e CD117 em tecido esplênico apontou que há expressão de CD31 em células endoteliais com o tumor, porém, também havia expressão do mesmo em hematomas benignos. Já a expressão do marcador CD117 ocorreu apenas em células endoteliais com o hemangiossarcoma, diferenciando-as sensivelmente do hematoma benigno. Isso acontece porque o CD117 é expresso por células endoteliais primitivas pouco diferenciadas que dão origem ao hemangiossarcoma canino, enquanto os hemangiomas benignos são formados por células endoteliais maduras e diferenciadas. O fator de von Willebrand também pode ser utilizado na imuno-histoquímica na detecção do hemangiossarcoma, sendo mais sensível que a histopatologia sozinha (GIUFFRIDA; BACON; KAMSTOCK, 2017).

## 5 ACHADOS MACROSCÓPICOS DO HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES

O hemangiossarcoma cutâneo e subcutâneo geralmente é caracterizado como uma massa isolada e delimitada, de macia a firme e de tonalidade avermelhada a enegrecida (FIGURA 2), exsudando sangue quando incisionada (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), podendo apresentar áreas necróticas (GÜLBAHAR; GÜVENÇ; BEŞALTI, 1998).

Figura 2. Hemangiossarcoma cutâneo em cão em região glabra do abdômen



Fonte: BERSELLI (2011, p. 34)

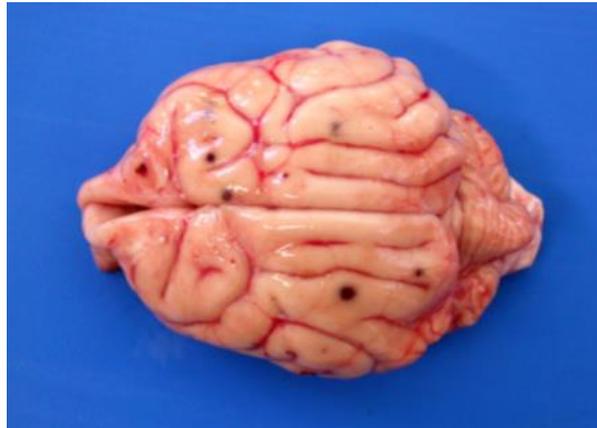
A apresentação do hemangiossarcoma pode ser multicêntrica ou focal, manifestando-se geralmente em formato de nódulo ou massas, e mais raramente como pápulas (FIGURA 3) ou máculas e/ou manchas, típica apresentação no encefálo (FIGURA 4) (FLORES, 2012).

Figura 3. HSA pulmonar multifocal canino com apresentação em pápulas e nódulos escurecidos



Fonte: FLORES (2012, p. 1322)

Figura 4. Hemangiossarcoma canino em apresentação de manchas enegrecidas no encéfalo



Fonte: FLORES (2012, p. 1323)

Os nódulos (FIGURA 5) apresentam-se com uma superfície lisa e brilhante, exibindo forma macia, cística, friáveis ou firmes, raramente umbilicados, podendo ter um coágulo em seu interior, aderido ou não (FLORES, 2012).

Figura 5. Nódulos metastáticos de hemangiossarcoma canino em região cranial e cerebral



Fonte: BERSELLI (2011, p. 34)

Na pesquisa de Flores et al (2012) no estudo de 40 casos de hemangiossarcoma, na maioria deles (cerca de 55%), mais de um órgão era atingido. O baço (FIGURA 6) era o principal, podendo apresentar diversas massas vermelho-escuras de variados tamanhos, modificando a conformação esplênica e levando a uma esplenomegalia.

Figura 6. Grande massa de HSA esplênico em cão com pequenos nódulos variando entre 0,1 a 5 cm de diâmetro no mesentério (seta).



