

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Escola de Veterinária

Programa de Pós-graduação em Ciência Animal

Maria Gabriella de Sá Fernandes

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS NEOPLASIAS MESENQUIMAIS TEGUMENTARES
EM CÃES (*CANIS FAMILIARES*)**

Belo Horizonte

2021

Maria Gabriella de Sá Fernandes

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS NEOPLASIAS MESENQUIMAIS
TEGUMENTARES EM CÃES (*CANIS FAMILIARES*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para à obtenção do título de mestre em Ciência Animal.

Orientador: Paulo Ricardo de Oliveira Paes

Belo Horizonte

2021

F363a Fernandes, Maria Gabriella de Sá, 1991 -
Aspectos citológicos das principais neoplasias mesenquimais tegumentares em cães (canis familiares) / Maria Gabriella de Sá Fernandes. -2021.
94 f.:il

Orientador: Paulo Ricardo de Oliveira Paes.

Dissertação (Mestrado) apresentado à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal. Área de concentração: Patologia Clínica. Bibliografias: f.: 77 a 88.

1. Animais domésticos - Teses – 2. Citologia - Teses - 3. Tumores – Teses – I. Paes, Paulo Ricardo de Oliveira - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – III. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569

Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARIA GABRIELLA DE SÁ FERNANDES

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Medicina e Cirurgia Veterinária.

Aprovado(a) em 20 de maio de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Paulo Ricardo de Oliveira Paes - Presidente - Orientador(a)

Dr.(a). Gleidice Eunice Lavalle

Dr.(a). Nayro Xavier de Alencar

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Ricardo de Oliveira Paes, Professor do Magistério Superior**, em 20/05/2021, às 12:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Gleidice Eunice Lavalle, Médica Veterinária**, em 20/05/2021, às 16:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Nayro Xavier de Alencar, Usuário Externo**, em 21/05/2021, às 20:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0721201** e o código CRC **06FF9118**.

Referência: Processo nº 23072.224269/2021-

SEI nº 0721201

RESUMO

O presente estudo avaliou os achados citológicos de 55 casos diagnosticados histologicamente como fibroma, hemangioma, fibrossarcoma (FSA), mixossarcoma (MXS), tumor de parede perivascular (TPP), tumor da bainha de nervo periférico (TBNP), lipossarcoma (LPS) e hemangiossarcoma (HSA) cutâneos e subcutâneos caninos, com o objetivo de estabelecer possíveis direcionamentos diagnósticos. A celularidade moderada ou intensa esteve presente em 16,6, 72,2 e 50,0% das amostras benignas, de sarcoma de tecidos moles (STS) e HSA, respectivamente. O predomínio de células fusiformes a ovaladas ou ovaladas foi observado em 50,0; 80,9 e 87,5% das amostras benignas, de STS e HSA, respectivamente. A associação destes dois achados em uma mesma amostra foi observada em 0,0 e 55,6% dos casos benignos e de FSA/MXS/HSA, respectivamente. Alguns achados foram observados exclusivamente em determinadas neoplasias, como a presença de células cabeças de inseto e células coroa, observadas apenas nos TPPs e TBNPs; citoplasma com vacúolos lipídicos, somente nos LPSs, e figuras angioformativas, observadas apenas nas neoplasias vasculares (hemangioma e HSA). As figuras de mitose, binucleação e multinucleação foram observadas somente nos casos malignos, enquanto a presença de vasos sanguíneos foi observada em 5,5; 42,9 e 31,3% das amostras benignas, de STS e HSA, respectivamente; e a presença de nucléolos múltiplos foi observada em 5,5; 14,3 e 62,5% dos mesmos respectivos grupos. Entretanto a ausência de importantes critérios de malignidade foi observada em uma proporção significativa dos casos malignos.

Palavras-chave: sarcoma de tecido mole, tumores fibrosos, tumores vasculares, benignos, malignos

ABSTRACT

The present study evaluated the cytological findings of 55 cases diagnosed histologically as fibroma, hemangioma, fibrosarcoma (FSA), myxosarcoma (MXS), perivascular wall tumor (TPP), peripheral nerve sheath tumor (TBNP), liposarcoma (LPS) and hemangiosarcoma (HSA) cutaneous and subcutaneous in dogs, with the objective of establishing possible diagnostic directions. Moderate or intense cellularity was present in 16.6, 72.2 and 50.0% of benign soft tissue sarcoma (STS) and HSA samples, respectively. The predominance of predominantly fusiform to oval or oval cells was observed in 50.0; 80.9 and 87.5% of benign STS and HSA samples, respectively. The association of these two findings in the same sample was observed in 0.0 and 55.6% of benign and FSA / MXS / HSA cases, respectively. Some findings were observed exclusively in certain neoplasms, such as the presence of insect head cells and crown cells, observed only in TPPs and TBNPs; lipid cytoplasm, only in LPSs and angioformative figures, observed only in vascular neoplasms (hemangioma and HSA). Mitosis, binucleation and multinucleation figures were observed only in malignant cases, while the presence of blood vessels was observed in 5.5; 42.9 and 31.3% of the benign samples, of STS and HSA, respectively; and the presence of multiple nucleoli was observed in 5.5; 14.3 and 62.5% of the same respective groups. However, the absence of important malignancy criteria was observed in a significant proportion of malignant cases.

