

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

**Avaliação da Microdensidade Vascular como Fator
Prognóstico em Sarcomas de Tecidos Moles em
Caninos e Felinos**

Matheus Folgearini Silveira

Pelotas, 2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MATHEUS FOLGEARINI SILVEIRA

Avaliação da Microdensidade Vascular como Fator Prognóstico em Sarcomas de Tecidos Moles em Caninos e Felinos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área do conhecimento: Patologia Animal).

Orientador: Prof^a. Dr^a. Cristina Gevehr Fernandes

Co-Orientador : Prof^a. Dr^a. Josiane Bonel-Raposo

Pelotas, 2009

Dados de catalogação na fonte:
(Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744)

S587a Silveira, Matheus Folgearini

Avaliação da microdensidade vascular como fator prognóstico em sarcomas de tecidos moles em caninos e felinos / Matheus Folgearini Silveira. - Pelotas, 2009.

63f. : il.

Dissertação (Mestrado em Patologia Animal) –Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Faculdade de Veterinária. Universidade Federal de Pelotas. - Pelotas, 2009, Cristina Gevehr Fernandes, Orientador; co-orientador Josiane Bonel-Raposo.

1.Cães 2. Gatos 3. Oncologia 4. Sarcomas 5. Tecidos moles 6.Microdensidade vascular 7. Patologia I Fernandes, Cristina Gevehr (orientador) II .Título.

CDD 636.089607

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Cristina Gevehr Fernandes – DPA/UFPeI –Orientadora

Prof^a. Dr^a. Josiane Bonel-Raposo – DPA/UFPeI – Co-orientadora

Prof^a. Dr^a. Márcia de Oliveira Nobre – DCV/UFPeI

Prof^a. Dr^a. Gilma Santos Trindade – ICB/FURG

DEDICO

A Deus,
A minha família e ao
meu amor Paula

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida e base do meu viver.

Ao meu avô Maurício *in memoriam*, precursor e catalisador deste sonho profissional.

Aos meus pais Luiz Fernando e Carmem Lúcia e minha irmã Carina pelo apoio incondicional neste período tão importante na minha vida.

Ao meu grande e eterno amor Paula Vergara da Silva, o meu “pequeno” grande porto seguro ao longo desta caminhada.

As minhas avós Zely e Anna Carolina, meu avô Valdir, assim como minha tia Jussana, fundamentais para que eu pudesse continuar em frente.

Aos colegas de pós-graduação Letícia Fiss, Melissa Spader, Clairton Marcolongo, Tainã Guim, Fernanda Xavier, Fabiane Grecco, Thomas Guim pelo companheirismo e alegria durante todos os momentos.

À professora Cristina Gevehr Fernandes pela orientação nos âmbitos científico, patológico e emocional nesta jornada.

À professora Josiane Bonel-Raposo pela co-orientação deste trabalho, assim como pela amizade e companheirismo.

Ao professor Thomaz Lucia Junior pelo auxílio no desenvolvimento do estudo estatístico.

Às professoras Margarida Buss Raffi e Elisa Simone Viegas pelos ensinamentos

As histotécnicas da equipe do Laboratório Regional de Diagnóstico Daiane, Rosária, Daiana, Graça e Simone pelo auxílio laboratorial

Aos médicos veterinários do Laboratório Regional de Diagnóstico Ana Lúcia Schild e Mauro Pereira Soares pelo auxílio técnico e científico

Ao meu mestre Prof. Althen Teixeira Filho pela confiança posta desde cedo em mim e pelas oportunidades ofertadas.

Aos amigos Alceu, Aline, Conrado, Diego, Éderson, Everson, Ezequiel, Fábio Braga, Gilka, Guinter, Marco André, Otávio, Pedro, Rafael Müller, Rafael Monteiro, Rodrigo, Yura pelos laços fraternos ao longo deste tempo.

A turma de Veterinária 2010/1 UFPel pela acolhida e proporcionar um ano inesquecível.

Às Prof^{as}. Rosane Rodrigues e Leonor de Souza Soares pela capacidade de tornar alguém realmente feliz por processar materiais de ensaios biológicos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pela concessão de bolsa e aquisição de artigos científicos por meio de seu portal.

Ao Programa de Pós Graduação em Veterinária e seus componentes pelo ensino de qualidade.

Aos animais, em especial meus cães Kitty, Melly e Luana e a porquinha da índia Guigui.

Ao Seu Nilvo Vergara e Dona Zeli Dutra pela fé em meu trabalho.

À Universidade Federal de Pelotas pelo ensino público, gratuito e de qualidade.

RESUMO

SILVEIRA, Matheus Folgearini. **Avaliação da microdensidade vascular como fator prognóstico em sarcomas de tecidos moles em pequenos animais**. 2009. 63f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Os sarcomas de tecidos moles são neoplasmas de origem mesenquimal classificados coletivamente devido a características histológicas e comportamento biológico similares. Vários neoplasmas estão incluídos neste grande grupo, como fibrossarcoma, hemangioossarcoma, tumor de bainha de nervo periférico, mixossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, sarcoma sinovial e sarcoma indiferenciado. A mensuração da densidade vascular tem sido utilizada para investigar a angiogênese tumoral em diferentes neoplasmas. Este estudo teve como objetivo a determinação da microdensidade vascular de sarcomas de tecidos moles caninos e felinos através da comparação entre a mensuração geral vascular e áreas de intensa proliferação – hot spot. Estes dados foram comparados a fatores prognósticos usualmente empregados, como índice mitótico, presença e quantidade de necrose e diferenciação celular. Os sarcomas de tecidos moles foram resgatados dos arquivos do Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas entre 1978 a 2008 dentre necropsias e biópsias caninas e felinas. Num total de 1668 neoplasmas deste período, 100 eram sarcomas de tecidos moles, sendo 87 caninos e 13 felinos. Não se observou prevalência de sexo nas espécies analisadas. Em caninos, a maior prevalência foi de hemangioossarcomas (n=34) e fibrossarcomas (n=20), sendo os sem raça definida (n=35) os mais acometidos. Os animais de porte grande apresentaram maior frequência (n=22), seguidos pelos de porte médio (n=16) e de porte pequeno (n=9). Em felinos não houve uma prevalência acentuada, destacando-se os hemangioossarcomas (n=4) e fibrossarcomas (n=4). Destes 100, obtiveram-se blocos de 39 casos, sendo 36 caninos e 3 felinos, em sua maioria sem raça definida nas duas espécies, com idade média observada foi de 9,21(±2,99 anos). A mensuração vascular geral e de áreas hot spot apresentaram correlação significativa ($r^2=0,98$; $p<0,01$). O índice mitótico nas duas áreas observadas foram significativas ($r^2=0,95$, $p<0,01$). Os hemangioossarcomas apresentaram maior média vascular nas duas técnicas, seguidos pelos sarcomas musculares e fibrossarcomas ($p<0,05$). Houve diferença entre os hemangioossarcomas e os fibrossarcomas, e os sarcomas musculares não diferiram desses ($p<0,05$). A microdensidade vascular em sarcomas de tecidos moles não apresentou correlação com outros fatores empregados usualmente. A visualização de campos hot spot pode ser utilizada para determinar o grau vascular e índice mitótico.

Palavras-chave: Oncologia. Sarcomas de Tecidos Moles. Microdensidade Vascular. Patologia. Cães. Gatos.

ABSTRACT

SILVEIRA, Matheus Folgearini. **Microvessel density evaluation as a prognostic factor in canine and feline soft tissue sarcomas**. 2009. 63f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Soft tissue sarcomas are mesenchymal origin neoplasms collectively classified according to histological characteristics and biological behaviour similarities. Various neoplasms are included in this major group, as fibrosarcoma, hemangiosarcoma, peripheral nerve sheath tumor, myxosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, synovial cell sarcoma and undifferentiated sarcoma. The microvessel density measure has been applied to investigate tumor angiogenesis in many neoplasms. The objectives of this study were to evaluate de microvessel density in canine and feline soft tissue sarcomas and compare the general vessel measurement area and intense vascular areas – hot spot. Those data were compared to usually applied prognostic factors like mitotic index, necroses presence and amount and cellular differentiation. Soft tissue sarcomas were collected in Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas from 1978 to 2008 among canine and feline necropsies and biopsies. In a total of 1668 neoplasms cases during this period, 100 were soft tissue sarcomas, 87 canine and 13 feline. Sex prevalence was not observed in the analyzed species. The major prevalence in canine were hemangiosarcomas (n=34) and fibrosarcomas (n=20), being the mongrel dogs (n=35) most. The large breeds presented major frequency (n=22), followed by medium size (n=16) and small sized breeds (n=9). . In feline population, there were not accentuated prevalence, exciding hemangiosarcomas (n=4) and fibrosarcomas (n=4). In those 100 cases, 39 paraffin blocks were obtained, being 36 canine and 3 feline, mostly mongrel specimens, with 9,21(±2,99) medium age. The general vascular and hot spot areas were significantly correlated ($r^2=0,98$; $p<0,01$). The mitotic index between areas were in those areas ($r^2=0,95$, $p<0,01$). Hemangiosarcomas presented major vascular media in the techniques, followed by muscular sarcomas and fibrosarcomas ($p<0,05$). The microvessel density in soft tissue sarcomas do not present correlation to other prognostic factor usually applied. Hot spot areas can be utilized to determine the vascular degree and mitotic index in soft tissue sarcomas.

Keywords: Oncology. Soft tissue sarcomas. Microvessel density. Pathology. Dogs. Cats.

Lista de Figuras

- Figura 1 Visualização dos campos de vascularização geral na lâmina histopatológica, onde se demonstra no detalhe o corte histológico do neoplasma, os vasos representados por círculos e os cinco campos escolhidos aleatoriamente representados por retângulos..... 56
- Figura 2 Visualização dos campos de intensa proliferação vascular na lâmina histopatológica, onde se demonstra no detalhe o corte histológico do neoplasma, os vasos representados por círculos e os três campos escolhidos representados por retângulos..... 57

Lista de Tabelas

Tabela 1.1	Casuística e dados epidemiológicos dos sarcomas de tecidos moles caninos durante o período de 1978 a 2008 segundo a classificação da OMS.....	27
Tabela 1.2	Casuística e dados epidemiológicos dos sarcomas de tecidos moles felinos durante o período de 1978 a 2008 segundo a classificação da OMS.....	28
Tabela 2.1	Microdensidade vascular média nas áreas de vascularização geral e hot spot de sarcomas de tecidos moles.....	40
Tabela 2.2	Índice mitótico nas áreas de vascularização geral e hot spot das categorias de sarcomas de tecidos moles.....	41
Tabela 2.3	Características de necrose e diferenciação celular nas áreas de vascularização geral e hot spot de todos os sarcomas de tecidos moles.....	42

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	12
REVISÃO DE LITERATURA	14
1. Aspectos Gerais	14
2. Epidemiologia	15
3. Marcadores de Prognóstico	16
4. Caracterização dos Sarcomas de Tecidos Moles	17
4.1 Sarcomas de Tecido Fibroso	17
4.1.1 Fibrossarcoma	17
4.1.2 Mixossarcoma	17
4.1.3 Histiocitoma Fibroso Maligno	18
4.2 Sarcomas de Tecido Adiposo	18
4.2.1 Lipossarcoma	18
4.3. Sarcomas de Tecido Muscular Liso e Esquelético	19
4.3.1 Leiomiossarcoma	19
4.3.2 Rabdomiossarcoma	19
4.4 Sarcomas de Tecido Vascular	20
4.4.1 Hemangiossarcoma	20
4.5. Sarcomas de Nervos Periféricos	21
4.5.1 Tumor de Bainha de Nervo Periférico	21
4.6. Sarcomas Sinoviais	21
4.6.1 Sarcoma de Células Sinoviais	21
4.7 Demais Sarcomas	22
4.7.1 Sarcoma Indiferenciado	22