Fonte: BERSELLI (2011, p. 34)

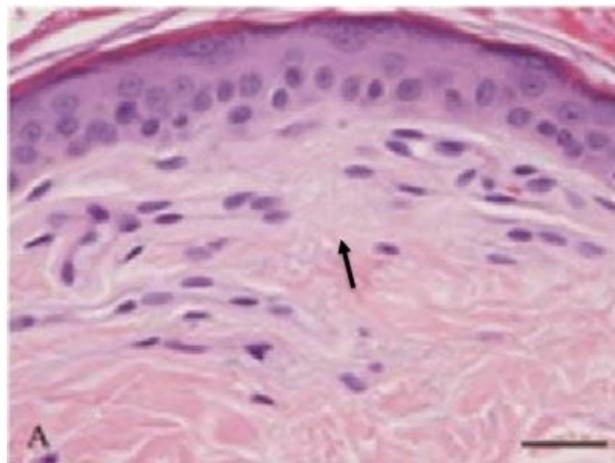
## 6 ACHADOS HISTOLÓGICOS DO HEMANGIOSSARCOMA EM CÃES

As células neoplásicas podem se apresentar em um formato fusiforme, de poligonal a ovóide com núcleos celulares são proeminentes, hipercromáticos e pleomórficos. Em geral, canais vasculares (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002) ou áreas sólidas são formados pelas células endoteliais imaturas oriundas do tecido neoplásico. O citoplasma celular apresenta-se claro (GÜLBAHAR; GÜVENÇ; BEŞALTI, 1998).

Na lâmina de uma amostra tecidual com hemangiossarcoma, estágios diversos das divisões mitóticas são notáveis. Entre as fissuras, o estroma é acelular, eosinofílico e hialino em alguns locais. Há uma possibilidade de uma associação com outros sarcomas pouco diferenciados, podendo ser notados em grandes áreas sólidas. Também pode haver áreas hemorrágicas (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), além de áreas difusas de necrose entre o tecido neoplásico e o tecido normal (GÜLBAHAR; GÜVENÇ; BEŞALTI, 1998).

Nos hemangiossarcomas cutâneos induzidos por radiação UV, na maioria das vezes, há alterações actínicas solares na pele, como modificação na pálida faixa superficial de colágeno e proeminência dos vasos superficiais (Figura 7) (SZIVEK et al, 2012).

Figura 7. Corte histológico cutâneo de um cão com HSA e alterações actíneas solares. Coloração de hematoxilina e eosina

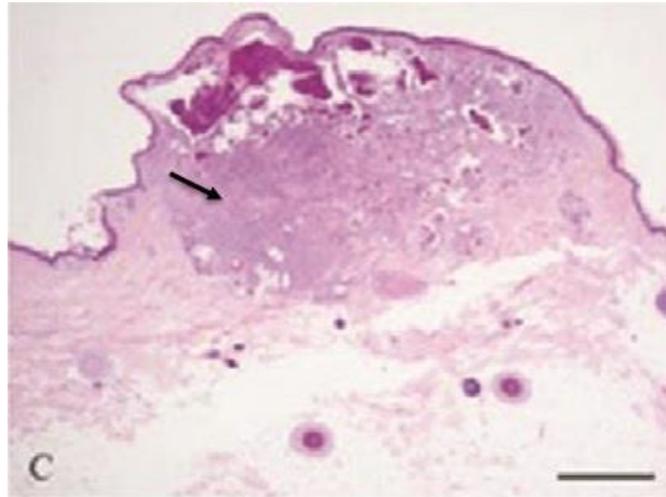


Fonte: SZIVEK et al (2012, p. 67)

Dentro da faixa de colágeno pode haver várias fibras elásticas basófilas, onduladas e escuras (SZIVEK et al, 2012).

Os hemangiossarcomas cutâneos apresentam células de endotélio pleomórficas com espaços vasculares de diversos tamanhos. Quando sua apresentação é superficial, apenas cutânea, ocorre uma elevação da epiderme, como demonstrado na Figura 8, formando um nódulo exofítico. (WARD et al, 1994).