Keywords: soft tissue sarcoma, fibrous tumors, vascular tumors, benign, malignant

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** (A) Vários fibromas espalhados nas extremidades e no tronco de um cão sem raça definida (Albanese, 2017). (B) Fibroma, pele, canino. Observe o padrão denso de colágeno repetitivo (Hendrick, 2017). 20
- Figura 2:** (A) Citologia de um fibroma. Um grupo de fibrócitos benignos sem atipia citológica (Albanese, 2017). (B) Citologia de um fibroma. Células fusiformes estão presentes, com citoplasma indistinto e levemente basofílico que se estende de ambas as extremidades e núcleo oval. Observe o material eosinofílico amorfo intercalado entre as células (Raskin, 2016). 21
- Figura 3:** (A) FSA nodular em pinta de gato (B) FSA ulcerado na orelha de um gato. Essa neoplasia não deve ser confundida com um carcinoma de células escamosas (CCE), que é frequentemente ulcerado (Albanese, 2017). 22
- Figura 4:** (A) Sarcoma multilobulado no local de injeção em um gato. (B) Sarcoma no local de injeção em gato idoso (Albanese, 2017) 23
- Figura 5:** Citologia de um FSA queloidal. Células neoplásicas fusiformes e muitas fibras de colágeno espessas. Coloração Wright's-Giemsa (Little et al., 2007). 25
- Figura 6:** (A) FSA da cavidade oral de um gato. População densa de células mesenquimais. Uma grande célula com cariomegalia (ponta de seta) e duas figuras mitóticas (setas) estão presentes (Cowell *et al.*, 2009). (B) A população de células fusiformes é frequentemente associada à matriz extracelular rosa amorfa. Coloração Wright's-Giemsa (Little *et al.*, 2007). 27
- Figura 7:** (A) Mixoma em um cão. Grandes quantidades de mucina separam o fuso estreito e as células estreladas (B) MXS em um cão. As células estreladas e fusiformes são distribuídas por um estroma abundante de mucina e fibras de colágeno. Observe que a celularidade é semelhante ao mixoma, mas há núcleos hipercromáticos, células binucleadas dispersas e figuras mitóticas (Gross *et al.*, 2005) 28
- Figura 8:** (A) Citologia de mixoma. Muitos fibrócitos fusiformes são incorporados em um material proteináceo denso. (B) Citologia de um MXS. Células mesenquimais fusiformes malignas estão imersas em um fundo protéico e eosinofílico denso que representa a mucina (Albanese, 2017). 29

Figura 9: (A) Hemangioma cavernoso. Nódulo pigmentado no jarrete de um cão. Observe a superfície de corte vermelho escuro (inserção). (B) Múltiplas lacunas vasculares cheias de sangue, característica histológica do hemangioma cavernoso (Albanese, 2017).	31
Figura 10: (A) Aparência macroscópica de hemangiomas induzidos pelo sol, abdome ventral, canino (Hendick 2017, em Meuten) (B) Histologia de um hemangioma cavernoso. Uma única camada de endotélio com células uniformes achatados e em forma de fuso que revestem as lacunas vasculares (Albanese, 2017).	31
Figura 11: (A) Hemangioma cavernoso em um cão. Grandes estruturas vasculares fortemente compactadas formam um nódulo bem circunscrito. Observe que todos os espaços vasculares estão completamente fechados (B) Hemangioma capilar em um cão. O nódulo dérmico é composto por estruturas vasculares de paredes finas, revestidas por células endoteliais bem diferenciadas (Gross <i>et al.</i> ,2007).	32
Figura 12: (A) HSA em pênis de um Pit-bull. (B) HSA. Neoplasia vascular roxa, profunda, ulcerada e de formato irregular em um cão (Albanese, 2017).	34
Figura 13: HSA canino, pele. (A) HSA, vasos de formato e tamanho irregular com células endoteliais redondas revestindo e preenchendo trabéculas entre os lúmens. (B) Variante epitelióide mostrando grandes células poligonais e um padrão glandular (Hendick 2017).	36
Figura 14: (A) Citologia de um HSA. Diversas atipias citológicas são evidenciadas por células endoteliais neoplásicas. Vacúolos pontilhados intracitoplasmáticos também são evidentes (Albanese, 2017). (B) HSA em são. As células neoplásicas esfoliam individualmente e aparecem ovaladas à fusiformes. Coloração Wright-Giemsa (Raskin e Meyer, 2016).	38
Figura 15: Citologia de um HSA. Um único ou alguns eritrócitos estão contidos entre as células neoplásicas (setas). Essas características citológicas são observadas em muitos HSAs hiperclulares e podem ser interpretadas como arranjos angioformativos (Albanese, 2017).	39
Figura 16: Aspirados por agulha fina de neoplasias eritrofagocíticas em cães. (A) Hemangiosacoma esplênico, observe a única grande célula neoplásica com eritrofagia (seta). (B) Sarcoma histiocítico em lesão óssea, múltiplas células eritrofagocíticas redondas a fusiformes. Coloração Wright – Giemsa (Barger <i>et al.</i> , 2012).	39
Figura 17: (A) Tumor de parede perivascular no cotovelo de um pastor alemão. (B) Um TPP em pata de cão (Albanese, 2017).	42