ARTIGO 1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE SARCOMAS DE TECIDOS MOLES CANINOS E FELINOS DURANTE O PERÍODO DE 1978 A 2008	23
RESUMO	24
ABSTRACT	25
INTRODUÇÃO	25
MATERIAIS E MÉTODOS	26
RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31
ARTIGO 2 AVALIAÇÃO DA MICRODENSIDADE VASCULAR EM SARCOMAS DE TECIDOS MOLES COMO FATOR PROGNÓSTICO EM CANINOS E FELINOS	34
RESUMO	35
ABSTRACT	36
INTRODUÇÃO	36
MATERIAIS E MÉTODOS	38
RESULTADOS	40
DISCUSSÃO	43
CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
CONCLUSÕES GERAIS	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICES	55
ANEXOS	58

INTRODUÇÃO GERAL

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são neoplasmas de origem mesenquimal que acometem todas as espécies domésticas, em especial cães e gatos de meia-idade a idosos, sem predisposição por raça ou sexo (LIPTAK; FORREST, 2007). Uma ampla variedade de neoplasmas foi classificada como STM, incluindo fibrossarcoma, tumor de bainha de nervo periférico, mixossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, sarcoma sinovial e sarcoma indiferenciado. Histologicamente, estes neoplasmas não-ósseos são todos derivados do ectoderma primitivo ou mesênquima com comportamento biológico caracterizado pela tendência a invasão local, grau de recorrência relativamente alto e pequena taxa de metástase após ressecção cirúrgica conservativa (ETTINGER, 2003; LUONG et al, 2006).

Para a determinação de fatores de prognóstico, são avaliados diferenciação celular da massa, pleomorfismo nuclear e celular, índice mitótico, presença de nucléolos e quantidade de necrose (EHRHART; POWERS, 2007) Todavia, a pesquisa em STM é dificultada pela imensa heterogeneidade destes tumores (STEFANOVSKI et al., 2002).

Dentre os diversos fatores necessários para o desenvolvimento de neoplasmas, a angiogênese tem sido descrita pela literatura como essencial para o crescimento celular neoplásico a fim de proporcionar a subsistência deste tecido neoformado, favorecendo estas alterações morfológicas observadas, promovendo o crescimento, invasão e metástase. A densidade microvascular em regiões de intensa angiogênese tem valor prognóstico, mas não gera informação sobre perfusão sangüínea tumoral (SESSA et al., 2008).

Neste estudo, a análise da vascularização neoplásica almeja caracterizar a sua microdensidade, a qual será correlacionada com fatores prognósticos já empregados usualmente em sarcomas de tecidos moles.

REVISÃO DE LITERATURA

1 Aspectos Gerais

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são neoplasmas de origem mesenquimal classificados coletivamente devido a características histológicas e comportamento biológico similares (ETTINGER, 2003; CORMIER; POLLOCK, 2004), apresentando variações na sua classificação (KOTILINGAM et al, 2006). Vários neoplasmas estão incluídos neste grande grupo, como fibrossarcoma, tumor de bainha de nervo periférico, mixossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabdmiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e sarcoma indiferenciado. (HENDRICK et al, 1998; ETTINGER, 2003; LUONG et al, 2006).

Os STM são localmente invasivos e infiltram os planos fasciais através de projeções. Metástases são pouco freqüentes (RASSNICK, 2003) A recorrência devido à ressecção cirúrgica incompleta é comum, pois estes são dez vezes mais propensos à má nova formação local, diferente dos casos de remoção radical (RASSNICK, 2003). O crescimento dos STM ocorre de forma centrífuga e compromete as estruturas adjacentes normais, o que resulta em dor e edema local. Raramente provocam invasão nos ossos ou em feixes neurovasculares (CORMIER; POLLOCK, 2004).

A incidência desses neoplasmas é subestimada, entretanto, devido ao fato que sarcomas que surgem de órgãos parenquimatosos são atribuídos freqüentemente ao órgão afetados ao invés do tecido conjuntivo ou de sustentação (STEFANOVSKI et al., 2002). Síndromes paraneoplásicas são incomuns em STM. Existe porém a descrição de um pênfigo paraneoplásico associado a um sarcoma de células fusiformes (ELMORE et al, 2005).

2 Epidemiologia

As taxas de morbidade e mortalidade em animais de companhia são difíceis de determinar em oncologia veterinária quando comparados aos humanos devido a diversos fatores. Primeiro ressalta-se a heterogeneidade e dificuldade em estimar a população canina e felina de uma região. Segundo, nem todos os casos oncológicos são direcionados a um tratamento, sendo a eutanásia escolhida em muitos animais em virtude de altos custos de tratamento. Terceiro e não menos importante é a não obrigatoriedade de um atestado de óbito, diferente da medicina, dificultando as estimativas quanto à sobrevivência (REIF, 2007).

Os STM formam uma população heterogênea de neoplasmas mesenquimais, com características distintas dos demais. Ocorrem em cães de meia-idade a idosos, sem predisposição por raça ou sexo em cães e gatos. (LIPTAK; FORREST, 2007) Dobson et al (2002) estimam 146 casos em 100 mil por ano de incidência no Reino Unido de STM caninos.

Em pesquisa de prevalência de neoplasias em hospital veterinário, 333 neoplasmas foram descritos, tendo 17 sarcomas de tecido mole (DE NARDI et al, 2002). Já os neoplasmas cutâneos mesenquimais foram mais 1,2 e 9,8 vezes mais comuns que os de origem epitelial e melanocíticos em outro estudo (SOUZA et al, 2006). Figuera et al (2008) demonstraram baixa incidência de STM, todavia alguns tipos se destacam entre os neoplasmas mais frequentes. Segundo Wobeser et al (2007), de um total de 296 neoplasmas, 29 eram STM, sendo considerado o terceiro tumor mais maligno deste estudo.

A ocorrência de STM em animais apresenta uma incidência maior em relação aos humanos embora possuam algumas características em comum. Assim, o estudo comparado em cães torna-se importante para desvendar uma possível etiologia comum nas duas espécies (MILNE et al, 2004).

O'Brien et al (2000) realizaram um estudo de frequência de neoplasmas comparativo entre humanos e cães. Observou-se que os processos que determinam a agregação espacial entre as duas espécies não foram independentes entre si, além de não apresentar uniformidade dos dados em diferentes regiões analisadas, dificultando a correlacionar desses achados a fatores ambientais e epidemiológicos, apenas que os caninos acometidos por neoplasmas apresentaram menor distância entre si em relação aos humanos.

De acordo com levantamentos ao longo dos últimos anos (GREENLEE et al, 2001; JEMAL et al, 2002-2008), os STM em humanos ocorrem com uma incidência cada vez maior em crianças em relação aos adultos. O trabalho de Nijhuis et al (1999) apresenta aproximadamente 1% em adultos e 7% em crianças. Farshadpour et al (2005) descreve que o grande problema no tratamento de STM em humanos idosos é a dificuldade de remoção, além da relutância no tratamento quimioterápico.

3 Marcadores de Prognóstico

Atualmente o prognóstico dos STM em caninos leva em consideração a graduação histológica, baseada no número de mitoses, o grau de diferenciação celular e a presença de necrose (LUONG et al, 2006). Para humanos as variáveis de prognóstico de STM incluem o estadiamento clínico, o grau histológico, necrose, exérese tumoral radical e resposta à terapia por radiação (STEFANOVSKI et al., 2002; LIPTAK; FORREST, 2007).

De um modo geral, o prognóstico dos STM caninos é bom, sendo o controle do local do tumor o aspecto mais desafiador. Tumores grandes, com margens cirúrgicas comprometidas e com alto grau histológico parecem possuir um prognóstico desfavorável (LIPTAK; FORREST, 2007).

Assim sendo, a graduação histológica isoladamente não gera informações suficientes para o estabelecimento do prognóstico seja em humanos (CORMIER; POLLOCK, 2004) ou animais. O desenvolvimento de métodos morfométricos para prever o comportamento de STM caninos pode elucidar algumas destas questões (LUONG et al, 2006).

A mensuração da densidade vascular (MDV) tem sido investigada como um marcador prognóstico objetivo. Ela também tem sido utilizada para investigar a angiogênese tumoral em diferentes neoplasmas. (TURNER et al, 2003; FOLKMAN, 2006). Apesar de modificações e adaptações na metodologia da técnica, esta apresenta uma alta aplicabilidade, podendo suplementar o grau histológico em alguns casos (SHARMA; SHARMA; SARKAR, 2005, FOLKMAN, 2006).

Em muitos tipos de neoplasmas, quanto maior a MDV, pior o prognóstico (SAENZ et al, 1998; RESTUCCI, DE VICO, MAIOLINO; 2000 ; MAIOLINO, 2001; WEST et al, 2005) A vascularização promove o crescimento tumoral, pois novos vasos permitem a troca de nutrientes, oxigênio e catabólitos, onde a difusão simples

destas substâncias para uma grande população celular não é possível. Todavia, a angiogênese *per se* não é o fator determinante do crescimento ou da capacidade de metastatase do neoplasma (WEIDNER, 1995, FOLKMAN, 2006).

4 Caracterização dos Sarcomas de Tecidos Moles

4.1 Sarcomas de Tecido Fibroso

4.1.1 Fibrossarcoma

O fibrossarcoma é um neoplasma maligno que surge de fibroblastos em qualquer região anatômica (LIPTAK; FORREST, 2007). Em cães e gatos, surgem do subcutâneo em animais de 10 e 12 anos em média, respectivamente. Apresentam baixo grau de malignidade, com recorrência local e metástases apenas no curso tardio da doença (WALDER; GROSS, 1992). Os fibrossarcomas comumente se desenvolvem na pele do tronco e membros torácicos de cães, assim como na cavidade oral. (VASCELLARI et al, 2003; LIPTAK; FORREST, 2007). Um dos possíveis fatores etiológicos são os implantes de microchips de identificação (VASCELLARI, MELCHIOTTI, MUTINELLI 2006) e locais de aplicação de injeções (VASCELLARI et al, 2003)..

Em dados epidemiológicos, observa-se uma alta frequência na casuística deste tipo de neoplasma, sendo o segundo dentre os STM, tanto na população felina como canina. A idade média observada foi de 9,16 anos em caninos e de 8,66 em felinos.

4.1.2 Mixossarcoma

É um tumor maligno raro de cães e gatos que surgem de fibroblastos que passam a produzir mais mucina do que colágeno. Em lesões grandes podem ocorrer ulcerações, além de recorrência local e invasão (WALDER; GROSS, 1992). Podem surgir do tecido subcutâneo do tronco e membros, além de cavidade oral e trato digestório (GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002). Na histologia, se caracteriza pela proliferação de fibroblastos arranjados frouxamente em meio a uma matriz mixóide rica em polissacarídeos (GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002, LIPTAK; FORREST,

2007). Os núcleos tendem a ser hipercromáticos e pequenos com raras mitoses (GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002, 2002). Este neoplasma tende a ser infiltrativo e acomete cães de meia idade a idosos (LIPTAK; FORREST, 2007).