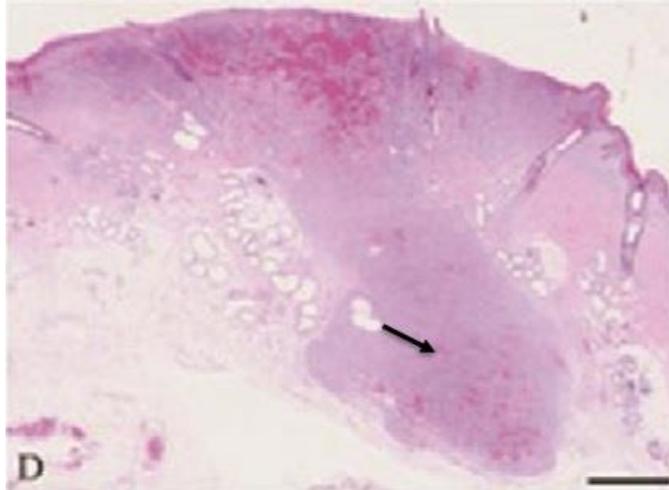
Figura 8. Corte histológico cutâneo de um cão com HSA e elevação da epiderme. Coloração de hematoxilina e eosina



Fonte: SZIVEK et al (2012, p. 67)

Também pode causar uma ulceração na epiderme e invadir o tecido subcutâneo, exemplo mostrado pela Figura 9 (SZIVEK et al, 2012). As apresentações do hemangiossarcoma cutâneo envolvendo o subcutâneo, com o envolvimento ou não do músculo adjacente, frequentemente são infiltrativas, pouco circunscritas e frequentemente composta por células endoteliais anaplásicas (WARD et al, 1994).

Figura 9. Corte histológico cutâneo de um cão com massa tumoral pouco demarcada e com invasão de tecido subcutâneo. Coloração de hematoxilina e eosina



Fonte: SZIVEK et al (2012, p. 63)

## **7 FORMAS DE TRATAMENTO E O PROGNÓSTICO DO HEMANGIOSSARCOMA**

A cirurgia é método principal para tratamento de hemangiossarcoma (THAMM, 2007), devendo ser completa e com margem cirúrgica adequada para evitar recidivas e prolongar a sobrevida do cão. Os estágios II e III exigem uma margem cirúrgica mais ampla que o estágio I (WARD et al, 1994). A quimioterapia é também indicada na maioria das apresentações viscerais, embora tenha pouco sucesso (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002) e em associação com a cirurgia, quando não é um nódulo cutâneo isolado (THAMM, 2007), a fim, principalmente, de prevenir ou retardar a progressão de metástases (MORRIS; DOBSON, 2001).

Antes da cirurgia, é necessário fazer a correção de quaisquer choques e/ou anormalidades sanguínea com tratamento adequado. (THAMM, 2007). Na maioria dos casos, após o tratamento cirúrgico apenas, há possibilidade de recidiva locorregional, raramente observadas nos casos de indução por radiação solar (SZIVEK et al, 2012), por isso há indicação para associação com a quimioterapia (THAMM, 2007). Na pesquisa de Berselli (2011), dos seis animais que foram a óbito, cinco haviam feito apenas a exérese cirúrgica como tratamento. O animal que teve uma maior sobrevida foi devido a uma associação do tratamento cirúrgico com o quimioterápico.

Os protocolos de quimioterapia para hemangiossarcoma desenvolveram-se devido a uma limitação do tratamento cirúrgico nos casos de órgãos e/ ou tecidos essenciais, se tornando um componente principal do tratamento (CLIFFORD; MACKIN; HENRY, 2000). Porém o seu sucesso é maior quando a quimioterapia é prescrita antes da formação de metástases (MORRIS; DOBSON, 2001).

A quimioterapia convencional vem sendo utilizada durante anos, utilizando a chamada “dose máxima tolerada” intervalada de quimioterápicos a fim de destruir as células tumorais, atacando seu DNA e interrompendo a replicação de células proliferativas. Porém, como consequência, sua baixa especificidade tem como efeito colateral a lesão de células proliferativas de tecidos saudáveis, diminuindo qualidade de vida (HANAHAN; BERGERS; BERGSLAND, 2000).

Para a quimioterapia convencional, o fármaco mais indicado é a doxorrubicina, em associação ou não à ciclofosfamida sozinha ou com a vincristina (CLIFFORD; MACKIN; HENRY, 2000; MORRIS; DOBSON, 2001). As combinações de protocolos baseados em doxorrubicina e protocolos baseados em ciclofosfamida, atualmente, são os que dão resultados melhores para o tratamento quimioterápico do hemangiossarcoma (WENDELBURG, 2015).