Figura 18: Histologia de um TPP: muitas formações de verticilo são organizadas em torno de pequenos vasos sanguíneos (Albanese, 2017).	43
Figura 19: Cão. (A) Citologia de um TPP: arranjo perivascular de células neoplásicas (Albanese, 2017). (B) Miopericitoma: amostra altamente celular composta por grandes grupos de células fusiformes coesas. Células gigantes multinucleadas/ célula coroa (ponta de seta e em detalhe) e capilares (setas) estão presentes. Coloração May-Grünwald Giemsa (Avallone <i>et al.</i> , 2007).....	43
Figura 20: (A) Tumor da bainha de nervo periférico, pele, felino. (B) Observe o padrão plexiforme envolvendo vários pequenos nervos (Hendrick, 2017).	45
Figura 21: Tumor maligno da bainha de nervo periférico de aparência típica com células aumentadas, em sua maioria fusiformes, núcleos em forma de vírgula a serpentina e curvados e quantidades escassas de citoplasma afilado. Coloração de Papanicolaou. (McGee <i>et al.</i> , 1997).	46
Figura 22: (A) Tumor maligno da bainha de nervo periférico anaplásico. Células anaplásicas multinucleadas. (B) Tumor maligno da bainha de nervo periférico bem diferenciado. Dispersos ou aglomerados de células polimórficas fusiformes. Coloração May-Grünwald-Giemsa. (Klijanienko <i>et al.</i> , 2002).....	47
Figura 23: (A) Lipoma no ombro esquerdo de um cão sem raça definida. (B) Grande lipossarcoma peito de um cão (Albanese. 2017).	49
Figura 24: (A) Adipócitos. Observe o núcleo basofílico picnótico em relação ao volume citoplasmático maciço. Coloração: Novo azul de metileno (Raskin e Meyer, 2016). (B) Citologia de um lipoma. Grande aglomerado de adipócitos neoplásicos benignos volumosos (Albanese, 2017). 50	
Figura 25: Citologia de LPS. (A) Arranjo perivascular de adipócitos malignos (B). Observe o lipoblastos nucleado com citoplasma preenchido com grandes vacúolos (Albanese, 2017).	52
Figura 26: Fundo de lâmina: (A) Citologia de lipossarcoma canino, fundo de lâmina lipídico com vacúolos de gordura. (B) Citologia de hemangiossarcoma canino. Fundo de lâmina com relação H:L diminuída (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM). .	54
Figura 27: Contaminação por sangue: (A) Citologia de fibrossarcoma canino. Presença de concentração discreta de hemácias. (B) Citologia de hemangioma. Presença de concentração intensa de hemácias (Corante rápido. Aumentos de 40x (A) e de 400x (B). Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).....	54

Figura 28: Celularidade: (A) Citologia de fibrossarcoma canino. Celuridade discreta. (B) Citologia de tumor de parede perivascular canino. Celularidade intensa (Corante rápido. Aumentos de 400x (A) e de 100x (B). Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).	55
Figura 29: Coesão e aparência celular: (A) Citologia de fibroma canino. Grupo fracamente coeso composto por células fusiformes. (B) Citologia de fibrossarcoma canino. Grupo intensamente coeso composto por células ovaladas (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).	56
Figura 30: Anisocitose, anisocariose e pleomorfismo: (A) Citologia de fibroma canino. Anisocitose, anisocariose e pleomorfismo discreto. (B) Citologia de hemangiossarcoma canino. Anisocitose e pleorfismo intenso e anisocariose moderada (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).	57
Figura 31: (A) Célula com macrovesícula grande intercelular, compatível com anel de sinete . (B) Anisocitose e pleorfismo intenso e anisocariose moderada (Corante rápido. Aumentos de 400x (a) e 40x (B). Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).	58
Figura 32: Figura angioformativa (seta preta) e hemácia intercelular não considerada figura angioformativa (seta branca). Citologia de hemangiossarcoma canino (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).	59
Figura 33: (A): célula coroa. Citologia de tumor de parede perivascular canino (B) Célula cabeça de inseto. Citologia de tumor de parede perivascular canino (C) Células lipídicas. Citologia de tumor de lipossarcoma (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).	59
Figura 34: Fluxograma para direcionamento dos tipos neoplásicos.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Porcentagens de cães portadores de neoplasias mesenquimais cutâneas e subcutâneas dos grupos de neoplasias benignas (hemangioma/fibroma), sarcoma de tecidos moles (STM) e hemangiossarcoma (HSA) que apresentaram lesões ≥ 5 cm e alterações 8s variáveis das amostras citológicas.	63
Tabela 2: Porcentagens de cães portadores de neoplasias mesenquimais cutâneas e subcutâneas dos grupos de fibroma, hemangioma, firossarcoma/mixossarcoma (FSA/MXS), tumor de parede	

perivascular/tumor de bainha de nervo periférico (TBNP), lipossarcoma (LPS) e hemangiossarcoma (HSA) que apresentaram lesões ≥ 5 cm e alterações nas amostras citológicas. 64

Tabela 3: Correlação entre diferentes achados citológicos e suas incidências nas neoplasias benignas e neoplasias malignas. 70

Tabela 4: Correlação entre diferentes achados citológicos e suas incidências em fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA. 71

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

=: Porcentagem

<: Menor

>: Maior

\leq : Menor ou

igual \geq : Maior ou

igual μ m:

Micrometro

CCE: Carcinoma de células

escamosas cm: Centímetro FSA:

Fibrossarcoma

H:L: Proporção hemácias: leucócitos

HSA: Hemangiossarcoma

HV-UFMG: Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais

LPS: Lipossarcoma

MXS: Mixossarcoma

OMS: Organização mundial de saúde

PAAF: Punção aspirativa por agulha fina

PAF: Punção por agulha fina

PNST: *Peripheral nerve sheath tumours*

PWT: *Perivascular wall tumor*

STM: Sarcoma de tecido mole

TBNP: Tumor da bainha de nervo periférico

TPP: Tumor de parede perivascular

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1. Citologia	14
2.2. Sarcoma de Tecidos Moles	16
2.3. Tumores Fibrosos.....	19
2.3.1. Fibroma	19
2.3.2. Fibrossarcoma.....	21
2.3.3. Mixoma e Mixossarcoma	27
2.4. Tumores Vasculares.....	30
2.4.1. Hemangioma.....	30
2.4.2. Hemangiossarcoma.....	33
2.5. Tumores da Parede Perivascular.....	40
2.6. Tumores da Bainha do Nervo Periférico.....	44
2.6. Tumores do Tecido Adiposo	48
2.6.1. Lipoma	48
2.6.2. Lipossarcoma	50
3. MATERIAL E MÉTODOS	53
3.1. Seleção das amostras citológicas.....	53
3.2. Reavaliação citológica.....	53
3.3. Grupos.....	60
4. RESULTADOS	60
5. DISCUSSÃO.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
APÊNDICE	93

1. INTRODUÇÃO

A incidência de câncer em pequenos animais domésticos continua a aumentar por várias razões, que inclui o aumento da expectativa de vida dos animais, devido aos crescentes cuidados oferecidos pelos tutores, e os avanços da medicina veterinária. Estima-se que nos Estados Unidos da América (E.U.A.) ao menos quatro milhões de cães e quatro milhões de gatos desenvolvam câncer a cada ano, o que corresponde à aproximadamente 5% da população de pequenos animais daquele país. Embora a verdadeira incidência do câncer nesses animais ainda seja desconhecida, com base nas pesquisas de necropsias, estima-se que 45% dos cães que vivem 10 anos ou mais morrem de câncer (Douglas et al., 2020).

A incidência geral dos tumores de pele dos cães e gatos é de difícil determinação devido à inconsistência das notificações, particularmente se tratando de tumores subcutâneos. Não obstante, se todos os tumores tendo origem na pele forem considerados, a porcentagem de biópsias varia entre 26 e 43% dos exames. Em um levantamento de 8.901 tumores de pele caninos, os dez mais frequentes foram o mastocitoma (16,8%), lipoma (8,5%), histiocitoma (8,4%), adenoma hepatóide (7,8%), hiperplasia/adenoma sebáceos (6,5%), carcinoma de células escamosas (6,0%), melanoma (5,6%), fibrossarcoma (5,4%), tumores de células basais (5,0%) e o tumor maligno da bainha do nervo periférico (4,3%), sendo que a prevalência dos lipomas e hiperplasias/adenomas sebáceos é provavelmente mais elevada do que a relatada, devido à menor proporção de amostras submetidas à avaliação histopatológica (Hauck e Oblak, 2020). Na nossa experiência de rotina citológica, os cistos foliculares e epidermóides e, talvez, os tumores císticos de folículos pilosos, estão entre os tumores mais frequentes em cães. Esses tumores estão incluídos na “Classificação Histológica dos Tumores dos Animais Domésticos”, da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicada em 1998 (Albanese, 2017). De qualquer modo, dos 10 tumores mais incidentes citados por Hauck e Oblak (2020), três (lipoma, fibrossarcoma e tumor maligno da bainha do nervo periférico) estão incluídos na literatura de citologia como neoplasias mesenquimais (Raskin, 2016; Albanese, 2017; Fisher, 2020) e, segundo Gross et al. (2005), uma outra neoplasia mesenquimal encontrada em 7% dos tumores de pele em cães é o hemangiopericitoma.

Os sarcomas de tecidos moles constituem um grupo de tumores com diferentes características morfológicas que compartilham comportamentos biológicos semelhantes, tanto em humanos quanto em animais, e representam aproximadamente 15% dos tumores

de pele caninos (Ehrhart, 2005; Liptak e Forrest, 2013; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Apesar das características histológicas diferentes, os sarcomas de tecidos moles são agrupados devido a algumas características importantes de comportamento biológico, que incluem a recorrência local após a excisão conservadora e a frequência relativamente baixa de metástases. Os tumores agrupados sob essa denominação, incluem o fibrossarcoma, hemangiopericitoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico, mixossarcoma, rabdomiosarcoma e o sarcoma indiferenciado (Ehrhart, 2005; Liptak e Forrest, 2013; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Kallen e Hornick, 2021; Dey, 2021). Embora esses tumores apresentem comportamentos biológicos semelhantes, segundo Liptak e Christensen (2020), essa pode ser uma abordagem excessivamente simplista, pois há um aumento de evidências de que os diferentes tipos de sarcomas de tecidos moles podem apresentar resultados clínicos diferentes.

Além disso, uma série de sarcomas originados de tecidos moles são excluídos do termo genérico de sarcoma de tecidos moles cutâneo e subcutâneo. Essa exclusão é motivada por diferenças na localização anatômica, características histológicas e comportamento biológico, como uma taxa de metástase mais alta. Os principais sarcomas excluídos do termo sarcoma de tecidos moles são o hemangiossarcoma, linfangiossarcoma, fibrossarcoma oral, tumor de bainha de nervo periférico dos plexos braquial e lombar, sarcoma histiocítico e sarcoma de células sinoviais (Liptak e Christensen, 2020).