4.1.3 Histiocitoma Fibroso Maligno

O Histiocitoma Fibroso Maligno é um sarcoma pleomórfico concentrado mais freqüentemente nos tecidos conjuntivos superficiais de humanos. Apresenta células histiocitóides com cariomegalia ou multinucleação com atipia nuclear, além de estroma colagenoso esclerótico. Em animais apresenta crescente freqüência em cães e gatos. Apresentam várias regiões corporais acometidas, incluindo baço, subcutâneo, osso e tecidos periarticulares de membros (GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002). Cães da raça Flat-Coated Retrievers apresentam um risco elevado (MORRIS et al, 2002).

4.2 Sarcomas de Tecido Adiposo

4.2.1 Lipossarcoma

Os lipossarcomas são tumores malignos originados de lipoblastos em cães mais velhos, a partir dos 10 anos, sendo que não caracteriza uma transformação maligna de lipomas. Não ocorre predisposição de sexo ou raça (WALDER; GROSS, 1992; GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002, LIPTAK; FORREST, 2007). São encontrados geralmente no tecido subcutâneo, especialmente no ventre e extremidades trato digestório (HEAD; ELSE; DUBIELZIG, 2002). São localmente invasivos com baixo potencial metastático. Lipossarcomas são classificados histologicamente como bem diferenciados, mixóides, de células redondas ou pleomórficos (LIPTAK; FORREST, 2007). O comportamento biológico não difere entre as suas variantes histológicas, com recorrência freqüente; todavia, metástases são raras (GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002).

4.3. Sarcomas de Tecido Muscular Liso e Esquelético

4.3. 1 Leiomiossarcoma

Os leiomiossarcomas são tumores não encapsulados e freqüentemente invasivos formados por células fusiformes homogêneas, que mantêm muitas características de células musculares normais, ou por células pleomórficas ovóides a redondas com padrão histológico variado (COOPER; VALENTINE, 2002). Leiomiossarcomas são comumente vistos no trato gastrointestinal, trato geniturinário ou baço (ETTINGER, 2003, LIPTAK; FORREST, 2007). Podem ser encontrados ainda na artéria pulmonar (CALLANAN; MCCARTHY; MCALLISTER, 2000) Os sinais clínicos observados são anorexia, perda de peso, vômito, diarreia e melena (ETTINGER, 2003). A faixa etária corresponde desde 6 até 11 anos (COOPER; VALENTINE, 2002, 2002). Parece existir predisposição nas raças Setter Inglês (CALLANAN; MCCARTHY; MCALLISTER, 2000) e Pastor alemão, sendo que nesta destacam-se a forma gastrointestinal e cutânea (COOPER; VALENTINE, 2002, 2002). Em relação ao gênero, apenas para a forma genital ocorre uma predisposição maior em fêmeas intactas (LIPTAK; FORREST, 2007).

4.3.2 Rbdomiossarcoma

Os rbdomiossarcomas são tumores que surgem no músculo esquelético, quando são presumivelmente derivados de mioblastos de reserva ou células satélites. Podem surgir de qualquer parte do corpo, incluindo locais que normalmente possuem deficiência de células musculares estriadas. Em tais locais, sugere-se a derivação do mesênquima primitivo, capaz de tal diferenciação. É classificado como embrionário, botrióide, alveolar e pleomórfico (COOPER; VALENTINE, 2002, LIPTAK; FORREST, 2007).

Rbdomiossarcomas que acometem a bexiga causam sinais clínicos de trato urinário inferior, tais como hematúria, estrangúria e disúria (TAKIGUCHI et al, 2002; ETTINGER, 2003). A língua (BROCKUS; MYERS, 2004) e músculos mastigatórios (ILLANES, 2002) podem ser acometidos, assim como o coração e fígado (COOPER; VALENTINE, 2002). Pode ocorrer no coração, tanto primariamente como de forma metastática, especialmente no ventrículo direito e no ventrículo esquerdo em direção

à aorta. A histogênese neste local é discutível, haja visto que os cardiomiócitos maduros não apresentam a capacidade de mitose, levantando-se a possibilidade de que surjam células mesenquimais que permaneçam com a capacidade de diferenciação *rabdóide* (COOPER; VALENTINE, 2002).

4.4 Sarcomas de Tecido Vascular

4.4.1 Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma é um neoplasma altamente maligno derivado da linhagem endotelial caracterizado por metástases precoces e agressivas (LIPTAK; FORREST, 2007). A idade média de ocorrência varia entre 8 a 13 anos no cão, podendo surgir de qualquer tecido com vasos sangüíneos como língua (OWEN et al, 2006) e aorta (RANCK et al, 2008). Todavia, os locais mais comuns em cães são no baço (50-65%), átrio direito (3-25%), tecido subcutâneo (13-17%) e fígado (5-6%) (SMITH, 2003). Hemangiossarcoma na pele e subcutâneo são neoplasmas incomuns. Geralmente são placas ou nódulos com alopecia, espessamento e ulcerações. Cães de pêlo curto e de pele despigmentada apresentam maior incidência (WALDER; GROSS, 1992). Não ocorre predileção de gênero (SMITH, 2003). Na casuística observada pelos autores, este neoplasma apresenta freqüência acentuada dentre os STM, particularmente em cães sem raça definida, com média de idade de 8,65 anos.

A raça que apresenta maior predisposição é o Pastor Alemão, com possível etiologia genética. Outros relatos incluem Golden Retriever, Pointer, Boxer, Labrador, Setter Inglês, Dogue Alemão, Poodle e Husky Siberiano (SMITH, 2003).

Em estudo de Schultheiss (2004) cães com a forma visceral deste STM apresentaram 10,7 anos em média, sem predileção por gênero. As raças mais acometidas foram o Golden Retriever, Labrador Retriever e Pastor Alemão, sendo responsáveis por mais da metade dos casos. Cães com hemangiossarcoma não-visceral apresentaram idade média de 9,7 anos, sem predileção por gênero. As raças mais comuns em ordem decrescente de incidência foram Golden Retriever, Pastor Alemão, Greyhound Italiano, Beagle, Basset Hound, Labrador Retriever, Greyhound, Wippet e Pitbull.

4.5. Sarcomas de Nervos Periféricos

4.5.1 Tumor de Bainha de Nervo Periférico

Tumores das bainhas do Nervo Periférico que envolvem os plexos braquial e lombossacro pode resultar em dor, claudicação, atrofia muscular e paralisia (ETTINGER, 2003). Estes neoplasmas se originam das células que originam as células de Schwann, fibroblastos ou células perineurais (KOESTNER; HIGGINS, 2002; LIPTAK; FORREST, 2007). Os tumores são encontrados com maior frequência unilateralmente nos nervos espinhais, com uma frequência decrescente em plexo braquial, plexo lombossacro e cutâneos. Apresentam predileção pelo sistema nervoso autônomo. Podem ser localmente invasivos em corpos vertebrais, adjacente à musculatura e metástases pulmonares. A idade média de cães acometidos é de 8,3 anos (KOESTNER; HIGGINS, 2002), sendo próxima a observada em nosso estudo (8,5anos), sendo que as raças Labrador e Schnauzer foram as acometidas.

4.6. Sarcomas Sinoviais

4.6.1 Sarcoma de Células Sinoviais

O sarcoma sinovial é descrito como um STM com características bifásicas com elementos mesenquimais e epiteliais (LIPTAK; FORREST, 2007). As células epiteliais formam fendas, sendo circundadas por células neoplásicas mesenquimais, formando áreas indistinguíveis de fibrossarcoma (POOL; THOMPSON, 2002). É descrito com maior frequência em cães e ocasionalmente em gatos. Em cães, este neoplasma ocorre principalmente em raças grandes, mas não gigantes, sem predileção racial específica. Aparentemente é mais comum em machos em relação às fêmeas. Não existe uma idade média determinada (POOL; THOMPSON, 2002), sendo descrito em animais de meia-idade (CHUNN, 2005; LIPTAK; FORREST, 2007).

As regiões corpóreas acometidas são, em ordem decrescente, joelho, cotovelo, ombro, tarso, carpo e quadril (POOL; THOMPSON, 2002). O sarcoma sinovial é relatado como o tumor articular mais comum em cães. Todavia, em 35

casos de tumores sinoviais, apenas cinco casos foram confirmados como sarcomas sinoviais (CRAIG et al, 2002). Este neoplasma apresentou baixa frequência, sendo descrito em apenas dois felinos machos ao longo de 30 anos de nossa casuística.

4.7 Demais Sarcomas

4.7.1 Sarcoma Indiferenciado

Os sarcomas indiferenciados consistem em neoplasmas mesenquimais de células fusiformes com aspecto similar a outros tipos de STM. São considerados neoplasmas raros em humanos e de difícil diagnóstico (BISOGNO et al, 2002). Em animais, cães da raça Flat-Coated Retrievers apresentam um risco elevado neste tipo de neoplasma, sendo aproximadamente 59% dos sarcomas desta raça (MORRIS et al, 2002).

O sarcoma indiferenciado é um neoplasma mesenquimal que não se enquadra em quaisquer outros grupos dentre os sarcomas. Possuem grande quantidade de estroma, sendo que a diferenciação por imuno-histoquímica pode não ser elucidativa em muitos casos (MEUTEN, 2002).

**ARTIGO 1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE SARCOMAS DE
TECIDOS MOLES CANINOS E FELINOS DURANTE O PERÍODO DE 1978 A 2008**

Manuscrito em fase final de revisão pelos autores para ser submetido à Revista
Ciência Rural (Configuração conforme as normas da Revista – Anexo A)

Características epidemiológicas de sarcomas de tecidos moles caninos e felinos durante o período de 1978 a 2008

Epidemiologic characteristics of canine and feline soft tissue sarcomas during the 1978 to 2008 period

Matheus Folgearini Silveira^{I*} Cristina Gevehr Fernandes^I

RESUMO

Os sarcomas de tecidos moles são neoplasmas que compreendem os tumores de origem mesenquimal localizados na pele, tecido subcutâneo e vísceras. A grande capacidade de infiltração tecidual perineoplásica é a característica mais evidente deste grupo, onde as metástases são menos importantes se comparados a outros neoplasmas. O objetivo deste estudo é quantificar a casuística de sarcomas de tecidos moles caninos e felinos no período de 1978 a 2008 no Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas, caracterizando as raças e idade dos animais acometidos. Num total de 1668 neoplasmas deste período, 100 eram sarcomas de tecidos moles, sendo 87 caninos e 13 felinos. Não se observou prevalência de sexo nas espécies analisadas. Em caninos, a maior prevalência foi de hemangiossarcomas (n=34) e fibrossarcomas (n=20), sendo os sem raça definida (n=35) os mais acometidos. Em felinos não houve uma prevalência acentuada, destacando-se os hemangiossarcomas (n=4) e fibrossarcomas (n=4). Proporcionalmente, a maior frequência desses neoplasmas nas duas espécies indica certo grau de semelhança na ocorrência.

^I Departamento de Patologia Animal, Programa de Pós Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), CEP 96010-100, Caixa Postal: 354, Pelotas, RS, Brasil. E-mail: mfsilveira.vet@gmail.com
Autor para correspondência.