O tratamento sistêmico é importante para o controle do tumor em longo prazo (HELLER et al, 2005). Sua associação com o tratamento cirúrgico influencia positivamente o tempo de sobrevivência do animal (WEISSE et al, 2005). No dia a dia, o tratamento conservador é o mais realizado em cães idosos e a maioria deles vão a óbito por razões não relacionadas ao sarcoma (MCSPORRAN, 2009) ou é realizada a eutanásia por sua progressão (LOCKE; BARBER, 2006).

Em relação aos tratamentos específicos, os casos de tumores primários no fígado, o tratamento quimioterápico não é o indicado (MORRIS; DOBSON, 2001), possivelmente devido a uma perda de função renal, tornando mais complicado a metabolização dos agentes quimioterápicos. Quando a localização é no átrio direito, a cirurgia pode ser feita através de uma ressecção da massa tumoral com sutura ou grampeamento, sendo paliativa a realização de pericardiectomia aberta ou toracoscópica a fim de evitar acúmulo de sangue no pericárdio (THAMM, 2007). Neste mesmo local, a quimioterapia não obtém boa resposta (MORRIS; DOBSON, 2001). Já na apresentação esplênica, a esplenectomia é o tratamento de escolha (MORRIS; DOBSON, 2001; THAMM, 2007), sendo indicada a quimioterapia pós-cirúrgica (MORRIS; DOBSON, 2001). Além da esplenectomia, deve-se fazer uma exploração minuciosa pelo abdome e, caso encontre quaisquer suspeitas no fígado e no omento, a lesão deve ser excisada e mandada para análise histopatológica (THAMM, 2007). A apresentação renal pode ser tratada com a nefrectomia, associado ou não com quimioterápicos. Mesmo com apenas o tratamento cirúrgico, os cães com HSA renal têm um tempo de sobrevivência maior do que nos demais órgãos viscerais com o tratamento cirúrgico e a quimioterapia conservadora associados (LOCKE; BARBER, 2006).

Já a sua apresentação cutânea e subcutânea tem um prognóstico melhor, pelo seu menor potencial metastático e sua baixa agressividade. Seu tratamento é baseado na sua exérese cirúrgica (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002) com

margens cirúrgicas amplas e livres de células tumorais (; MCSPORRAN, 2009), mesmo que estudos afirmam que a presença de tumor residual nas margens cirúrgicas não garante recidiva local (HESLIN; WOODRUFF; BRENNAN, 1996; BACON et al, 2007), ainda há alguns que afirmam que é necessária uma margem limpa para uma sobrevida sem recidiva (HELLER et al, 2005). Uma reexcisão pode ser feita em tumores de grau II e III, mas sempre considerando o estado de saúde geral do cão, sua idade, o local que o tumor está inserido e seu efeito em caso de recidiva (MCSPORRAN, 2009).

Com a tentativa de suprimir células neoplásicas com um menor risco que a quimioterapia convencional, foi estudado um método de aplicar quimioterápicos com intervalos mais curtos, sem interrupções, que teve um bom resultado na erradicação de células neoplásicas que estavam com resistência a tratamentos convencionais (BROWDER, 2000). Esse método foi posteriormente chamado de quimioterapia metronômica (KERBEL; KAMEN, 2004). Em seu estudo, Lana et al (2007) verificou que os animais que receberam a quimioterapia metronômica com a associação de ciclofosfamida e etoposídeo diariamente durante 3 semanas alternadas e piroxicam diário ao longo do tratamento de 6 meses apresentaram um tempo de sobrevida maior e um intervalo livre de doença semelhante que os animais que receberam o tratamento quimioterápico baseado em doxorrubicina a cada duas semanas por 10 semanas. Apesar da sua vantagem de ter um baixo custo e menor toxicidade quando comparada a quimioterapia convencional, ainda há uma necessidade de um aprofundamento maior no estudo da quimioterapia metronômica na Medicina Veterinária (BARROS; REPETTI, 2015).