Os sarcomas tegumentares representam um desafio no diagnóstico histológico, pois a maioria desses tumores são heterogêneos em sua composição e possuem características sobrepostas entre as neoplasias com histogêneses diferentes. Além das células neoplásicas, os cortes histológicos também podem conter células do tecido adjacente ao local, o que pode levar a erros de interpretação (Dey et al., 2004; Liptak e Forrest, 2013). Um estudo imunohistoquímico do fibrossarcoma, hemangiopericitoma e schwannoma caninos encontrou uma pobre correlação entre o diagnóstico histológico e a marcação histoquímica das células tumorais (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Além disso, muitas lesões não neoplásicas de tecidos moles podem mimetizar condições neoplásicas (Dey et al., 2004; Liptak e Forrest, 2013).

Durante o exame citológico, de todas as massas que ocorrem na pele, a avaliação das células fusiformes provavelmente demanda maiores cuidados já que nem sempre estas podem ser

diferenciadas entre as associadas à fibroplasia ou às neoplasias, assim como, entre os processos benignos e malignos (exemplo: fibroma/fibrossarcoma), o que pode requerer o exame histopatológico para a confirmação (Fisher, 2020). Não obstante, alguns achados são característicos de neoplasias específicas, como a presença de células nas formas de “cabeça de inseto” e de “coroa”, associadas aos hemangiopericitomas; o enfileiramento das hemácias, associado aos tumores mixóides; as figuras de eritrofagocitose por células malignas, associadas aos hemangiossarcomas; e as células lipídicas, típicas do liposarcoma (Albanese, 2017).

O objetivo do presente estudo foi, a partir da avaliação das características citológicas dos principais tumores mesenquimais benignos e malignos, descrever as principais características/aspectos citológicas(os) observadas(os) nas neoplasias cutâneas de origem mesenquimal em cães e correlacionar/associar os principais achados citológicos em cada categoria de tumores mesenquimais em cães com intuito de estabelecer/determinar um padrão citológico específico em cada uma delas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Citologia

A análise morfológica das células de um tecido, com ausência da arquitetura tecidual, é denominada citopatologia ou, simplesmente, citologia, e tem como objetivo a diferenciação entre os diversos processos inflamatórios, hiperplásicos e neoplásicos. Deste modo, a citologia auxilia no diagnóstico e prognóstico das lesões de vários locais do corpo, que incluem a pele, linfonodos, glândulas e órgãos internos, além das cavidades naturais do corpo (Graça, 2007; Braz *et al.*, 2016).

A citologia, que surgiu na década de 1930 com o objetivo de diagnosticar os tumores malignos de humanos (Teixeira *et al.*, 2010), foi introduzida na rotina veterinária brasileira apenas a partir da década de 1990, com a intenção de propiciar rapidez nas avaliações clínico-ambulatoriais (Rosolem *et al.*, 2013). A citologia pode ser realizada por meio de

várias técnicas de coleta de amostras, tais como: citologia por punção aspirativa, conhecida como punção aspirativa por agulha fina (PAAF), ou a punção não aspirativa, conhecida como punção por agulha fina (PAF) ou coleta por capilaridade, com ambas as técnicas sendo utilizadas para a avaliação da pele e glândulas anexas e dos órgãos internos. Quando a característica da lesão externa não permite a coleta por PAAF ou PAF, podem-se utilizar métodos alternativos, como o esfoliativo, que permite obter a amostra com o auxílio de uma lâmina de bisturi ou de vidro; o método por impressão (*impression smear*), realizado com o contato da lâmina com a superfície da lesão e o método do *swab*, que é utilizado principalmente na mucosa vaginal e no conduto auditivo (Cowell *et al.*, 2009; Albanese, 2017).

As técnicas de PAAF/PAF são as mais utilizadas na rotina das lesões nodulares tegumentares. Na PAAF, faz-se o isolamento manual do campo a ser incidido e a introdução de uma agulha fina (calibre 20, 23 ou 25) acoplada a uma seringa estéril de 5 ou 10 ml. A agulha deve ser introduzida 3 a 4 vezes, em pontos diversos do nódulo ou massa tumoral, mantendo a pressão negativa no interior da seringa. Antes de ser removida, deve-se liberar a pressão de dentro da seringa, retornando o êmbolo à posição inicial. A amostra é, então, depositada sobre no mínimo três lâminas secas e limpas, para a confecção dos esfregaços. A técnica da PAF é semelhante, porém sem utilização da seringa (Cowell *et al.*, 2009; Albanese, 2017).

A citologia possui algumas vantagens em relação à histologia, devido à simplicidade da coleta e a ausência da necessidade de sedação ou anestesia, pelo menos na maioria dos casos (Teixeira *et al.*, 2010), o que a torna facilmente realizável em ambulatórios (Logrono *et al.*, 1999; Cowell *et al.*, 2009). Além disso, a citologia possui como característica o custo relativamente baixo e a rapidez e acurácia dos resultados, que abrange o diagnóstico de várias doenças infecciosas, inflamatórias e proliferativas, sendo assim, uma alternativa à biópsia excisional (Day *et al.*, 2004). Como a lesão provocada pela PAAF/PAF é mínima, a predisposição para ocasionar metástases nos casos de neoplasias malignas, é insignificante (Magalhães *et al.*, 2001).

