

HEMANGIOSSARCOMA POUCO DIFERENCIADO GRAU II EM SEIO NASAL ESQUERDO DE CÃO: RELATO DE CASO

GRADE II POORLY DIFFERENTIATED HEMANGIOSARCOMA IN THE LEFT NASAL SINUS OF DOG: CASE REPORT

J. M. ROZOLEN¹; T. F. TEIXEIRA²

RESUMO

Hemangiossarcoma é um câncer com alto poder de malignidade e metástase, tendo origem em células endoteliais de vasos sanguíneos, é frequentemente encontrado em baço, pele e raramente em cavidade nasal de cães. Foi atendido um cão, SRD, de 13 anos, com secreção nasal hemorrágica em narina esquerda e aumento de volume dorsal ao nariz que se estendia até o seio frontal, com exoftalmia de globo ocular esquerdo, tendo se instalado de forma aguda. Pela radiografia de crânio nas projeções latero-lateral oblíqua e dorso ventral, observou-se lise óssea dos seios nasal, frontal e orbital. Colhido material para Citopatologia, o diagnóstico presuntivo foi osteossarcoma. A fim de se planejar o ato cirúrgico, realizou-se a tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou formação na cavidade nasal esquerda, com expansão até o osso orbital, sem acometimento de linfonodos regionais. A fim de se avaliar a hemostasia e possibilidades de tromboembolismo no pós-cirúrgico, realizou-se o tromboelastograma e o paciente tinha possibilidades de realizar trombo. Ele foi operado com sucesso, removida a maior parte da massa tumoral e utilizada a eletroquimioterapia no leito cirúrgico. O diagnóstico histopatológico foi hemangiossarcoma pouco diferenciado grau 2. O paciente recebeu tratamento com anti-coagulante nos dias seguintes, teve uma recuperação satisfatória e iniciou-se a quimioterapia adjuvante com doxorubicina após 1 mês da cirurgia, entretanto, ele apresentou quadro de sangramento difuso compatível com CID e veio a óbito. Os hemangiossarcomas são raros na cavidade nasal de cães e parece adotar um pior comportamento nesta região, quando comparado ao baço e pele, inclusive com possibilidade de síndrome para-neoplásica. O tromboelastograma tem se mostrado um exame importante para avaliação do equilíbrio hemostático no controle das doenças neoplásicas.

PALAVRAS-CHAVE: Tromboelastograma. Doxorubicina. CID

SUMMARY

Hemangiosarcoma is a cancer with high power of malignancy and metastasis, originating in endothelial cells of blood vessels, it is often found in the spleen, skin and rarely in the nasal cavity of dogs. A dog, SRD, 13 years old, was treated with hemorrhagic nasal discharge in the left nostril and increase in volume dorsal to the nose that extended to the frontal sinus, with exophthalmos of the left eyeball, which had been installed acutely. On the skull X-ray in the lateral oblique and dorsal-ventral projections, bone lysis of the nasal, frontal and orbital sinuses was observed. After collecting material for cytopathology, the presumptive diagnosis was osteosarcoma. In order to plan the surgical act, a computed tomography scan of the skull was performed, which showed formation in the left nasal cavity, with expansion up to the orbital bone, without involvement of regional lymph nodes. In order to assess hemostasis and possibilities of thromboembolism in the postoperative period, a thromboelastogram was performed and the patient had possibilities of having a thrombus. He was successfully operated on, removing most of the tumor mass and using electrochemotherapy in the surgical bed. The histopathological diagnosis was grade 2 poorly differentiated hemangiosarcoma. The patient received treatment with anticoagulants in the following days, had a satisfactory recovery and adjuvant chemotherapy with doxorubicin was started 1 month after surgery, however, he presented compatible diffuse bleeding, with ICD and died. Hemangiosarcomas are rare in the nasal cavity of dogs and seem to have a worse behavior in this region when compared to the spleen and skin, including the possibility of paraneoplastic syndrome. The thromboelastogram has been shown to be an important test for evaluating the hemostatic balance in the control of neoplastic diseases.

KEY-WORDS: Thromboelastogram. Doxorubicin. DIC.