Outros métodos de tratamento envolvem radioterapia e imunoterapia. A primeira não é muito utilizada nos casos de hemangiossarcoma por conta do caráter metastático e dos locais que o tumor se desenvolve (THAMM, 2007), a menos que seja para um controle local da apresentação cutânea (HELLER et al, 2005; THAMM, 2007), seguindo rigorosamente um protocolo.(HELLER et al, 2005). Já a imunoterapia ainda está em pesquisa, a fim de relacionar seu uso com um aumento no tempo de sobrevida do cão com hemangiossarcoma (THAMM, 2007).

Por ter um caráter altamente metastático, o hemangiossarcoma visceral tem um prognóstico desfavorável. Sua ruptura leva a formação de hemoperitônio ou hemopericárdio, causando o óbito do animal (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002;

MORRIS; DOBSON, 2001). Szivek (2012) em seu estudo com 94 cães pontuou que raças predispostas, como whippets, galgos e pitbulls, têm maior sobrevida (média de 1570 dias) que as raças não predispostas (média de 593 dias). Nesse mesmo estudo também se observou um tempo de sobrevida maior em tumores induzidos pela radiação UV do que os que não tiveram indução. Desses tumores induzidos pela exposição ao sol, o tempo de sobrevivência dos cães que os apresentavam na localização ventral do abdome era maior do que cães que apresentavam esses tumores em outras localizações (SZIVEK et al, 2012).

Apesar de estar em um órgão altamente vascularizado, o hemangiossarcoma renal tem um baixo índice de progressão, conseqüentemente tem taxas de metástase menores e o animal tem um tempo de sobrevida maior, diferente de hemangiossarcoma em baço, coração, fígado e a região retroperitoneal em geral (LOCKE; BARBER, 2006).

Em seu estudo com 25 cães, Ward et al (1994) observaram a importância do estágio clínico para a definição de prognóstico, quando percebeu que cães com o primeiro estágio do hemangiossarcoma apresentavam uma sobrevida maior (média de 780 dias de sobrevida) que os cães nos estágios II (média de 172 dias) e III (média de 307 dias) da doença, e entre os estágios II e III, os autores relataram que não foi notada a diferença, apesar de uma diferença na média de sobrevida.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A etiologia do hemangiossarcoma ainda não está totalmente elucidada. Sabe-se que a exposição crônica aos raios solares favorece o aparecimento do HSA cutâneo em regiões de pele glabra, animais de pele branca e com pelo curto. Acredita-se também na influência do fator genético e que a exposição a substâncias químicas e à radioterapia também são fortes influenciadores no desenvolvimento de células tumorais, além de que os cães estão tendo uma expectativa de vida cada vez maior e há um risco maior à neoplasia.

O HSA é o principal sarcoma de tecido mole entre cães e já foi confirmada, após anos de estudo, a não predisposição sexual (SOARES et al, 2017). A localização mais comum da sua apresentação cutânea é a parede abdominal, enquanto que da sua apresentação visceral é o baço. No Brasil é muito mais comum o aparecimento deste tumor em cães de raça pura, principalmente pastor alemão.

Os pacientes geralmente se apresentam assintomáticos ou com sinais inespecíficos, mas esses sinais clínicos poderiam aparecer e variar, dependendo do sistema atingido. No hemograma, o animal pode apresentar anemia normocítica normocrômica com trombocitopenia e um leucograma com uma leucocitose com desvio a esquerda por neutrofilia e monocitose. Além dessas alterações, podem também ser encontrados acantócitos e esquistócitos como indicativo de hemangiossarcoma.

Por fim, foi possível verificar que a literatura pesquisada aborda as formas de tratamento e prognóstico do hemangiossarcoma apontando os tratamentos cirúrgico e conservador com quimioterápicos como principais, sendo a escolha entre um ou outro ou até mesmo uma associação entre eles. A sua apresentação cutânea têm um prognóstico melhor que sua apresentação visceral, mas a quimioterapia em associação com a cirurgia pode aumentar o tempo de sobrevivência de 19 a 86 dias a 145 a 210 dias, segundo um estudo de LOCKE e BARBER (2006).

Do quanto exposto, conclui-se que devido a relevância que o hemangiossarcoma tem obtido, estudos mais aprofundados sobre sua etiopatogenia devem ser feitos, pois uma vez conhecidos, há a possibilidade de um tratamento precoce, contribuindo para o aumento do tempo de sobrevivência dos cães.