Uma das maiores limitações do diagnóstico citológico é a capacidade de se obter amostras representativas o que depende da experiência do coletador e da característica da lesão. No estudo de Ghisleni *et al.* (2006), 17% das amostras vieram com baixa celularidade. Além desse fator limitante, a citologia possui desvantagens em relação à histopatologia, pelo fato

desta última avaliar a arquitetura tecidual, o que permite, entre outros fatores, a avaliação da invasividade dos tecidos adjacentes e o comprometimento dos vasos linfáticos e sanguíneos, o que possibilita estabelecer se as células tumorais são malignas ou não (Braz *et al.*, 2016). Em alguns casos, a ausência da arquitetura do tecido nos esfregaços citológicos pode impossibilitar a diferenciação da origem e o tipo exato do tumor (Dey *et al.*, 2004).

Utilizando o exame histopatológico como teste ouro, alguns estudos relataram que a citologia apresenta uma acurácia variando entre 70 e 91% (Magalhães *et al.*, 2001; Ghisleni *et al.*, 2006; Braz *et al.*, 2016), com sensibilidade de 89 a 92%, especificidade de 93 a 98% (Dey *et al.*, 2004; Cowell *et al.*, 2009), eficácia de 92% para a diferenciação entre os tumores neoplásicos e não neoplásicos e de 68% para a diferenciação entre os tumores benignos e malignos (Braz *et al.*, 2016). Em um estudo, houve concordância de 100% entre a citologia e a histologia no diagnóstico do fibrossarcoma (FSA) oral (Felizzola *et al.* 1999). Entretanto, segundo Dey *et al.* (2004), a citologia pode ser menos eficiente na categorização exata dos sarcomas de tecidos moles, com menos da metade (46,8%) sendo classificados corretamente.

Entre as causas de citologias falso-negativas para as neoplasias, destacam-se a fibrose, necrose, vascularização e indiferenciação do tumor, enquanto a principal causa do diagnóstico citológico falso-positivo são a atipia reativa aos processos inflamatórios ou regenerativos (Dey, 2021).

2.2. Sarcoma de Tecidos Moles

Os tumores de células fusiformes da pele são comuns em cães e gatos, esporádicos em cavalos e incomuns a raros nas outras espécies domésticas. Esses tumores são classificados conforme o tecido maduro ao qual se assemelham, porém essa classificação é difícil e a nomenclatura é inconsistente e controversa, com as características histológicas frequentemente não sendo específicas o suficiente para refletir a histogênese, particularmente nas doenças malignas (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

Os sarcomas de tecidos moles (STMs) constituem um grupo de tumores com diferentes características morfológicas que compartilham comportamentos biológicos semelhantes,

tanto em humanos quanto em animais, e são mais comuns em cães de raças grandes (Ehrhart, 2005; Liptak e Forrest, 2013). Os STMs se desenvolvem a partir do tecido conjuntivo não ósseo, podendo começar na derme, músculos, nervos e gordura, e são encontrados em várias partes do corpo, que incluem os membros, cabeça, face, pescoço e tronco (Ehrhart, 2005; Liptak e Forrest, 2013; Lee *et al.*, 2020). Os STMs representam aproximadamente 15% dos tumores de pele caninos (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

Os tumores agrupados sob a denominação de STM incluem o fibrossarcoma (FSA), tumor da parede perivascular (TPP), lipossarcoma (LPS), leiomiossarcoma, tumores malignos da bainha do nervo periférico (neurofibrossarcoma, schwannoma maligno) (TBNP), mixossarcoma (MXS) e mesenquimoma. Esses tumores diferem na aparência histológica em vários graus e são nomeados em função do tecido conjuntivo (mesenquimal) do qual se supõe que se originam. Apesar das características histológicas diferentes, os STMs são agrupados devido a algumas características importantes do comportamento biológico, (que são) comuns aos tumores, e são: (1) capacidade de surgir de qualquer local anatômico do corpo, (2) propensão a aparecer como tumores pseudoencapsulados (estrutura semelhante a uma cápsula com células tumorais comprimidas pelo tecido fibrovascular reativo), (3) tendência à margens histológicas mal definidas, (4) infiltração dos planos fasciais, (5) recorrência local após excisão conservadora, (5) frequência relativamente baixa de metástases e (6) resposta fraca à quimioterapia e radioterapia (Ehrhart, 2005; Liptak e Forrest, 2013; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Kallen e Hornick, 2020; Dey, 2021).

Portanto, os STMs possuem uma taxa metastática baixa à moderada e uma taxa de recidiva alta e, eventualmente, são referidos por nomes alternativos, como “tumores de células fusiformes de tecidos moles”, devido a (1) complexidade da diferenciação fenotípica, (2) uso do termo

“sarcoma” para tumores que têm baixo potencial metastático e (3) dificuldade em diferenciar variantes benignas de malignas de baixo grau de alguns desses tumores mesenquimais como, por exemplo, o mixoma e o MXS (Liptak e Christensen, 2020).

A distinção histológica do tipo de STM pode não ser clinicamente importante, já que a maioria desses tumores tem um comportamento biológico semelhante (ou seja, agressivo localmente e com risco baixo a moderado de metástases à distância). Contudo, essa pode ser uma abordagem excessivamente simplista, pois há um aumento de evidências de que os

diferentes tipos de STM podem apresentar resultados clínicos diferentes (Liptak e Christensen, 2020).

Além disso, uma série de sarcomas originados de tecidos moles são excluídos do termo genérico de STM cutâneo e subcutâneo. Essa exclusão é motivada por diferenças na localização anatômica, características histológicas e comportamento biológico (como uma taxa metastática mais alta). Os principais sarcomas excluídos do termo STM são o hemangiossarcoma (HSA), linfangiossarcoma, FSA oral, TBNP dos plexos braquial e lombar, sarcoma histiocítico e sarcoma de células sinoviais (Liptak e Christensen, 2020).