* Parte da dissertação do primeiro autor

Palavras-chave: oncologia, sarcomas de tecidos moles, epidemiologia, cães, gatos, patologia.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas are neoplasms that comprise the mesenchymal origin tumors, located in the skin, subcutaneous tissue and viscera. The major perineoplastic tissue infiltration capacity is the most evident characteristic in this group, where the metastasis are less important than other neoplasms. The objective of this study is to quantify the canine and feline soft tissue sarcomas casuistic during 1978 to 2008 at Laboratório Regional de Diagnóstico at Universidade Federal de Pelotas, characterizing races and age. In a total of 1668 neoplasms in this period, 100 were soft tissue sarcomas, where 87 were canine and 13 feline. Sex prevalence was not observed between species. In canine population, the major prevalence were hemangiosarcomas (n=34) and fibrosarcomas (n=20). Mongrel dogs (n=35) were most committed. In feline population, there were not accentuated prevalence, exciding hemangiosarcomas (n=4) and fibrosarcomas (n=4). Proportionally, the major frequency of occurrence of those neoplasms in both species indicates a certain degree of resemblance.

Keywords: oncology, soft tissue sarcomas, epidemiology, dogs, cats, pathology

INTRODUÇÃO

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são neoplasmas de origem mesenquimal classificados coletivamente devido a características histológicas e comportamento biológico similares (ETTINGER, 2003; CORMIER & POLLOCK, 2004), apresentando variações na sua classificação (KOTILINGAM et al., 2006). Vários neoplasmas estão incluídos neste grande grupo, como fibrossarcoma, tumor de bainha de nervo periférico, mixossarcoma,

lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomyossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e sarcoma indiferenciado. (HENDRICK et al., 1998; ETTINGER, 2003; LUONG et al., 2006). Ocorrem em cães de meia-idade a idosos, sem predisposição por raça ou sexo em cães e gatos (LIPTAK; FORREST, 2007). Os STM são localmente invasivos e invadem os planos fasciais através do crescimento de projeções delgadas. Metástases são pouco frequentes (RASSNICK, 2003).

De acordo com levantamentos ao longo dos últimos anos (GREENLEE et al., 2001; JEMAL et al., 2002 - 2008), os STM em humanos ocorrem com uma incidência cada vez maior em crianças em relação aos adultos.

Neste trabalho descreve-se a frequência de sarcomas de tecidos moles caninos e felinos na região de abrangência do Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas (LRD-UFPel) no período de 30 anos, ressaltando dados dos animais em relação à espécie, raça e idade, comparando-os com a literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados epidemiológicos para este estudo foram pesquisados a partir do levantamento da casuística de sarcomas de tecido mole nos arquivos do LRD-UFPel enviados desde 1978 a 2008 dentre necropsias e biópsias de caninos e felinos.

A fim de avaliar o tipo histológico dos sarcomas de tecido mole, foram realizados cortes histológicos de 5µm a partir dos blocos de parafina recuperados dos arquivos. As lâminas foram coradas como de rotina pela Hematoxilina-Eosina (HE) e pela coloração especial de Tricrômico de Masson (TM). Os neoplasmas foram classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (HENDRICK et al., 1998) e os dados das fichas foram resgatados a fim de correlacionar com os diagnósticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Num total de 1668 casos de neoplasmas, 100 (5,99%) eram sarcomas de tecido mole, sendo 87 caninos e 13 felinos, apresentando idade média de 9,76 ($\pm 3,39$) e 8,55 ($\pm 5,15$) anos, respectivamente.

Dentre o total de sarcomas de tecidos moles caninos, observou-se uma frequência maior de hemangiossarcomas em 39% (n=34) e de fibrossarcomas 23% (n=20) na casuística. A idade média destes foi de 8,65 ($\pm 3,63$) e 9,16 ($\pm 3,76$) anos, respectivamente. Demais variantes histológicas foram menos frequentes (Tab. 1).

Tabela 1 - Casuística e dados epidemiológicos dos sarcomas de tecido mole caninos durante o período de 1978 a 2008 segundo a classificação da OMS.

Tumores	Número de Casos	Idade
	(%)	(Média \pm desvio padrão)
Fibrossarcoma	20 (23)	9,16 ($\pm 3,76$)
Mixossarcoma	2 (2,3)	5 ($\pm 1,41$)
Histiocitoma Fibroso Maligno	2 (2,3)	5,5 ($\pm 4,94$)
Lipossarcoma	6 (6,9)	10 ($\pm 3,84$)
Leiomiossarcoma	8 (9,2)	9 ($\pm 2,38$)
Rabdomiossarcoma	9 (10,32)	9,77 ($\pm 3,66$)
Hemangiossarcoma	34 (39,08)	8,65 ($\pm 3,63$)
Tumor de Bainha de Nervo Periférico	2 (2,3)	8,5 ($\pm 0,7$)
Sarcoma Indiferenciado	4 (4,6)	10 (± 0)
Total	87 (100)	9,76 ($\pm 3,39$)

Tabela 2 - Casuística e dados epidemiológicos dos sarcomas de tecido mole felinos durante o período de 1978 a 2008 segundo a classificação da OMS.

Tumores	Número de Casos (%)	Idade (Média ± desvio padrão)
Fibrossarcoma	4 (30,77)	8,66 (±7,96)
Rabdomiossarcoma	1 (7,7)	1 (±0)
Hemangiossarcoma	4 (30,77)	7,375 (±2,56)
Sarcoma Sinovial	2 (15,38)	11 (±1,41)
Sarcoma Indiferenciado	2 (15,38)	12 (±2,83)
Total	13 (100)	8,55 (±5,15)

Os cães sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos por sarcomas (n=35, 40%), seguido por Pastor Alemão (n=5, 6%), Poodle (n=4, 5%), Rottweiler (n=4, 5%) e Doberman (n=4, 5%). As raças Boxer, Cocker, Doberman Pintcher e Fila apresentaram três casos cada; e por sua vez, dois casos foram descritos em Basset Hound, Dálmata, Fox, Labrador, Pastor Belga e Pointer. Sete raças - Border Collie, Collie, Dinamarquês, Dogo argentino, Mastim Napolitano, Schnauzer e Setter irlandês - apresentaram apenas um caso. Em quatro animais não havia identificação apropriada da raça.

Em relação ao porte dos caninos, observou-se uma maior frequência em cães de porte grande (n=22), seguidos pelos de porte médio (n=16), pequeno (n=9) e gigante (n=1). Em 39 não se obteve dados em relação a esta característica.

Analisando os sarcomas deste estudo, verificou-se que as raças mais acometidas por hemangiossarcomas foram o Boxer (n=3) e Fila (n=3). A idade média dos portadores de hemangiossarcomas condiz com os dados da literatura (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002; SMITH, 2003, SCHULTHEISS, 2004). Este neoplasma pode surgir de qualquer tecido

com vasos sangüíneos; todavia, os locais mais comuns em cães são o baço (50-65%), átrio direito (3-25%), tecido subcutâneo (13-17%) e fígado (5-6%) (SMITH, 2003).

Os fibrossarcomas são neoplasmas malignos que surgem de fibroblastos em qualquer região anatômica. Em cães e gatos, surgem no subcutâneo em animais de 10 e 12 anos em média, respectivamente; sendo que se observou uma idade média um pouco abaixo neste estudo. Esses neoplasmas apresentam baixo grau de malignidade, com recorrência local e metástases apenas no curso tardio da doença (WALDER; GROSS, 1992). Dos 20 fibrossarcomas deste estudo, três acometeram da raça Doberman e 10 cães sem raça definida. No presente estudo, o fibrossarcoma foi mais freqüente em machos, assim como hemangiossarcoma e rabdmiossarcoma. As fêmeas apresentaram maior freqüência nos demais tipos.

Os sarcomas musculares constituíram a terceira variante mais freqüente (n=17). Não houve um predomínio de raças para estes neoplasmas. Em relação ao sexo, nos leiomiossarcomas as fêmeas foram as mais acometidas; já nos machos foram mais freqüentes os rabdmiossarcomas.

O lipossarcoma apresentou 6% de incidência na população de abrangência do estudo, ocorrendo em Rottweiler (n=2) e nos sem raça definida (n=4). As fêmeas foram as mais acometidas (n=5). Os sarcomas indiferenciados apresentaram grande amplitude de idade surgindo em com dois anos até 11 anos. Isso dificulta uma determinação mais acurada tendo em vista sua freqüência incomum (POOL; THOMPSON, 2002).

O mixossarcoma é uma rara malignidade em cães e gatos que surgem de fibroblastos que produzem mais mucina do que colágeno (WALTER; GROSS, 1992; GOLDSCHIMDT; HENDRICK, 2002), sendo descritos apenas dois casos caninos, sendo um Rotweiler e um sem raça definida, todos em fêmeas. O neurofibrosarcoma ou tumor de bainha de nervo periférico envolve os plexos braquiais e lombossacro, podendo resultar em dor, claudicação,

atrofia muscular e paralisia. Observou-se idade média semelhante à descrita por Koestner & Higgins (2002), ocorrendo em dois cães neste estudo, um macho e uma fêmea.

Proporcionalmente, observou-se uma aproximação no percentual de hemangiossarcomas e fibrossarcomas nos cães e gatos. Em felinos, os sem raça definida foram os mais acometidos, sendo que não se observou predominância de sexo. Os fibrossarcomas e os hemangiossarcomas constituem os mais freqüentes neste estudo, representando 61,4% do total de STM felinos.

Em pequenos animais, Dobson et al. (2002) estimam 146 casos de STM caninos em 100 mil por ano de incidência no Reino Unido. Em descrição de 74 STM cutâneos por Williamson & Middleton (1998), os neoplasmas mais comuns foram schwannoma, hemangiopericitoma e fibrossarcoma. Os tumores sinoviais descritos por Craig et al. (2002), histiocitoma fibroso maligno e sarcoma indiferenciado foram os mais comuns, com sobrevivência média de seis meses pós-ressecção.

Em pesquisa de prevalência de neoplasias em hospital veterinário, 333 neoplasmas foram descritos, tendo 17 sarcomas de tecido mole (DE NARDI et al., 2002). Já os neoplasmas cutâneos mesenquimais foram mais 1,2 e 9,8 vezes mais comuns que os de origem epitelial e melanocíticos em outro estudo (SOUZA et al., 2006). Figuera et al. (2008) demonstraram baixa incidência de STM, todavia alguns tipos se destacam entre os neoplasmas mais freqüentes. Segundo Wobeser et al. (2007), de um total de 296 neoplasmas, 29 eram STM, sendo considerado o terceiro tumor mais maligno deste estudo.

CONCLUSÃO

Através deste estudo foi possível identificar os sarcomas de tecido mole mais comuns, além de determinar as raças acometidas e idade média na região sul do Rio Grande do Sul.

Os hemangiossarcomas e fibrossarcomas foram os neoplasmas mais frequentes, ressaltando a maior incidência destes em cães. A idade média observada confirmou dados da literatura de animais no acima dos oito anos. Os sem raça definida foram os mais acometidos, indicando uma dificuldade em determinar padrão racial para este relato epidemiológico.

Ainda são escassos os dados na literatura veterinária acerca dos sarcomas de tecidos moles. Em sua maioria, tratam-se de relatos de casos ou estudos com poucas amostras.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – pelo financiamento do projeto e concessão de bolsa ao primeiro autor.

REFERÊNCIAS

CORMIER, J.N.; POLLOCK, R.E. Soft Tissue Sarcomas. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 54, p. 94-109, 2004.

CRAIG et al. The Diagnosis and Prognosis of Synovial Tumors in Dogs: 35 Cases. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 66–73, 2002.

DE NARDI et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v.7, n.2, p.15-26, 2002.