## REFERÊNCIAS

- BACON, N. J.; DERNELL, W. S.; EHRHART, N.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Estados Unidos, 15 fev. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302554>. Acesso em: 24 abr. 2019.
- BARROS, V. T. M.; REPETTI, C. S.F. Quimioterapia metronômica em cães: revisão de literatura. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Portugal, p. 49-53. 2015. Disponível em [http://www.fmv.ulisboa.pt/spcv/PDF/pdf6\\_2015/49-53.pdf](http://www.fmv.ulisboa.pt/spcv/PDF/pdf6_2015/49-53.pdf). Acesso em: 24 abr. 2019.
- BENJAMIN, S. A.; HAHN, F. F.; BOECKER, B.B.; HOBBS, C.H.; JONES, R.K.; MCCLELLAN, R.O.; SNIPES, M.B. Comparative pulmonary carcinogenicity of inhaled beta-emitting radionuclides in beagle dogs. **Inhaled particles**, v. 4, p.625-636. 1975. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/35/7/1745.full.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2019.
- BERGMAN, P.J.C. Hemangiosarcoma, p.758-761. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 4ed, Philadelphia, 2000.
- BERSELLI, Michele, **Estudo da incidência, identificação e parâmetros prognósticos dos hemangiomas e hemangiossarcomas em animais de companhia**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas. 2011.
- BRENN, T.; FLETCHER, C.D. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 29, n. 8, p. 983-996, 2005. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/7737351\\_Radiation-associated\\_cutaneous\\_atypical\\_vascular\\_lesions\\_and\\_angiosarcoma\\_Clinicopathologic\\_analysis\\_of\\_42\\_cases](https://www.researchgate.net/publication/7737351_Radiation-associated_cutaneous_atypical_vascular_lesions_and_angiosarcoma_Clinicopathologic_analysis_of_42_cases)>. Acesso em: 21 mar. 2019.
- BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRÄLING, B. M.; SHI, B.; MARSHALL, B.; O'REILLY, M. S.; FOLKMAN, J. Antiangiogenic Scheduling of Chemotherapy Improves Efficacy against Experimental Drug-resistant Cancer. **Cancer Research**, Estados Unidos, v.60, n.7. 2000. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/7/1878.full-text.pdf>. Acesso em: 9 maio 2019.
- BROWN, N.O.; PATNAIK, A.K.; MACEWEN, G.E. Canine hemangiosarcoma: Retrospective analysis of 104 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, p. 56-58. 1985. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4038395>>. Acesso em: 17 mar. 2019.
- CLIFFORD, C. A.; MACKIN, A. J.; HENRY, C. J. Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.

14, n. 5, p. 479-485, 2000. Disponível em:  
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2000.tb02262.x>>.  
Acesso em: 27 abr. 2019.

COHEN, S.M.; STORER, R.D.; CRISWELL, K.A.; DOERRER, N.G.; DELLARCO, V.L.; PEGG, D.G.K.; WOJCINSKI, Z.W.; MALARKEY, D.E.; JACOBS, A.C.; KLAUNIG, J. E.; SWENBERG, J.A.; COOK, J.C. Hemangiosarcoma in Rodents: Mode-of-Action Evaluation and Human Relevance. **Toxicological Sciences**, Estados Unidos, p. 4-18, 12 jun. 2009. Disponível em:  
<<https://academic.oup.com/toxsci/article/111/1/4/1671803>>. Acesso em: 17 abr. 2019.

COINDRE, J. M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Bordeaux, França, 2006. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090186>>. Acesso em: 24 abr. 2019.  
FLORES, M. M.; PANZIERA, W.; KOMMERS, G. D. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012).

CUYAHOGA FALLS VETERINARY CLINIC. **Splenic Hemangiosarcoma**. 21 mar. 2012. 1 fotografia. Disponível em:  
<https://www.flickr.com/photos/47759511@N05/7047993043>. Acesso em: 8 maio 2019.

FLORES, M. M.; PANZIERA, W.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEM, L.F.; BARROS, C. S. L.; FIGHERA, R. A. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Brasil, p. 1319-1328. 2012. Disponível em:  
<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v32n12/v32n12a17.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2019.