O tipo de tumor pode ter uma influência inerente no rendimento do exame citológico, correlacionado à fatores como a celularidade, quantidade e tipo de estroma e tendência das células à esfoliação. Normalmente, a PAAF/PAF de STM deve produzir amostras de celularidade moderada a alta, com a possível exceção das lesões altamente vasculares/hemorrágicas e escleróticas/colagenizadas. Certos STMs, particularmente os TPPs (hemangiopericitomas), possuem compartimentos císticos; e as células neoplásicas frequentemente não esfoliam no cisto (Steinberg e Keating, 2020). Além disso, esses tipos de tumores geralmente contêm áreas de inflamação e necrose tumoral, principalmente em tumores de alto grau. Portanto, a evidência citológica de necrose ou inflamação, na ausência de células neoplásicas não descarta um STM, devendo ser retirados vários aspirados de diferentes áreas da massa para garantir uma amostra citológica representativa (Ehrhart, 2005; Steinberg e Keating, 2020).

Os STMs representam um desafio no diagnóstico histológico, pois a maioria dos sarcomas são heterogêneos em sua composição e possuem características sobrepostas entre as neoplasias com histogêneses diferentes. Além das células neoplásicas, os cortes histológicos também podem conter células do tecido adjacente, o que pode levar a erros de interpretação (Dey *et al.*, 2004; Liptak e Forrest, 2013). Um estudo imuno-histoquímico do FSA, hemangiopericitoma e schwannoma caninos encontrou uma pobre correlação entre o diagnóstico histológico e a marcação histoquímica das células tumorais (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Além disso, muitas lesões não neoplásicas de tecidos moles podem mimetizar as condições neoplásicas (Dey *et al.*, 2004; Liptak e Forrest, 2013).

2.3. Tumores Fibrosos

O tecido conjuntivo fibroso é composto principalmente pelos fibroblastos e matriz extracelular. Essa última compreende os componentes fibrilares, que incluem as fibras colágenas e elásticas, e os componentes não fibrilares, também referidos como “substância fundamental”. Semelhante aos tumores fibrosos de humanos, os tumores fibrosos de caninos e felinos são diversos e incluem as lesões reativas, hamartomas e as neoplasias benignas e malignas. Portanto, as proliferações fibrosas podem ter origem reativa em vez de neoplásica (Gross *et al.*, 2005).

Entre as neoplasias fibrosas, destacam-se o fibroma, que representa pouco menos de 2,0% e de 1,0 a 3,0% dos tumores de pele caninos e felinos, respectivamente; o FSA, que corresponde a aproximadamente 1,5% e 16,0% das neoplasias cutâneas caninas e felinas, respectivamente; e o mixoma e MXS, que são tumores raros, e representam aproximadamente 0,2% das neoplasias de pele caninas (Gross *et al.*, 2005).

2.3.1. Fibroma

Os fibromas são neoplasias fibrocíticas benignas, originadas dos fibroblastos (Mauldin e PetersKennedy, 2016) / fibrócitos (Hendrick, 2017), que podem surgir na derme ou subcutâneo, e incluem as massas com poucas células fibrosas embutidos em colágeno abundante e as massas moderadamente celulares, mas com pouco colágeno (Goldschmidt e Hendrick, 2002).

Os fibromas caninos são observados principalmente em membros e cabeça, possuem crescimento lento e a excisão completa é curativa. Esses tumores também são relatados em gatos, mas alguns investigadores acreditam que os tumores felinos com aparência histológica de fibroma são, na verdade, FSAs bem diferenciados (Goldschmidt e Hendrick, 2002; Hendrick, 2017). A etiologia dos fibromas não é conhecida (Gross, 2005).

A maioria dos fibromas é formada por massas pequenas, arredondadas a ovais, dérmicas ou subcutâneas, geralmente solitárias, porém eventualmente múltiplas (Figura 1-A). As massas dérmicas são circunscritas, mas não encapsuladas, e geralmente se misturam gradualmente ao colágeno dérmico adjacente, enquanto as formas subcutâneas são muito bem circunscritas

e geralmente maiores. Os fibromas são compostos por feixes de fibras colágenas que geralmente são mais espessas e tem mais variações do que aquelas da derme normal (figura 1-B). O colágeno do fibroma é muitas vezes organizado em feixes entrelaçados, com uma configuração ligeiramente ondulada, que podem formar grandes redemoinhos ou ondas de colágeno. O estroma pode conter ainda, pequenas quantidades de mucina (Gross, 2005).