DOBSON et al. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, p. 240–246, 2002.

ETTINGER, S.N. Principles of Treatment for Soft-Tissue Sarcomas in the Dog. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p.118-122, 2003.

FIGHERA et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira** v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

GOLDSCHIMDT, M.H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames, 2002. 4 ed., p. 84-117.

GREENLEE et al. Cancer Statistics, 2001. **A Cancer Journal for Clinicians**, v.51, p.15-36, 2001

HENDRICK et al. Histological Classification of Mesenchymal Tumors of Skin and Soft Tissues. In: **WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, 1998. v. 2.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2002. **CA: Cancer Journal for Clinicians** , v. 52, p. 23-47, 2002.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2003. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 53; p. 5-26, 2003.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2004. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 54; p. 8-29, 2004.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2005. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 55, p. 10-30, 2005.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2006. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 56, p. 106-130, 2006.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2007. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 57, p. 43-66, 2007.

JEMAL et al. Cancer Statistics, 2008. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 58, p. 71–96, 2008.

KOESTNER, A.; HIGGINS, R.J. Tumors of the Nervous System In: MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames, 2002. 4 ed., p. 731-735.

KOTILINGAM, D.; et al. Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 56, p. 282-291, 2006.

LIPTAK, J.M.; FORREST, L.J. Soft Tissue Sarcomas in: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 4 ed., p 425-454, 2007

LUONG, R. H. et al. Prognostic Significance of Intratumoral Microvessel Density in Canine Soft-Tissue Sarcomas. **Veterinary Pathology** v. 43, p. 622–631, 2006.

POOL, R.R.; THOMPSON, K.G. Tumors of the Joints In: MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames, 2002. 4 ed., p. 84-117.

RASSNICK, K.M. Medical management of soft tissue sarcomas. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.33, p. 517–531, 2003.

SCHULTHEISS, P.C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 522–526, 2004.

SMITH, A.N. Hemangiosarcoma in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, p. 533–552, 2003.

SOUZA et al. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, v.36, n.2, p.555-560, 2006.

WALDER, E.J.; GROSS, T.L. Neoplastic Diseases of the Skin In: GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. (eds.) **Veterinary Dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin diseases**. St. Louis: Mosby Year Book, 1992. p.407-450.

WILLIAMSON, M.M.; MIDDLETON, D.J. Cutaneous soft tissue tumours in dogs: classification, differentiation, and histogenesis. **Veterinary Dermatology**, v. 9, p. 43-48, 1998.

WOBESER et al. Diagnoses and Clinical Outcomes Associated with Surgically Amputated Canine Digits Submitted to Multiple Veterinary Diagnostic Laboratories. **Veterinary Pathology**, v. 44, p. 355–361, 2007.

**ARTIGO 2 AVALIAÇÃO DA MICRODENSIDADE VASCULAR DE SARCOMAS DE
TECIDOS MOLES COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PEQUENOS ANIMAIS**

Manuscrito em fase final de revisão pelos autores para ser submetido à Revista

Ciência Rural (Configuração conforme as normas da Revista – Anexo A)

**Avaliação da microdensidade vascular de sarcomas de tecidos moles como fator
prognóstico em pequenos animais**

**Microvessel density evaluation as a prognostic factor in small animal soft tissue
sarcomas**

Matheus Folgearini Silveira^{1*} Cristina Gevehr Fernandes¹

RESUMO

A mensuração da densidade vascular tem sido utilizada para investigar a angiogênese tumoral em diferentes neoplasmas. Este estudo teve como objetivo a determinação da microdensidade vascular de sarcomas de tecidos moles caninos e felinos através da comparação entre a mensuração geral vascular e áreas de intensa proliferação – hot spot. Do total de 100 sarcomas de tecidos moles, 39 blocos foram obtidos, sendo 36 caninos e três felinos, em sua maioria sem raça definida (n=16, n=3, 48,7%), com idade média observada de 9,21(±2,99 anos). A mensuração vascular geral e de áreas hot spot apresentaram correlação significativa ($r^2=0,98$; $p<0,01$). O índice mitótico nas duas áreas observadas foram significativas ($r^2=0,95$, $p<0,01$). Os hemangiossarcomas apresentaram maior média vascular nas duas técnicas, seguidos pelos sarcomas musculares e fibrossarcomas ($p<0,05$). A microdensidade vascular em sarcomas de tecidos moles não apresentou correlação com outros fatores empregados usualmente, como diferenciação celular, grau de necrose e índice mitótico. A visualização de campos hot spot pode ser utilizada para determinar o grau vascular e índice mitótico em sarcomas de tecidos moles.

¹ Departamento de Patologia Animal, Programa de Pós Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), CEP 96010-100, Caixa Postal: 354, Pelotas, RS, Brasil. E-mail: mfsilveira.vet@gmail.com
Autor para correspondência.

* Parte da dissertação do primeiro autor

Palavras-chave: oncologia, sarcomas de tecido mole, microdensidade vascular, patologia, cães, gatos.

ABSTRACT

The microvessel density measure has been applied to investigate tumor angiogenesis in many neoplasms. The objectives of this study were to evaluate de microvessel density in canine and feline soft tissue sarcomas and compare the general vessel measurement area and intense vascular areas – hot spot. In 100 soft tissue sarcomas, 39 blocks were obtained, 36 canine and 3 feline, mostly mongrel specimens with 9,21(\pm 2,99) medium age. The general vascular and hot spot areas were significantly correlated ($r^2=0,98$; $p<0,01$). The mitotic index between areas were in those areas ($r^2=0,95$, $p<0,01$). Hemangiosarcomas presented major vascular media in the techniques, followed by muscular sarcomas and fibrosarcomas ($p<0,05$). The microvessel density in soft tissue sarcomas do not present correlation to other prognostic factor usually applied. Hot spot areas can be utilized to determine the vascular degree and mitotic index in soft tissue sarcomas.

Key words: oncology, soft tissue sarcomas, microvessel density, pathology, dogs, cats.

INTRODUÇÃO

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são neoplasmas de origem mesenquimal classificados coletivamente devido a características histológicas e comportamento biológico similares (ETTINGER, 2003; CORMIER & POLLOCK, 2004). Vários neoplasmas se incluem neste grande grupo, com fibrossarcoma, tumor de bainha de nervo periférico,

mixossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e sarcoma indiferenciado (LUONG et al., 2006). Os STM são localmente invasivos e infiltram os planos fasciais através de projeções, com metástases pouco frequentes (RASSNICK, 2003). Recidivas podem ocorrer (RASSNICK, 2003).

O método que tradicionalmente vem sendo utilizado para determinar o prognóstico dos STM caninos é a graduação histológica, baseada no número de mitoses, grau de diferenciação celular e necrose (LUONG et al., 2006; LIPTAK; FORREST, 2007). Contudo, a graduação não necessariamente gera informações suficientes, o que ocorre tanto em humanos (CORMIER & POLLOCK, 2004) como em animais. O desenvolvimento de métodos morfométricos para prever o comportamento de STM caninos pode elucidar algumas destas questões associadas à graduação histológica, assim como prover dados que a validam (LUONG et al., 2006).

A angiogênese é definida como o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes, sendo crucial na fisiologia e processos patológicos em diversas doenças, incluindo neoplasmas (CRAFT; HARR, 1994; TURNER et al., 2003; UZZAN, 2004; FOLKMAN, 2006) Em tumores, existem alterações na morfologia dos vasos e seus componentes, incluindo algumas organelas endoteliais, sendo que independentemente da localização, tumores implantados apresentam o mesmo padrão vascular em modelos experimentais (ROBERTS et al., 1998).

A mensuração da densidade vascular (MDV) tem sido utilizada para investigar a angiogênese tumoral em diferentes neoplasmas (CRAFT; HARR, 1994; TURNER et al., 2003, FOLKMAN, 2006). Este método quantitativo foi demonstrado com útil para estimar a angiogênese, mesmo a angiogênese sendo um processo dinâmico e a MDV uma medida estática (TURNER et al., 2003). Este método é utilizado como diagnóstico em diversos neoplasmas humanos (UZZAN, 2004), onde quanto maior a MDV, pior o prognóstico

(SAENZ et al., 1998; RESTUCCI et al, 2000 ; MAIOLINO, 2001; WEST et al., 2005) A vascularização promove o crescimento tumoral, pois novos vasos permitem a troca de nutrientes, oxigênio e catabólitos, onde a difusão simples destas substâncias em uma população celular elevada torna-se inadequada. Todavia, a angiogênese *per se* não é suficiente para causar metástases e induzir crescimento (WEIDNER, 1995, FOLKMAN, 2006).

Neste estudo objetivou-se a determinação da microdensidade vascular de STM caninos e felinos, onde se compara a utilização de duas técnicas quantitativas a fim de determinar sua eficácia na indicação prognóstica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os sarcomas de tecidos moles (STM) enviados ao LRD-UFPel, no período de 1978 a 2008 dentre necropsias e biópsias caninas e felinas foram resgatados dos arquivos. Cortes histológicos de 5µm foram realizados a partir dos blocos de parafina recuperados. As lâminas foram coradas como de rotina pela Hematoxilina-Eosina (HE) e pela coloração especial de Tricrômico de Masson (TM). Os STM foram classificados de acordo com os parâmetros histológico descritivos preconizados pela Organização Mundial de Saúde (HENDRICK et al, 1998) por dois observadores diferentes e com visualização independente não-simultânea. Os dados das fichas foram resgatados a fim de correlacionar com os diagnósticos.

Para fins comparativos, os STM foram reunidos em três grupos, sendo o primeiro de fibrossarcomas, o segundo de hemangiossarcomas e o terceiro composto por sarcomas musculares – leiomiossarcomas e rabdomiossarcomas. Os demais STM analisados foram descritos separadamente e individualizados em virtude do escasso número de amostras, pois suas características morfológicas e seu comportamento biológico impedem a junção de alguns STM a fim de formar outras categorias.

A densidade vascular, aqui designada como geral, foi definida a partir de cinco campos aleatórios de observação por microscopia óptica de lâminas de HE em aumento de 400X do corte histológico. Separadamente, identificaram-se três zonas de intensa proliferação vascular - hot spot – nas mesmas lâminas histopatológicas no mesmo aumento por microscopia óptica dos STM. Analisou-se em conjunto o diâmetro vascular, estimado a partir da capacidade luminal de hemácias. A partir destes dados, calculou-se a média de vascularização e compararam-se os métodos.

O grau histológico dos STM foi definido segundo características pontuais identificadas – pleomorfismo nuclear e celular, distribuição de fibras, arquitetura vascular, atipia de mitoses e presença de necrose – definindo-se escores crescentes de malignidade de um a três. Em relação à necrose, a classificação empregada foi ausente (escore 1), menos que 50% (escore 2) e mais que 50% (escore 3). Já a diferenciação celular dos STM foi categorizada como bem diferenciado (escore 1), pouco diferenciado (escore 2) e indiferenciado (escore 3).

Tendo em vista a análise dos campos de observação, em cada método de microdensidade vascular observou-se o índice mitótico, assim como o grau de necrose e diferenciação celular, onde se buscou a comparação com os fatores de prognóstico preconizados.

Os dados foram analisados utilizando ANOVA, todavia não apresentaram distribuição normal. Devido a isso, empregaram-se métodos não paramétricos a fim de correlacionar os grupos deste estudo. Utilizaram-se o teste de análise de variância Kruskal-Wallis e o teste de Spearman para correlacionar os dados.