FLORES, M. M.; MAZARO, R.D.; POETA, A.P.S.; KOMMERS, G.D.; FIGHERA, R. A. Caracterização do gênero, da raça e da idade de uma população de 7.780 cães da Região Central do Rio Grande do Sul submetidos à necropsia ao longo de cinco décadas (1964-2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Brasil, v. 38, p. 973-980. 2016. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0100-736X2018000500973&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0100-736X2018000500973&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 5 jul. 2019.

FOSMIRE, S. P.; DICKERSON, E. B.; SCOTT, A. M.; BIANCO, S. R.; PETTENGILL, M. J.; MEYLEMANS, H.; PADILLA, M.; FRAZER-ABEL, A. A.; AKHTAR, N.; GETZY, D. M.; WOJCIESZYN, J.; BREEN, M.; HELFAND, S. C.; MODIANO, J. F. Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. **Laboratory Investigation**, Estados Unidos, p. 562-572, 5 abr. 2004. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/3700080>>. Acesso em 15 abr. 2019.

GIUFFRIDA, M. A.; BACON, N. J.; KAMSTOCK, D. A. Use of routine histopathology and factor VIII-related antigen/von Willebrand factor immunohistochemistry to differentiate primary hemangiosarcoma of bone from telangiectatic osteosarcoma in 54 dogs. **Vet Comp Oncol**. Estados Unidos, p. 1232-1239, 2017.

Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/vco.12259>>. Acesso em: 23 abr. 2019

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. *In*: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2002.

GÜLBAHAR, M. Y. ; GÜVENÇ, T.; BEŞALTI, Ö. Splenic hemangiosarcoma with abdominal dissemination in a dog. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**. Turquia, 1998. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/8d12/254bb7fca1c210f757fb0bee8acb0e8c0f.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

HANAHAN, D.; BERGERS, G.; BERGSLAND, E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. **The Journal of Clinical Investigation**, Estados Unidos, v. 105, n. 8, p. 1045-1057. 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC300842/pdf/JCI0009872.pdf>. Acesso em: 9 maio 2019.

HARGIS, A.M.; IHRKE, P.J.; SPANGLER, W.L.; A.A, STANNARD. A Retrospective Clinicopathologic Study of 212 Dogs with Cutaneous Hemangiomas and Hemangiosarcomas. **Veterinary Pathology, California**, 1 jul. 1992. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/030098589202900406>. Acesso em: 13 mar. 2019.

HELLER, D. A.; STEBBINS, M. E.; REYNOLDS, T. L.; HAUCK, M. L. A Retrospective Study of 87 Cases of Canine Soft Tissue Sarcomas, 1986–2001. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, Estados Unidos, 2005. Disponível em: <<http://www.jarvm.com/articles/Vol3Iss2/HELLER.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2019.

HESLIN, M. J.; WOODRUFF, J.; BRENNAN, M. F. Prognostic significance of a rim em: 5 jul. 2019.

KERBEL, R. S.; KAMEN, B. A. Antiangiogenic basis of low-dose metronomic chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, Estados Unidos, v.4, p.423–436, 1 jun. 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc1369>. Acesso em: 9 maio 2019.

LAMERATO-KOZICKI, A. R.; HELM, K. M.; JUBALA, C. M.; CUTTER, G. C.; MODIANO, J. F. Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. **Experimental Hematology**. Estados Unidos, p. 870-878, jul. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797414>>. Acesso em: 17 abr. 2019.

LEWIS, R. Vinyl chloride and polyvinyl chloride. **Occupational Medicine**, Estados Unidos, p. 719–742. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10495482>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

LANA, S.; U'REN, L.; PLAZA, S.; ELMSLIE, R.; GUSTAFON, D.; MORLEY, P.; DOW, S. Continuous low- dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 4, p. 764-769, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03019.x>. Acesso em: 8 maio 2019.

LOCKE, J. E.; BARBER, L. G. Comparative aspects and clinical outcomes of canine renal hemangiosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Estados Unidos, p. 962-967. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2006.tb01812.x>. Acesso em: 24 abril 2019.