¹ Juliana Moreira Rozolen Professora Mestre Unicsul e Univ. Braz Cubas / "juliana.rozolen@brazcubas.edu.br"
<juliana.rozolen@brazcubas.edu.br>

² Tarso Felipe Teixeira Professor Doutor Universidade Brasil, Unicsul e FAM.

INTRODUÇÃO

As neoplasias que acometem a cavidade e seios nasais são consideradas de baixa incidência na medicina veterinária e dentro desse quadro as mesenquimais malignas são ainda mais raras (RICALDI et al., 2020). A origem histogênica parece estar diretamente relacionada a região anatômica afetada (WILSON, 2017), tendo como os principais tumores mesenquimais observados nas regiões nasais os condrossarcomas e osteossarcomas. Já os hemangiossarcomas foram observados em apenas 2% dos casos, sendo responsável por 5% a 7% dos tumores malignos em cães (TAMBURINI et al., 2010). Ele é considerado um câncer mesenquimal oriundo de células endoteliais de vasos sanguíneos (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2004) que podem acometer qualquer tecido, entretanto, seu principal sítio de desenvolvimento é o baço (cerca de 45% a 51% dos tumores esplênicos) (FAULHABER et al., 2021) e com rara prevalência em seio nasal, como supracitado.

De acordo com sua localização, os HSA (s) podem ser classificados como visceral que incluem órgãos da cavidade abdominal, torácica, linfonodos, olhos e não visceral: pele, cavidades oral e nasal (SCHULTHEISS, 2004).

Macroscopicamente são tumores solitários, de consistência mole, coloração vermelhada, margens irregulares e ao que diz respeito as características morfológicas são fusiformes com população celular diferenciada, frequentemente nota-se áreas de necrose entre o tecido, tendo sido classificados entre pouco ou indiferenciado e bem diferenciados (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2004; FLORES et al., 2012).

Embora ainda não exista correlação entre o prognóstico e as características histopatológicas, ele tem comportamento invasivo, com grandes possibilidades de hemorragia e necrose devido sua origem vascular, além de ser metastático e ocasionar sobrevida baixa (ROZOLEN et al., 2021). Quando a localização se dá em região de narina, os sinais clínicos costumam ser similares a outras enfermidades que incluem edema local, epistaxe uni ou bilateral, espirros, corrimentos nasais com exsudatos

distintos e eventualmente dor. A fim de se elucidar as causas, os exames de imagem utilizados são a radiografia simples de crânio, que embora tenha menos sensibilidade quando comparada a tomografia computadorizada (TC) (PAVELSKI et al., 2016), ela pode ser fundamental na exclusão de tumores, sinusites e rinites, por exemplo.

A TC de crânio é uma ferramenta que tem sido utilizada com frequência no complemento à radiografia e na abordagem de neoplasias nasais, pois permite a visualização sem as sobreposições ósseas observadas no exame anterior (MESSIAS, 2008), além de permitir uma análise mais apurada sobre a extensão tumoral, comprometimento dos órgãos locais e planejamento cirúrgico mais adequado. Entre os principais tratamentos, a cirurgia tem sido o mais indicado para remoção de tumores intra-nasais, por via de acesso dorsal na sua maioria, além da rinoscopia, quimioterapias e radioterapia. A eletroquimioterapia é uma técnica que pode ser utilizada de forma complementar a cirurgia, quando não há possibilidade de ressecção total do tumor com margens seguras (DOS ANJOS et al., 2016). A avaliação hemostática tem sido cada vez mais relevante nos pacientes oncológicos, pois alguns tipos de neoplasias podem acarretar ao tromboembolismo pós cirúrgico ou coagulação intravascular disseminada (CID) (MARINHO e TAKAGAKI, 2008). Baseado nesta premissa e a fim de oferecer o melhor tratamento aos pacientes, o diagnóstico dos distúrbios hemostáticos por meio de testes de coagulação devem fazer parte da rotina no tratamento oncológico, embora ainda seja incomum na medicina veterinária (KRISTENSEN, 2010). O objetivo desse estudo foi relatar um caso de hemangiossarcoma intranasal pouco diferenciado grau II em cão, macho, sem raça definida, cuja evolução foi aguda e insatisfatória.