RESULTADOS

Num total de 1668 casos de neoplasmas, 100 eram sarcomas de tecido mole, sendo que se obtiveram os blocos de 39 casos. Dentre estes, foram 36 caninos e 3 felinos. Não houve predileção por sexo, apenas uma incidência relativamente maior em machos (n=20). Dentre as raças caninas em maior número destacam-se os sem raça definida (n=13), Cocker, Pastor Alemão e Fila (n=3). Nos felinos, todos eram sem raça definida. A idade média observada foi de $9,21 \pm 2,99$ entre os animais. Dentre os STM, foram analisados fibrossarcoma (n=6), histiocitoma fibroso maligno (n=1), leiomiossarcoma (n=6), rabdomiossarcoma (n=5), hemangiossarcoma (n=16), tumor de bainha de nervo periférico (n=2), sarcoma sinovial (n=2), e sarcoma indiferenciado (n=1).

Os hemangiossarcomas apresentaram maior média de vascularização do estroma fibrovascular, seguidos pelos sarcomas musculares e fibrossarcomas em ambas as técnicas empregadas (Tabela 1). Os sarcomas musculares não diferiram estatisticamente dos hemangiossarcomas e fibrossarcomas. A mensuração vascular geral e de áreas hot spot apresentam correlação significativa ($r^2=0,98$; $p<0,001$).

Tabela 1 – Microdensidade vascular média nas áreas de vascularização geral e hot spot de sarcomas de tecidos moles

Categoria	Vascularização Geral *	Vascularização Hot Spot #
Fibrossarcomas	$5,40 \pm 6,7^a$	$6,44 \pm 7,48^a$
Hemangiossarcomas	$16,65 \pm 9,14^b$	$19,4 \pm 10,85^b$
Sarcomas Musculares	$9,69 \pm 4,74^{ab}$	$11,91 \pm 5,5^{ab}$

* p = 0,05 ; # p = 0,06 ; as letras se referem a comparação entre linhas da mesma coluna.

Os fatores de prognóstico empregados não apresentaram correlação com a densidade vascular. As mitoses nas áreas vasculares não foram significativas com a microdensidade vascular ($r^2=0,20$, $p=0,25$), apresentando índice mitótico médio de 3,73 (3,66) e 3,55 (3,73) nas áreas hot spot. Todavia, as mitoses nas duas técnicas empregadas apresentaram forte correlação entre si ($r^2=0,95$, $p<0,0001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Índice mitótico nas áreas de vascularização geral e hot spot das categorias de sarcomas de tecidos moles

Categoria	Mitose Geral (média ± desvio padrão)	Mitose Hot Spot (média ± desvio padrão)
Fibrossarcoma	3.36± 3.76	2.83±3.92
Hemangiosarcoma	3.85± 4.05	3.9± 4.13
Sarcomas Musculares	3.64± 3.41	3.36 ±3.26

Em relação à necrose e diferenciação celular, não foram significativos em relação às áreas de vascularização (Tabela 3).

Tabela 3 – Características de necrose e diferenciação celular nas áreas de vascularização geral e hot spot de todos sarcomas de tecidos moles

Marcadores*	Vasos Geral	Vaso Hot Spot
	(média ± desvio padrão)	(média ± desvio padrão)
Necrose		
Ausente	7.60 ± 8.83	8.67 ± 9.66
Menor que 50%	9.28 ± 5.93	10.8 ± 6.5
Maior que 50%	14.49 ± 9.29	17.31 ± 10.84
Diferenciação Celular		
Bem diferenciado	17.06 ± 10.88	21.64 ± 13.61
Pouco Diferenciado	11.73 ± 9.69	13.748 ± 10.87
Indiferenciado	10.98 ± 5.03	12.57 ± 5.08

* p > 0,05

As categorias de sarcomas de tecidos moles não apresentaram significância quando comparado o índice mitótico e a microdensidade em áreas de vascularização geral (p= 0,99) ou áreas hot spot (p= 0,82). A comparação entre as categorias com necrose e diferenciação celular não foi estimada estatisticamente devido ao pequeno número de amostras.

Os sarcomas sinoviais (n=2) apresentaram grande densidade vascular média geral (22,4 vasos) e hot spot (27,72 vasos), com baixo índice mitótico geral em ambas as áreas. Os dois casos apresentaram necrose, e tendendo à indiferenciação. Os tumores de bainha de nervo periférico (n=2) apresentaram boa vascularização média geral (12,5 vasos) e hot spot (17,83 vasos), com índice mitótico semelhante às duas áreas. Necrose foi pouco observada, sendo todos classificados como pouco diferenciados.

O histiocitoma fibroso maligno apresentou pouca vascularização média (3,26 vasos geral e 4 vasos hot spot), não se observando necrose e foi classificado como indiferenciado. O

sarcoma indiferenciado apresentou alta vascularização média geral (20,33 vasos) e hot spot (21,44 vasos), com 3,4 e 2 mitose, respectivamente. Não se observou necrose e este STM foi classificado como pouco diferenciado.

DISCUSSÃO

A angiogênese é fundamental na fisiologia e processos patológicos em diversas doenças, incluindo neoplasmas (CRAFT; HARR, 1994; TURNER et al., 2003; UZZAN, 2004; FOLKMAN, 2006), favorecendo o crescimento tumoral (WEIDNER, 1995, FOLKMAN, 2006). A mensuração da densidade vascular (MDV) tem sido utilizada para investigar a angiogênese tumoral em diferentes neoplasmas (CRAFT; HARR, 1994; TURNER et al., 2003). Este método quantitativo foi demonstrado como útil para estimar a angiogênese e como diagnóstico em diversos neoplasmas humanos (TURNER et al., 2003; UZZAN, 2004). Em muitos tipos de neoplasmas, quanto maior a MDV, pior o prognóstico (SAENZ et al., 1998; RESTUCCI et al., 2000 ; MAIOLINO et al., 2001; WEST et al., 2005).

A técnica empregada visa à aplicabilidade na rotina diagnóstica, sem a necessidade do emprego de técnicas de imunohistoquímica. A caracterização morfológica ainda é a base, o que torna esta técnica um método auxiliar de diagnóstico (PFEIFER et al., 2000). Outro fator importante é o baixo custo e maior agilidade na obtenção do diagnóstico morfológico. Técnicas de microdensidade vascular já foram empregadas com sucesso em outros neoplasmas como carcinomas (RESTUCCI et al., 2000; UZZAN et al., 2004) e sem sucesso em outros (WEST et al., 2005). No presente estudo, embora o número de amostras tenha sido pequeno para alguns neoplasmas, não foi possível correlacionar a microdensidade vascular com os outros parâmetros prognósticos usuais.

Em estudo de Saenz et al. (1998), os lipossarcomas e os sarcomas sinoviais apresentaram maior contagem vascular, seguidos dos hemangiossarcomas e leiomiossarcomas. Todavia, não apresentaram diferença estatística significativa entre os STM, demonstrando a heterogeneidade dos STM inclusive em relação à MDV.

A comunidade científica não apresenta um consenso em relação à quantificação das áreas de microdensidade vascular (HLATKY et al., 2002), sendo baseadas em áreas de intensa proliferação vascular – hot spot, pela quantificação geral de vasos (FOLKMAN, 2006; HLATKY et al., 2002) ou pelo método de Chalkey (HANSEN et al., 2000). Soma-se ao fato a utilização de métodos de contagem manuais e automáticos, diferenciando ainda mais as técnicas descritas (FOLKMAN, 2006). No presente estudo, verificou-se que a utilização de áreas de intensa proliferação vascular pode ser aplicada de forma confiável a fim de determinar a vascularização de sarcomas de tecidos moles como descrito por Sharma et al. (2005) e Folkman (2006). A análise do índice mitótico apresentou correlação positiva entre as duas áreas observadas, caracterizando os campos hot spot como viáveis para quantificar a mitose nestes neoplasmas. Sharma et al. (2005) ainda ressaltam a dificuldade em determinar qual o menor vaso a ser considerado na quantificação da microdensidade vascular.

CONCLUSÃO

A microdensidade vascular em sarcomas de tecidos moles, portanto, não apresenta correlação com outros fatores empregados usualmente. Todavia, a partir deste método, pode ser empregada a visualização de campos de intensa proliferação vascular pelo observador, favorecendo a determinação não só do grau vascular como do índice mitótico. A necrose e o grau de diferenciação celular não foram correlacionados à MDV, possivelmente pela escassa amostragem. Devido ao comportamento biológico diferenciado de STM, cabe salientar que

este método pode ser empregado, devendo ser direcionado a estudos em relação a sobrevida de pacientes oncológicos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – pelo financiamento do projeto.

REFERÊNCIAS

CORMIER, J.N.; POLLOCK, R.E. Soft tissue sarcomas. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 54, p. 94-109, 2004.

CRAFT, P.S.; HARR, A.L. Clinical prognostic significance of tumour angiogenesis. **Annals of Oncology**, v. 5, p. 305-311, 1994.

ETTINGER, S.N. Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p. 118-122, 2003.

FOLKMAN, J. Angiogenesis. **Annual Review in Medicine**. v. 57, p.1–18, 2006.

HANSEN, S. et al. The prognostic value of angiogenesis by chalkley counting in a confirmatory study design on 836 breast cancer patients. **Clinical Cancer Research**, v. 6, p. 139–146, 2000.

HENDRICK et al. Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues In: **WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, 1988. v. 2.

- HLATKY et al. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 12, p. 883-893, 2002.
- LIPTAK, J.M.; FORREST, L.J. Soft tissue sarcomas in: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 4 ed., p 425-454, 2007.
- LUONG, R. H. et al. Prognostic significance of intratumoral microvessel density in canine soft-tissue sarcomas. **Veterinary Pathology** v. 43, p. 622–631, 2006.
- MAIOLINO, P. et al. Angiogenesis in squamous cell carcinomas of canine skin: an immunohistochemical and quantitative analysis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 125, p. 117–121, 2001.
- PFEIFER, J.D. et al. Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? **Histopathology**, v. 37, p. 485-500, 2000.
- RASSNICK, K.M. Medical management of soft tissue sarcomas. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.33, p. 517–531, 2003.
- RESTUCCI, B. et al. Evaluation of angiogenesis in canine mammary tumors by quantitative platelet endothelial cell adhesion molecule immunohistochemistry. **Veterinary Pathology**, v. 37, p. 297–301, 2000.
- ROBERTS, W.G. et al. Host microvasculature influence on tumor vascular morphology and endothelial gene expression. **American Journal of Pathology**, v. 153, n. 4, p.1239-1248, 1998.
- SAENZ, N.C. et al. Neovascularity and clinical outcome in high-grade extremity soft tissue sarcomas. **Annals of Surgical Oncology**, v. 5, n. 1, p. 48-53, 1998.

SHARMA, S. et al. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognotic perspective and significance of neoangiogenesis **Histopathology**, v. 46, p. 481–489, 2005.

TURNER, H.E. et al. Angiogenesis in endocrine tumors. **Endocrine Reviews** v. 24, n. 5, p. 600–632, 2003.

UZZAN, B. et al. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis **Cancer Research** v. 64, p. 2941–2955, 2004.

WEIDNER, N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. **American Journal of Pathology**, v. 147, n. 1, p.9-19, 1995.

WEST, C.C. et al. Microvessel density does not predict outcome in high grade soft tissue sarcoma. **European Journal of Surgical Oncology.**, v. 31, p. 1198–1205, 2005.