MADUREIRA, R.; BRACARENSE, A.P.F.L.; HEARDLEY, S.A; SANTIS, G.W.; BRUM, J.S. Hemangiossarcoma cutâneo canino: estudo retrospectivo. *In: 42º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária e 1º Congresso Sul-Brasileiro da ANCLIVEPA*, 2015, Curitiba. 2015. Disponível em: [http://www.infoteca.inf.br/conbravet/smarty/templates/arquivos\\_template/upload\\_arquivos/acervo/531.pdf](http://www.infoteca.inf.br/conbravet/smarty/templates/arquivos_template/upload_arquivos/acervo/531.pdf). Acesso em: 13 mar. 2019.

MCSPORRAN, K. D. Histologic Grade Predicts Recurrence for Marginally Excised Canine Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas. **Veterinary Pathology**, Auckland, Nova Zelândia, 2009. Disponível em: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1354/vp.08-VP-0277-M-FL?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1354/vp.08-VP-0277-M-FL?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed). Acesso em: 13 abr. 2019.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small Animal Oncology**. Estados Unidos: Wiley Blackwell, 2001.

MORRISON, W. B. **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. Estados Unidos: Teton NewMedia, 2002.

PASTOR, Josep. Canine hemangiosarcoma: Clinical Update. **World Small Animal Veterinary Association Congress**. Universidad Autónoma de Barcelona. Bellaterra, 2002. Disponível em: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3846251&pid=11147>>. Acesso em: 13 mar. 2019.

SCHULTHEISS, P.C. A Retrospective Study of Visceral and Nonvisceral Hemangiosarcoma and Hemangiomas in Domestic Animals. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. Estados Unidos, p. 522-526. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/104063870401600606>>. Acesso em: 13 mar. 2019.

SILVEIRA, M. F. **Avaliação da microdensidade vascular como fator prognóstico em sarcomas de tecidos moles em caninos e felinos**. 2009. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2009. Disponível em:

[http://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/123456789/2536/1/dissertacao\\_matheus\\_folgearin\\_silveira.pdf](http://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/123456789/2536/1/dissertacao_matheus_folgearin_silveira.pdf). Acesso em: 27 abr. 2019.

SOARES, N. P.; MEDEIROS, A. A.; SZABÓ, M. P. J.; GUIMARÃES, E. C.; FERNANDES, L. G.; SANTOS, T. R. Hemangiomas e hemangiossarcomas em cães: estudo retrospectivo de 192 casos (2002-2014). **Ciência Animal Brasileira**. Brasil, p. 1-10. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cab/v18/1809-6891-cab-18-e30889.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

SZIVEK, A.; BURNS, R.E.; GERICOTA, B.; AFFOLTER, V.K.; KENT, M.S.; RODRIGUEZ, C.O., JR.; SKORUPSKI, K.A. Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993-2007\*. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 1, p. 65-73, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5829.2011.00282.x>>. Acesso em: 21 mar. 2019

THAMM, D.H. Miscellaneous tumors: Hemangiosarcoma. *In*: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Estados Unidos: Elsevier Health Sciences, 2006.

WARD, H.; FOX, L.E.; CALDERWOOD-MAYS, M.B.; HAMMER, A.S.; COUTO, I. C.G. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 5, p. 345-348, 1994. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03248.x>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

WEISSE, C.; SOARES, N.; BEAL, M. W.; STEFFEY, M. A.; DROBATS, K. J.; HENRY, C. J. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986–2000). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 4, p. 575-579, 15 fev. 2005. Disponível em: <<https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2005.226.575>>. Acesso em: 27 abr. 2019.

WENDELBURG, K. M.; PRICE, L. L.; BURGESS, K. E.; LYONS, J. A.; LEW, F. H.; BERG, J. Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 247, n. 4, p. 393-403. Estados Unidos, 15 aug. 2015. Disponível em: <<https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.247.4.393>>. Acesso em: 27 abr. 2019.

WITHROW, S.J.; Vail, D.M.; PAGE, R.L. Introduction: Why worry about cancer in pet? *In*: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, R.L. **Small Animal Clinical Oncology**. Estados Unidos: Elsevier Health Sciences, 2006.