DESCRIÇÃO DO CASO E RESULTADOS

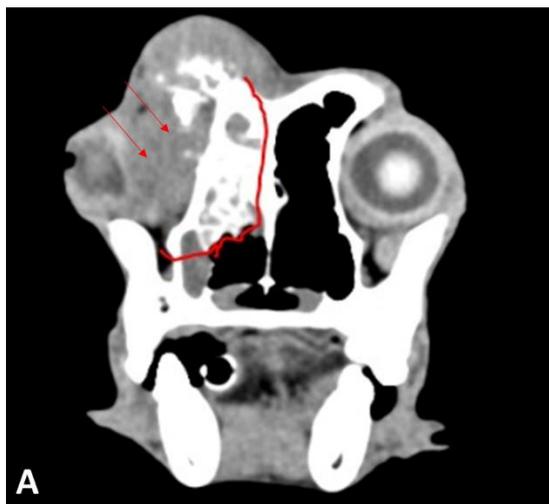
Foi atendido em clínica veterinária particular, um paciente da espécie canina, sem raça definida, macho, de 12 anos, com aumento de volume em região dorsal de seio nasal esquerdo que se estendia até o osso orbital (Figuras 1 A e B).



Figura 1 - Foto-macroscópica do paciente no momento do atendimento clínico. Nos círculos é possível verificar uma área edemaciada acometendo seio nasal, osso frontal e orbital esquerdos com exoftalmia. (A) Vista Lateral do paciente; (B) Vista Frontal. Fotógrafo: Tarso F. Teixeira.

De acordo com o tutor, o paciente apresentava um quadro de espirros hemorrágicos que alternavam com mucopurulento unilateral, além dos quadros de prostração e hiporexia. Ao exame físico, o animal apresentou dor à palpação, mas manteve-se responsivo e alerta aos comandos, se encontrava com as mucosas normocoradas e temperatura retal normal para espécie e idade. Baseado na consulta, solicitou-se radiografia de crânio nas projeções oblíqua e intraoral (dorsoventral) que demonstrou uma imagem com aumento de radiopacidade, compatível com tecidos moles em seio para nasal esquerdo, associada a lise óssea dos ossos frontal e

occipital. Foi colhido material da área edemaciada para biópsia, por meio de aspiração por agulha fina e o resultado sugestivo de osteossarcoma. A fim de se complementar o exame radiográfico, realizou-se a tomografia computadorizada cranial para melhor avaliar a extensão e comprometimento local e foi observada a presença de formação com atenuação de tecidos moles localizada em cavidade nasal, se expandindo a cavidade orbitária e seio frontal esquerdos, promovendo destruição das conchas nasais (Figuras 2 A e B), sem acometimento de linfonodos regionais.



Figuras 2 - Tomografia computadorizada de crânio. (A): Corte transversal, pós-contraste. Setas vermelhas demonstram a extensão tumoral já acometendo o globo ocular esquerdo e o círculo vermelho demonstra a lise óssea do bulbo olfatório e seio esfenoidal. (B) Corte axial, pré-contraste: traçado vermelha indica a extensão tumoral.

Baseado nos exames iniciais, foi solicitado estadiamento clínico para pesquisa de metástase e ambos a radiografia torácica em três projeções e ultrassonografia abdominal não apresentaram evidências de formações neoplásicas secundárias. Sendo assim, foi indicada a cirurgia de alívio, qualidade de vida ao paciente e

diagnóstico conclusivo. Os exames pré cirúrgicos realizados foram eco, eletro, pressão arterial, hemograma completo, funções renal, hepática e tromboelastograma em três canais (Figura 3) a fim de se avaliar o perfil de coagulação por completo a partir da hemostasia primária e secundária.