CONCLUSÕES GERAIS

- Os sarcomas de tecidos moles apresentam baixa freqüência comparados aos outros neoplasmas.
- Os hemangiossarcomas e fibrossarcomas foram os sarcomas de tecidos moles mais freqüentes, ressaltando a maior incidência destes em cães.
- A idade média observada confirmou dados da literatura de animais no acima dos oito anos.
- Os sem raça definida foram os mais acometidos nas duas espécies, indicando uma dificuldade em determinar padrão racial epidemiológico
- A microdensidade vascular em sarcomas de tecidos moles não apresenta correlação com outros fatores empregados usualmente, como diferenciação celular, grau de necrose e índice mitótico.
- A visualização de campos de intensa proliferação vascular pode ser utilizada para determinar o grau vascular, assim como o índice mitótico.
- A microdensidade vascular poderá ser empregada para estudos futuros a fim de correlacionar com sobrevida de pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

BISOGNO, G.; PILZ, T.; PERILONGO, G.; FERRARI, A.; HARMS, D.; NINHO, V.; TREUNER, J.; CARLI, M. Undifferentiated Sarcoma of the Liver in Childhood A Curable Disease **Cancer**, v. 94, n. 1, p. 252-257, 2002

BROCKUS, C. W.; MYERS, R. K. Multifocal Rhabdomyosarcomas Within the Tongue and Oral Cavity of a Dog. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 273–274, 2004.

CALLANAN, J. J.; McCARTHY, G. M.; McALLISTER, H. Primary Pulmonary Artery Leiomyosarcoma in an Adult Dog. . **Veterinary Pathology**, v. 37, p. 663–666, 2000.

CHUNN, R. **Common Malignant Musculoskeletal Neoplasms of Dogs and Cats.** Vet Clin Small Anim, v. 35, p. 1155–1167, 2005

COOPER, B.J.; VALENTINE, B.A. Tumors of Muscle in: MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals.** Iowa State Press: Ames. 4 ed., p. 319-359, 788p., 2002

CORMIER, J.N.; POLLOCK, R.E. Soft Tissue Sarcomas. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 54, p. 94-109, 2004.

CRAFT, P.S.; HARR, A.L. Clinical prognostic significance of tumour angiogenesis. **Annals of Oncology**, v. 5, p. 305-311, 1994

CRAIG, L. E.; JULIAN, M. E.; FERRACONE, J. D. The Diagnosis and Prognosis of Synovial Tumors in Dogs: 35 Cases. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 66–73, 2002.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHIERI, S.M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v.7, n.2, p.15-26, 2002.

DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; ROGERS, K.; WOOD, J. L. N. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, p. 240–246, 2002.

EHRHART, E.J.; POWERS, B.E. The Pathology of Neoplasia In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 4 ed., p 425-454, 2007.

ELMORE, S. A.; BASSECHES, J.; ANHALT, G. J.; CULLEN, J. M.; OLIVRY, T. Paraneoplastic Pemphigus in a Dog with Splenic Sarcoma. **Veterinary Pathology**, v. 42, p. 88–91, 2005.

ETTINGER, S.N. Principles of Treatment for Soft-Tissue Sarcomas in the Dog. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p. 118-122, 2003.

FARSHADPOUR, F.; SCHAAPVELD, M.; SUURMEIJER, A.J.H.; WYMENGAD, A.N.M.; OTTER, R.; HOEKSTRA, H.J. Soft tissue sarcoma: why not treated? **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 54, p. 77–83, 2005.

FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; SILVA, M.C.; BRUM, J.S.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesoregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira** v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

FOLKMAN, J. Angiogenesis. **Annual Review in Medicine**. v. 57, p.1–18, 2006

GREENLEE, R.T.; HILL-HARMON, M.B.; MURRAY, T.; THUN, M. Cancer Statistics, 2001. **A Cancer Journal for Clinicians**, v.51; p.15-36, 2001

GOLDSCHIMDT, M.H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the Skin and Soft Tissues In: MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames. 4 ed.,p. 84-117, 788p., 2002

HANSEN, S., GRABAU, D.A.; SÖRENSEN, F.B.; BAK, M., VACH, W.; ROSE, C. **The Prognostic Value of Angiogenesis by Chalkley Counting in a Confirmatory Study Design on 836 Breast Cancer Patients**. *Clinical Cancer Research*, v. 6, p. 139–146, 2000.

HEAD, K.W.; ELSE, R.W.; DUBIELZIG, R.R. Tumors of the alimentary tract in MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames. 4 ed., p. 431-438, 440-443,470-477, 788p., 2002

HENDRICK, M.J.; MAHAFFEY, E.A.; MOORE, F.M.; VOS, J.H.; WALDER, E.J. Histological Classification of Mesenchymal Tumors of Skin and Soft Tissues in **WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, v. 2, 1998.

HLATKY, L.; HAHNFELDT, P.; FOLKMAN, J. Clinical Application of Antiangiogenic Therapy: Microvessel Density, What It Does and Doesn't Tell Us **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 12, p. 883-893, 2002

ILLANES, O. G. Juvenile Parameningeal Rhabdomyosarcoma in a Dog Causing Unilateral Denervation Atrophy of Masticatory Muscles. **Journal of Comparative Pathology**, v. 126, p. 303-307, 2002.

JEMAL, A.; THOMAS, A.; MURRAY, T.; THUN, M. Cancer Statistics, 2002. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 52, p. 23-47, 2002

JEMAL, A.; MURRAY, T.; SAMUELS, A.; GHAFOR, A.; WARD, E.; THUN, M. Cancer Statistics, 2003. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 53, p. 5-26, 2003

JEMAL, A.; TIWARI, R.C.; MURRAY, T.; GHAFOR, A.; SAMUELS, A.; WARD, E.; FEUER, E.J.; THUN, M.J. Cancer Statistics, 2004. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 54, p.8-29, 2004

JEMAL, A.; MURRAY, T.; WARD, E.; SAMUELS, A.; TIWARI, R.C.; GHAFOR, A.; FEUER, E.J.; THUN, M.J. Cancer Statistics, 2005. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 55, p. 10-30, 2005

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; MURRAY, T.; XU, J.; SMIGAL, C.; THUN, M.J. Cancer Statistics, 2006. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 56, p. 106–130, 2006

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; MURRAY, T.; XU, J.; SMIGAL, C.; THUN, M.J. Cancer Statistics, 2007. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 57, p. 43-66, 2007

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; HAO, Y.; XU, J.; MURRAY, T.; THUN, M.J. Cancer Statistics, 2008. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 58, p. 71–96, 2008

KOESTNER, A.; HIGGINS, R.J. Tumors of the Nervous System MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames. 4 ed., p. 731-735, 2002

KOTILINGAM, D.; LEV, D.C.; LAZAR, A.J. F.; POLLOCK, R.E. Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 56, p. 282-291, 2006.

LIPTAK, J.M.; FORREST, L.J. Soft Tissue Sarcomas in: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 4 ed., p 425-454, 2007

LUONG, R. H.; BAER, K. E.; CRAFT, D.M.; ETTINGER, S. N.; SCASE, T. J.; BERGMAN, P. J. Prognostic Significance of Intratumoral Microvessel Density in Canine Soft-Tissue Sarcomas. **Veterinary Pathology** v. 43, p. 622–631, 2006.

MAIOLINO, P.; PAPPARELLA, S. RESTUCCI, B.; DE VICO, G. Angiogenesis in Squamous Cell Carcinomas of Canine Skin: An Immunohistochemical and Quantitative Analysis. **Journal of Comparative Pathology**., v. 125, p. 117–121, 2001

MEUTEN, D.J. Tumors of the Urinary System in MEUTEN, D.J. (ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State Press: Ames. 4 ed., p. 521, 2002

MILNE, B.S.; HOATHER, T.; O'BRIEN, P.C.M.; YANG, F.; FERGUSON-SMITH, M.A.; DOBSON, J.; SARGAN, D. Karyotype of canine soft tissue sarcomas: a multi-colour, multi-species approach to canine chromosome painting. **Chromosome**

Research, v. 12, p. 825–835, 2004.

MORRIS, J. S.; McINNES, E. F.; BOSTOCK, D. E.; HOATHER, T. M.; DOBSON, J. M. Immunohistochemical and Histopathologic Features of 14 Malignant Fibrous Histiocytomas from Flat-Coated Retrievers. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 473–479, 2002.

O'BRIEN, D.J.; KANEENE, J.B.; GETIS, A.; LLOYD, J.W.; SWANSON, G.M.; LEADER, R.W. Spatial and temporal comparison of selected cancers in dogs and humans, Michigan, USA, 1964-1994. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 47, p. 187-204, 2000.

OWEN, L.J.; GRIERSON, J.M.; PATTERSON-KANE, J.C.; BAINES, S.J. Lingual haemangiosarcoma in a crossbred dog. **Irish Veterinary Journal**, v. 59, n. 11, p. 622-625, 2006.

PFEIFER, J.D.; HILL, D.A.; O'SULLIVAN, M.J.; DEHNER, L.P. **Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics?** *Histopathology*, v. 37, p. 485-500, 2000.

POOL, R.R.; THOMPSON, K.G. Tumors of the Joints in MEUTEN, D.J. (ed.) *Tumors in Domestic Animals*. Iowa State Press: Ames. 4 ed., p. 84-117, 2002

RANCK, R. S.; LINDER, K. E.; HABER, M. D.; MEUTEN, D. J. Primary Intimal Aortic Angiosarcoma in a Dog. **Veterinary Pathology**, v. 45, p. 361–364, 2008.

RASSNICK, K.M. Medical management of soft tissue sarcomas. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.33, p. 517–531, 2003.

REIF, J.S. The Epidemiology and Incidence of Cancer in: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 4 ed., p 68-76, 2007

RESTUCCI, B.; DE VICO, G.; MAIOLINO, P. Evaluation of Angiogenesis in Canine Mammary Tumors by Quantitative Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule Immunohistochemistry. **Veterinary Pathology** v. 37, p. 297–301, 2000

ROBERTS, W.G.; DELAAT, J.; NAGANE, M.; HANG, S.; CAVENEE, W.K.; PALADE, G.E. Host Microvasculature Influence on Tumor Vascular Morphology and Endothelial Gene Expression. **American Journal of Pathology**, v. 153, n. 4, p.1239-1248, 1998.

SAENZ, N.C.; HESLIN, M.J.; ADSAY, V.; LEWIS, J.J.; LEUNG, D.H.; LaQUAGLIA, M.P.; BRENNAN, M.F. Neovascularity and Clinical Outcome in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcomas. **Annals of Surgical Oncology**, v. 5, n. 1, p. 48-53, 1998.

SCHULTHEISS, P.C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 522–526, 2004.

SHARMA, S.; SHARMA, M.C.; SARKAR, C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognostic perspective and significance of neoangiogenesis **Histopathology**, v. 46, p. 481–489, 2005

SMITH, A.N. Hemangiosarcoma in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, p. 533–552, 2003.

SOUZA, T.M.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, v.36, n.2, p.555-560, 2006.

STEFANOVSKI, P. D.; BIDOLI, E.; DE PAOLI, A.; BUONADONNA, A.; BOZ, G.; LIBRA, M.; MORASSUT, S.; ROSSI, C.; CARBONE, A.; FRUSTACI, S. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 28, p. 153–164, 2002.