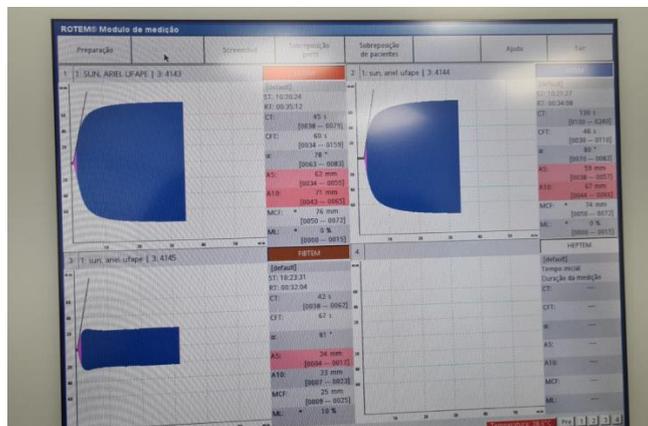


Figura 3 - Parâmetros analisados no teste de tromboelastograma. Traçados do teste viscoelástico. EXTEM: denota a avaliação de tromboplastina e FIBTEM: averigua a função plaquetária.

Os exames estavam compatíveis com a idade e espécie, entretanto, o perfil de coagulação indicou hipercoagulação. A opção cirúrgica foi a técnica de trepanação, acesso dorsal dos seios nasal e frontal, retirou-se grande parte da formação tumoral e devido ao comprometimento ósseo local, realizou-se a enucleação. A fim de assegurar que margens cirúrgicas comprometidas estivessem livres, utilizou-se eletroquimioterapia no leito cirúrgico (Figuras 4 A, B, C, D e E). O material retirado foi devidamente fixado em formaldeído tamponado 10% e encaminhado ao serviço de patologia para realização do diagnóstico morfológico. Após a sua fixação, a peça cirúrgica foi incluída em parafina e corada por Hematoxilina e Eosina H/E, tendo como diagnóstico morfológico hemangiossarcoma pouco diferenciado Grau II (Figuras 5 A e B). Para controle analgésico iniciou-se o tratamento três dias antes do procedimento cirúrgico com Dipirona (28mg/kg V.O. cada 8 horas), associada ao Cloridrato de Tramadol (4 mg/kg V.O. cada 8 horas por cinco dias), que se mantiveram por cinco dias após a cirurgia. A fim de se evitar formação de trombose foram realizadas aplicações profiláticas de Enoxaprina Sódica (0.8 mg/kg) SC a cada 12 horas e Xarelto (2 mg/kg) V.O. cada 12 horas por 72 horas, até repetição dos fatores de coagulação TP/TTPA, que se mostraram dentro da normalidade. Foi prescrito anti-inflamatório não esteróide Firocoxib (5 mg/kg V.O. a cada 24 horas por sete dias) e antibiótico (Amoxicilina e Clavulanato de Potássio 25 mg/kg V.O. cada 12 horas por quinze dias). O paciente permaneceu internado por três dias, tendo recuperação satisfatória, recebeu alta e após 1 mês da cirurgia iniciou-se a quimioterapia adjuvante (Doxorrubicina 30 mg/m² I.V.), entretanto, após alguns dias o paciente apresentou quadro de sangramento difuso, em decorrência da CID, com diátese hemorrágica e veio a óbito.

DISCUSSÃO

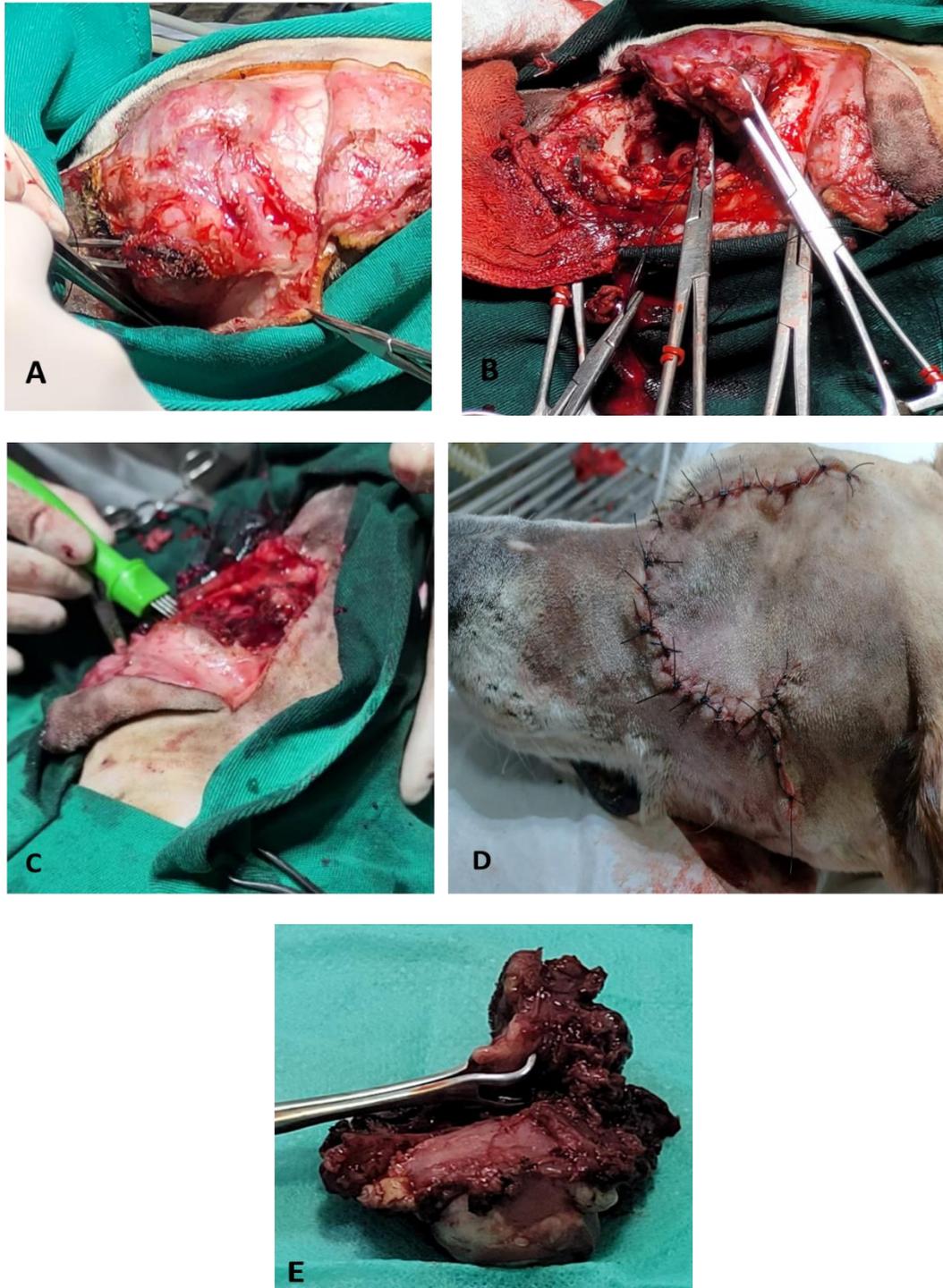
As afecções nasais que acometem os cães parecem ser rotineiras nos atendimentos clínicos, sendo os diagnósticos bem variados (DADALTO et al., 2019) principalmente entre sinusites, rinites e menos comumente os tumores. Portanto, quando nos referimos as neoplasias nasais em cães elas são responsáveis por apenas 1% dos casos e entre eles o HSA é tido ainda como mais raro, ocorrendo em 2,5% das neoplasias malignas (FUJITA et al., 2008). Baseado em estudos epidemiológicos, algumas características dessa doença foram corroboradas neste estudo, tais como a idade dos animais acometidos, ou seja, têm sido identificado tumores nasosinusais em pacientes com idade superior a 10 anos e preferencialmente machos (ROZOLEN et al., 2021) corroborando com esse estudo, pois o paciente era macho de treze anos. Ao que diz respeito a epidemiologia, parece haver uma concordância entre esse estudo e Messias (2008) que afirmou não haver predisposição racial, o paciente atendido era SRD, entretanto, discordamos de Soares (2017) que elencaram cães de raças grandes tais como Golden Retriever, Labrador e Rotweiller, como os mais acometidos e Flores (2012) que afirmaram que raças como Pastor Alemão, Poodle e Boxer são as mais atingidas. Outro fato relevante