TAKIGUCHI, M.; WATANABE, T.; OKADA, H.; KUDO, T.; YAMADA, K.; YASUDA, J.; HASHIMOTO, A. Rhabdomyosarcoma (botryoid sarcoma) of the urinary bladder in a Maltese. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, p. 269–271, 2002.

TURNER, H.E.; ADRIAN L. HARRIS, SHLOMO MELMED, AND JOHN A. H. WASS. Angiogenesis in Endocrine Tumors. **Endocrine Reviews** v. 24, n. 5, p. 600–632, 2003

UZZAN, B.; NICOLAS, P.; CUCHERAT, M.; PERRET, G-Y. Microvessel Density as a Prognostic Factor in Women with Breast Cancer: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis **Cancer Research** v. 64, p. 2941–2955, 2004.

VASCELLARI, M.; MELCHIOTTI, E.; BOZZA, M. A.; MUTINELLI, F. Fibrosarcomas at Presumed Sites of Injection in Dogs: Characteristics and Comparison with Non-vaccination Site Fibrosarcomas and Feline Post-vaccinal Fibrosarcomas. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 50, p. 286–291, 2003.

VASCELLARI, M.; MELCHIOTTI, E.; MUTINELLI, F. Fibrosarcoma with Typical Features of Postinjection Sarcoma at Site of Microchip Implant in a Dog: Histologic and Immunohistochemical Study. **Veterinary Pathology**, v. 43, p. 545–548, 2006.

VERHEUL, H.M.W.; HOEKMAN, K.; LUPU, F.; BROXTERMAN, H.J.; VAN DER VALK, P.; KAKKAR, A.K.; PINEDO, H.M. Platelet and Coagulation Activation with Vascular Endothelial Growth Factor Generation in Soft Tissue Sarcomas. **Clinical Cancer Research**, v. 6, p.166–171,2000

WALDER, E.J.; GROSS, T.L. Neoplastic Diseases of the Skin In: GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. **Veterinary Dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluationj of canine and feline skin diseases**. Mosby Year Book: Saint Louis, p. 407-450, 1992.

WEIDNER, N. Intratumor Microvessel Density as a Prognostic Factor in Cancer. **American Journal of Pathology**, v. 147, n. 1, p.9-19, 1995

WEST, C.C.; BROWN, N.J.; MANGHAM, D.C.; GRIMER, R.J.; REED, M.W.R. Microvessel density does not predict outcome in high grade soft tissue sarcoma. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 31, p. 1198–1205, 2005

WILLIAMSON, M.M.; MIDDLETON, D.J. Cutaneous soft tissue tumours in dogs: classification, differentiation, and histogenesis. **Veterinary Dermatology** vol. 9. p. 43-48. 1998

WOBESER, B. K.; KIDNEY, B. A.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J.; MAYER, M. N.; SPINATO, M. T.; ALLEN, A. L. Diagnoses and Clinical Outcomes Associated with Surgically Amputated Canine Digits Submitted to Multiple Veterinary Diagnostic Laboratories. **Veterinary Pathology**, v. 44, p. 355–361, 2007.

APÉNDICE

APÊNDICE A – DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DE MICRODENSIDADE VASCULAR

A microdensidade vascular (MDV) é um método de quantificar a vascularização de um neoplasma. Tem sido utilizada para investigar a angiogênese tumoral em diferentes neoplasmas, demonstrando-se como útil para estimar o grau de vascularização do tumor. Apesar de modificações e adaptações na metodologia da técnica, esta apresenta uma alta aplicabilidade, podendo suplementar o grau histológico em alguns casos

Diversas técnicas podem ser empregadas para mensurar a MDV, não apresentando um consenso da melhor forma de fazê-lo. Muitas questões pairam como qual o método de contagem deve ser utilizado, desde o automático ao manual. Outro fator a considerar é qual o menor vaso a ser considerado, além da morfologia das células que o compõem.

A densidade vascular, aqui designada como geral, foi definida a partir de cinco campos aleatórios de observação por microscopia óptica de lâminas de HE em aumento de 400X do corte histológico (Figura 1).

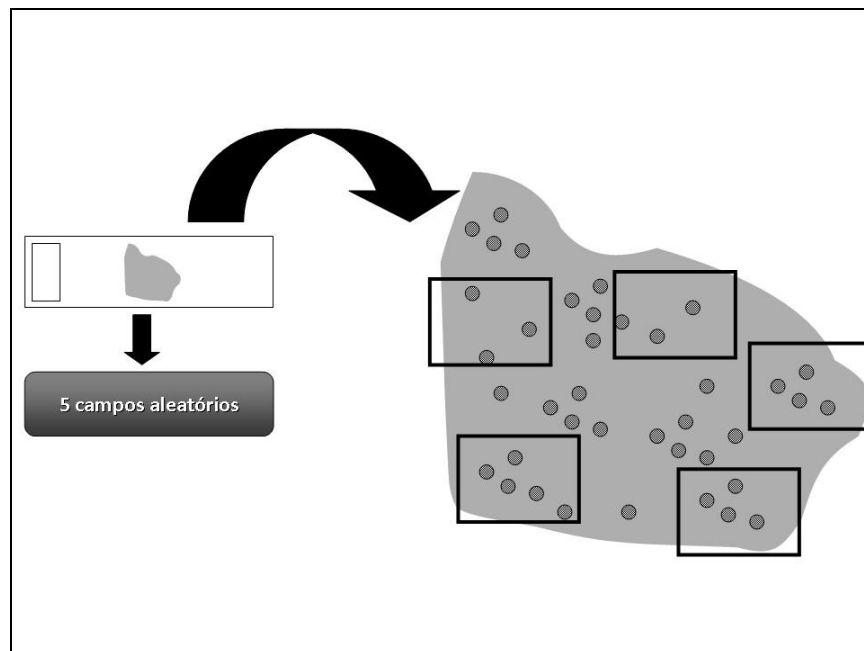


Figura 1- Visualização dos campos de vascularização geral na lâmina histopatológica, onde se demonstra no detalhe o corte histológico do neoplasma, os vasos representados por círculos e os cinco campos escolhidos aleatoriamente representados por retângulos.

Separadamente, identificaram-se três zonas de intensa proliferação vascular - hot spot – nas mesmas lâminas histopatológicas no mesmo aumento por microscopia óptica dos STM (Figura 2). Analisou-se em conjunto o diâmetro vascular, estimado a partir da capacidade luminal de hemácias. A partir destes dados, calculou-se a média de vascularização e compararam-se os métodos.

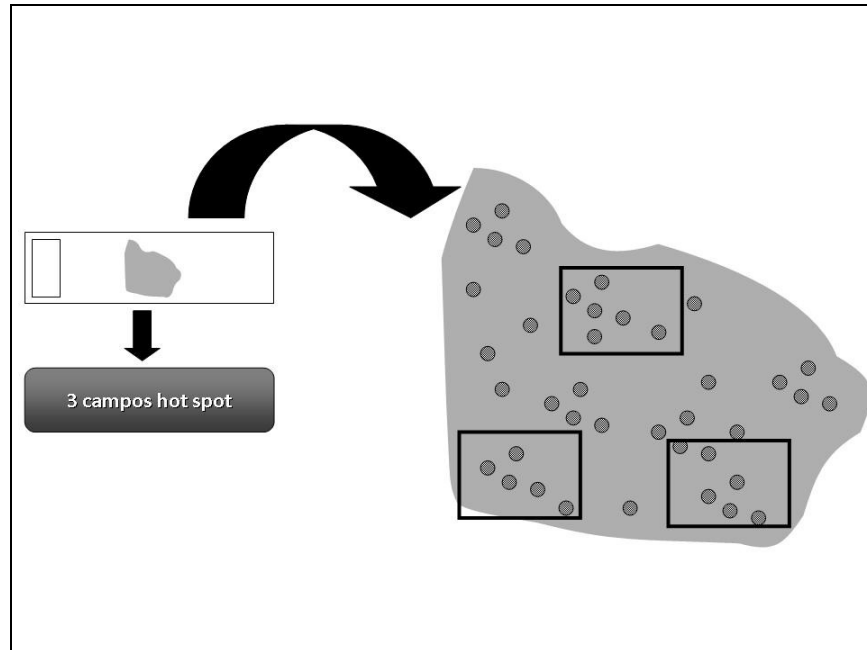


Figura 2- Visualização dos campos de intensa proliferação vascular na lâmina histopatológica, onde se demonstra no detalhe o corte histológico do neoplasma, os vasos representados por círculos e os três campos escolhidos representados por retângulos.

ANEXO

ANEXO A – NORMATIZAÇÃO DA REVISTA CIÊNCIA RURAL

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via [eletrônica](#) editados em idioma Português ou Inglês, todas as linhas deverão ser numeradas e paginados no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm, com no máximo, 28 linhas em espaço duplo, as margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigos científicos, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e ilustrações.** Cada figura e ilustração deverá ser enviado em arquivos separados e constituirá uma página (cada tabela também constituirá uma página). **Tabelas, gráficos e figuras não poderão estar com apresentação paisagem.**

3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências. Agradecimento(s) ou Agradecimento (s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal, quando for necessário o uso deve aparecer antes das referências. **Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) ou Agradecimento (s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal, devem aparecer antes das referências. **Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

5. A nota deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) ou Agradecimento (s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal, caso existam devem aparecer antes das referências. **Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos estão disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave e resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo:

Sempre que possível o autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers) conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) e *Oryzaephilus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, nov. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-

84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

9.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

9.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

9.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997,

Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

10. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadros. As figuras devem ser enviadas à parte, cada uma sendo considerada uma página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 800 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda. Também devem apresentar a seguinte formatação que se encontra nesse [exemplo](#).

11. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

12. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderão ser utilizados.

13. Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).

14. A **taxa de tramitação** é de US\$ 15,00 (dólares) e a de **publicação** de US\$ 20,00 (dólares) por página impressa. **Os pagamentos deverão ser feitos em reais (R\$), de acordo com a taxa de câmbio comercial do dia.** Essas taxas deverão ser pagas no Banco do Brasil, Agência 1484-2, Conta Corrente 250945-8 em nome da FATEC (CNPJ: 89.252.431/0001-59) - Projeto 96945. Os pagamentos poderão ser por cartão de crédito **VISA** ([.doc](#) ou [.pdf](#)) ou ainda por solicitação de fatura ([.doc](#) ou [.pdf](#)). **A submissão do artigo obrigatoriamente deve estar acompanhada da taxa de tramitação**, podendo ser enviada via fax (55 32208695), ou anexando o comprovante de depósito bancário escaneado ou ainda enviado por email (cienciarural@mail.ufsm.br) para que se possa fazer a verificação e prosseguir com a tramitação do artigo (Em ambos os casos o nome e endereço completo são obrigatórios para a emissão da fatura). **A taxa de tramitação é obrigatória para todos os trabalhos, independentemente do autor ser assinante da Revista. A taxa de publicação somente deverá ser paga (e o comprovante anexado) após a revisão final das provas do manuscrito pelos autores.** Professores do Centro de Ciências Rurais e os Programas de Pós-graduação do Centro têm os seus artigos previamente pagos pelo CCR, estando isentos da taxa de publicação. Trabalhos submetidos por esses autores, no entanto, devem pagar a taxa de tramitação. **No caso de impressão colorida, todos os trabalhos publicados deverão pagar um adicional de US\$ 120,00 (dólares) por página colorida impressa, independentemente do número de figuras na respectiva página.** Este pagamento também deverá ser realizado até a publicação do artigo rubricado obedecendo uma das formas previamente mencionadas.

15. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

16. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

17. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)