é a anatomia craniana que parece ser importante ao desenvolvimento da doença, pois animais com maior amplitude de área da mucosa têm maior predisposição ao desenvolvimento tumoral na região, no caso os dolicocefálicos (MESSIAS, 2008), tal como o paciente estudado, entretanto, discorda-se de (RICALDI et al., 2020) que notaram maior incidência em cães mesocefálicos. A principal localização parece ser a cavidade nasal em relação aos seios nasais (RICALDI et al., 2020), todavia, os cânceres nessa região tendem a evoluir e atingir locais adjacentes. Na sua minoria os HSA (s) são encontrados de forma solitária, ou seja, em uma única região e com formação nodular (FLORES et al., 2012), no caso desse estudo macroscopicamente, embora fosse solitário, sua formação era extensa, portanto, tumoral. Flores (2012) analisaram 40 casos de cães com HSA (s) entre o período de 1965 - 2012 e não foi encontrado em região nasal, o que corrobora com o fato dessa localização ser rara, além de que o tipo histológico mais comum foi bem diferenciado, principalmente em baço, no caso desse estudo foi classificado como indiferenciado grau II em nariz, o que nos permite sugerir que essa região pode ser um fator de prognóstico importante, corroborando com Fukuda (2014).

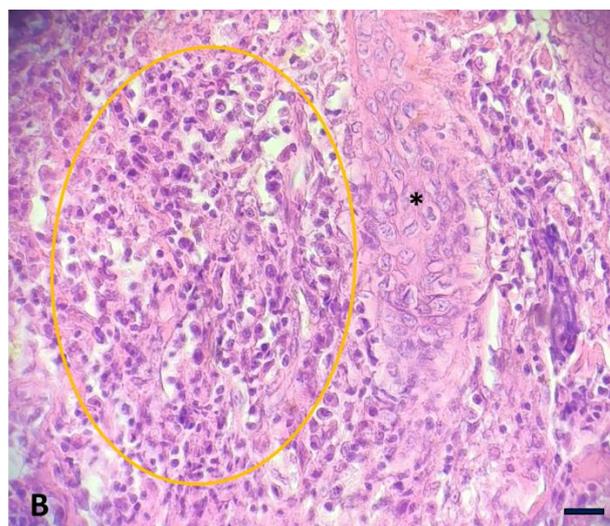
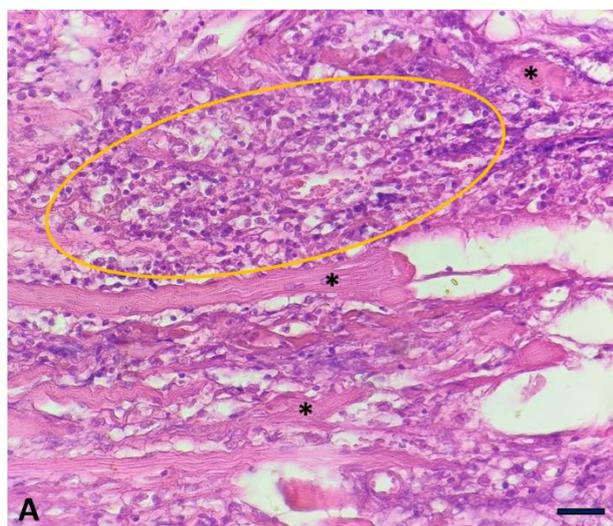
O principal tratamento para controle e cura dessa enfermidade é o procedimento cirúrgico, entretanto, a abordagem em regiões nasal e seio para-nasal é de difícil acesso e por esse motivo a realização da tomografia computadorizada parece ser essencial para planejamento da intervenção cirúrgica, pois pode determinar com precisão a extensão tumoral (PAVELSKI et al., 2016). Baseado nesta premissa a tomografia continua sendo uma importante ferramenta complementar a alguns sítios de localização tumorais. A ressecção cirúrgica com margens livres é limitada devido a anatomia da região, o que requer a utilização de eletroquimioterapia no trans cirúrgico. Embora estudos sobre o efeito das neoplasias e hemostasia em cães sejam escassos (ANDREASEN et al., 2012) testes mais específicos, tal como o tromboelastograma utilizado nesse estudo são importantes, pois fazem uma análise mais apurada na detecção de estados de hipo ou hiper – coagulabilidade (KOL e BORJESSON, 2010) e tem se mostrado cada vez mais relevante no auxílio ao tratamento preventivo, ao que diz respeito a formação de trombose ou tromboembolismo nos períodos pós cirúrgicos imediatos e ou até mesmo após a retirada de tumores extensos, podendo inclusive comprometer a saúde do paciente. Além do que esses exames nos permitem introduzir anticoagulantes no protocolo, tal como foi realizado, pois nos dias de hoje é reconhecido o benefício da terapia anticoagulante em pacientes oncológicos humanos (VITAL et al., 2014), além de minimizar os efeitos pró-oncológicos, dificultando a angiogênese (MARINHO e TAKAGAKI, 2008). Os autores acreditam que o paciente tenha feito Coagulação Intravascular Diseminada crônica assintomática após o procedimento cirúrgico em decorrência de síndrome paraneoplásica, devido ao estado de hipercoagulabilidade do mesmo (CHILDRESS, 2012) e natureza do câncer, pois o HSA (s) é um dos principais tipos de câncer relacionados a CID (MARUYAMA et al., 2004), com isso houve um quadro de diátese hemorrágica

não podendo ser controlada e paciente veio a óbito. O hemangiossarcoma é um câncer de incidência rara em cavidade nasal de cães, tendo sua gravidade sido comprovada por meio da classificação histopatológica indiferenciado grau II. A localização parece ser um fator

importante no prognóstico, uma vez que o principal sítio de localização é o baço e na sua maioria são HSA (s) bem diferenciados. Os exames de perfil de coagulação têm sem mostrado de grande relevância no tratamento de pacientes oncológicos.



Figuras 4 - Fotos macroscópicas realizadas no ato e pós cirúrgicos: **(A)** Incisão inicial expondo a área acometida; **(B)** Ressecção cirúrgica do tumor e enucleação; **(C)**: técnica de eletroquimioterapia aplicada no leito cirúrgico, após a retirada da neoformação; **(D)**: Pós operatório imediato do paciente; **(E)** Foto macroscópica do tumor, após sua completa retirada. Fotógrafo: Tarso F. Teixeira



Figuras 5 - Foto microscópica do histopatológico **(A)**: é possível visualizar hemorragia acentuada, necrose liquefativa contendo fibrina como hialinose de fibras musculares (asteriscos) e infiltrado linfoplasmocítico acentuado (círculo amarelo) Barra corresponde a objetiva de 20X; **(B)** É possível visualizar células neoplásicas, que oras se arranjam em cordões oras em ninhos (asterisco), por vezes contendo hemácias e raros leucócitos, em estroma fibrovascular delicado. As células apresentam citoplasma eosinofílico a anfófilico, com núcleo redondo a oval amplo, hipocorado, com cromatina frouxa e nucléolo distinto. (círculo amarelo). Barra corresponde a objetiva de 20X. Coloração H.E. Fonte: Kalefi serviço de patologia.

REFERÊNCIAS

- ANDREASEN, E. B.; TRANHOLM, M.; WIINBERG, B.; MARKUSSEN, B.; KRISTENSEN, A. T. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.54, n.3, 2012.
- CHILDRESS, M.O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.42, p.123-155, 2012.
- DADALTO, C. R.; INAMASSU, L. R., BONATELLI, S. P.; MAMPRIM, M. J. Aspectos tomográficos das neoplasias nasais em cães –Estudo Retrospectivo. *Veterinária e Zootecnia*; 001-007, 2019. ISSN Eletrônico 2178-3764.
- DOS ANJOS, D. S.; BRUNNER, C. H.; CALAZANS, S. G. Eletroquimioterapia – uma nova modalidade para o tratamento de neoplasias em cães e gatos. *INVESTIGAÇÃO*. 15(1):1-9, 2016 ISSN 21774780.
- FAULHABER, E. A.; JANIK, E.; THAMM, D. H. Adjuvant carboplatin for treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: Retrospective evaluation of 18 cases (2011-2016) and comparison with doxorubicin-based chemotherapy. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 35: 1929-1934, 2021.
- FLORES, M. M.; PANZIERA, W.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L.; FIGHERA, R. A. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 32 (12):1319-1328, 2012.
- FUJITA, M.; TAKAISHI, Y.; YASUDA, K.; HASEGAWA, D.; TANIGUGHI, A.; TAKAHASHI, K.; ORIMA, H. Intranasal Hemangiosarcoma in a Dog. *Journal of Veterinary Medicine Science*. 70 (5): 525-528, 2008.
- GOLDSCHMIDT, M. H and HENDRICK, M. J. Tumors of skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. *Tumours in Domestic Animals*. 4th ed. Ames: Iowa State Press; 2002. p. 45-118. English.
- KRISTENSEN, A. T. Laboratory testing of coagulation disorders. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. L. *Schalm's Veterinary Hematology*, 6 ed. Wiley-Blackwell, 2010, p.1082-1100.
- KOL, A.; BORJESSON, D. L. Application of thromboelastography thromboelastometry to veterinary medicine. *Veterinary Clinical Pathology*, v.39, 316 n.4, p.405-416, 2010.
- MARINHO F. C. A; TAKAGAKI T. Y. Hypercoagulability and lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.34, n.5, p.312-322, 2008.
- MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.66, n.5, p.573-5, 2004.
- MESSIAS, M. S. Tumores Nasosinusais em Cães. *Dissertação de Mestrado*. Universidade Técnica de

Lisboa, Portugal. Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa Portugal, 2008.

RICALDI, G. F. S.; HENNING, M. M.; TONDO, L.A.S.; FIGHERA, I. R. A.; FLORES, M. M.; KOMMERS, G. D. Sinusal neoplasms in 49 dogs: clinical, macroscopic, and histopathological aspects. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 40 (8): 621-629, 2020.

PAVELSKI, M.; DA SILVA, D.M.; FROES, T.R. Radiografia das cavidades craniana e nasal em afecções neoplásicas em cães: características e limitações. **Veterinária e Zootecnia**. 23 (2): 164-173, 2016.

ROZOLEN, J. M.; TEODORO, T. G. W.; SOBRAL, R. A.; SUEIRO, F. A. R.; LAUFER-AMORIN, R.; ELIAS, F.; FONSECA-ALVES, C. E. investigation of Prognostic Value of Claudin-5, PSMA, and Ki67 Expression in Canine Splenic Hemangiosarcoma. **Animals**. 11, 2406, 2021. <https://doi.org/10.3390/ani11082406>.

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**, 18, 2017 <https://doi.org/10.1590/1089-6891v18e-30889>.

SCHULTHEISS, P. C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. **Journal Veterinary Diagnosis and Investigation**. 16 (6):522-526, 2004.

TAMBURINI, B. A.; PHANG, T. L., FOSMIRE, S.P., SCOTT, M.C.; TRAPP, S.C.; DUCKETT, M. M., ROBINSON, S.R.; SLANSKY, J.E., SHARKEY, L.C.; CUTTER, G.R.; WOJCIESZYN, J. W.; BELLGRAU, D.; GEMMIL, R.M.; HUNTER, L.E.; MODIANO, J. F. Gene expression profiling identifies inflammation and angiogenesis as distinguishing features of canine hemangiosarcoma. **BMC Cancer**. 10: 619, 2010. doi: 10.1186/1471-2407-10- 619.

VITAL, A. F.; SOBREIRA, M. F. R.; CALAZANS, S. G. Distúrbios hemostáticos em cães com neoplasia: revisão de literatura. **Medicina Veterinária**, v.8, n.1, p.12-19, 2014 ISSN 1809-4678.

WILSON, D.W. 2017. Tumors of the Respiratory Tract. p.467-498. In: Meuten D. J. **Tumors in Domestic Animals**, 5ª ed. John Wiley & Sons, Ames, Iowa.