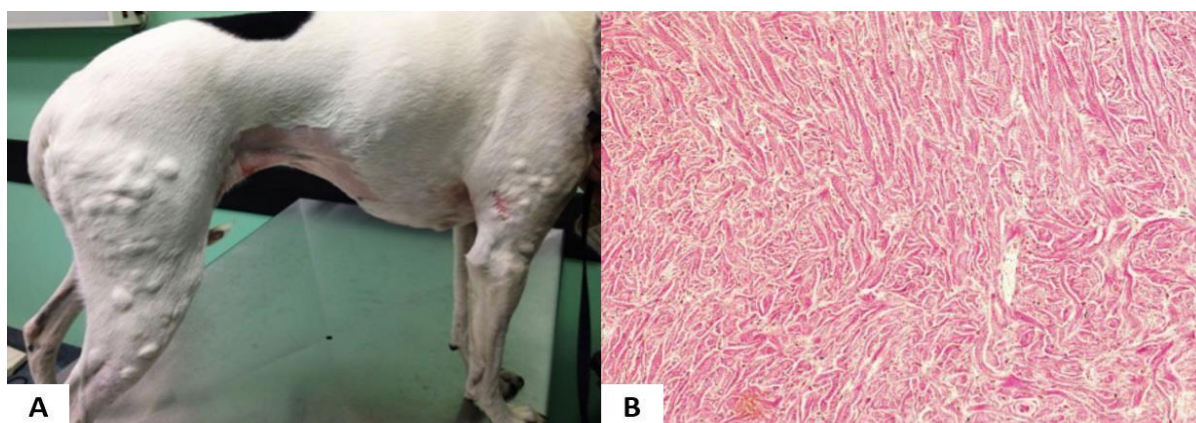


Figura 1: (A) Vários fibromas espalhados nas extremidades e no tronco de um cão sem raça definida (Albanese, 2017). (B) Fibroma, pele, canino. Observe o padrão denso de colágeno repetitivo (Hendrick, 2017). Aumento 10x.

O Fibroma queloidal, uma variante rara do fibroma, possui um colágeno intensamente eosinofílico e hialino, que se assemelha aos queloides de humanos. Esses tumores são observados principalmente em cães, de várias raças e idades. Os fibromas queloidais são bem circunscritos, mas não encapsulados. Eles são compostos de fibrócitos maduros que produzem um colágeno abundante. Algumas das fibras colágenas são largas e de cor rosa brilhante, que estão entremeadas por uma concentração variável de fibras colágenas de aparência normal. As figuras de mitose são raramente observadas, embora há relatos da variante maligna, o fibrossarcoma queloidal (Hendrick, 2017).

A citologia do fibroma é geralmente caracterizada por um número baixo a moderado de células fusiformes, de tamanho e forma uniformes, o que pode dificultar o seu diagnóstico (Hendrick, 2017). Os núcleos são ovais ou alongados e uniformes em tamanho e forma, eventualmente com um nucléolo pouco evidente. O citoplasma apresenta-se em forma de cauda (fusiforme), geralmente com bordas indistintas e discretamente basofílico (Figura 2-A), o que, em alguns casos, se confunde com o estroma colagenoso extracelular. As figuras

de mitose raramente são observadas (Rajni, 2005; Cowell *et al.*, 2009; Albanese, 2017; Hendrick, 2017; Subapriya *et al.*, 2020). Um fundo proteico eosinofílico amorfo, que representa a substância fundamental secretada pelos fibroblastos, frequentemente está presente; enquanto a presença de fibras colágenas é menos comum (figura 2-B) (Raskin, 2016; Albanese, 2017), e geralmente estão organizadas em fascículos entrelaçados (Hendrick, 2017).

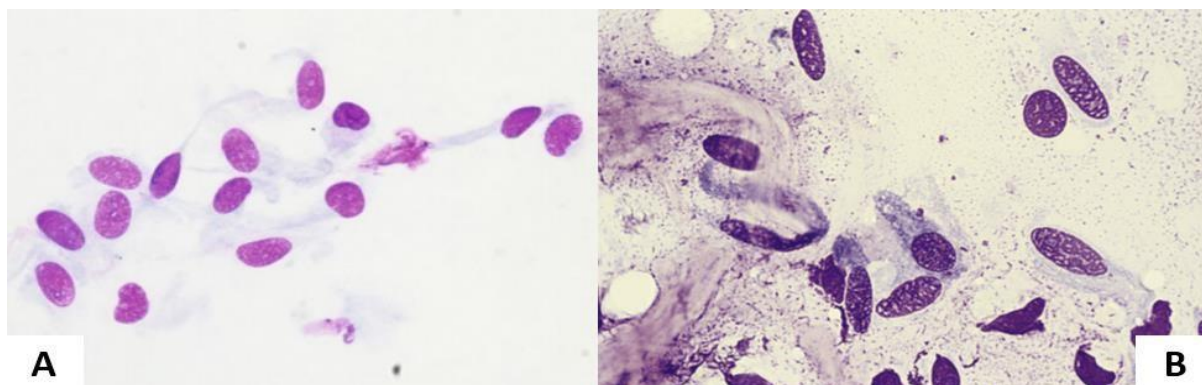


Figura 2: (A) Citologia de um fibroma. Um grupo de fibrócitos benignos sem atipia citológica (Albanese, 2017). (B) Citologia de um fibroma. Células fusiformes estão presentes, com citoplasma indistinto e levemente basofílico que se estende de ambas as extremidades e núcleo oval. Observe o material eosinofílico amorfo intercalado entre as células (Raskin, 2016). Aumento x1000.

Existe uma variável rara de fibroma denominado pleomórfico, descrito na literatura humana, em que são compostos por células fusiformes pleomórficas e células gigantes multinucleadas (Al-Zaid *et al.*, 2013; Tashakori *et al.*, 2017)

2.3.2. Fibrossarcoma

O fibrossarcoma (FSA), um dos sarcomas mais comuns de humanos e animais, é derivado do tecido fibroso e está associado à presença da proliferação neoplásica dos fibroblastos (Folpe, 2014; Albanese, 2017; Schneider *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2020; Steinberg e Keating, 2020). O FSA é definido, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma neoplasia maligna composta de fibroblastos com produção variável de colágeno e, nos casos clássicos, com arquitetura em “espinha de peixe”.

Em cães, os FSAs, geralmente são lesões que surgem no subcutâneo de animais de meia idade a idosos (média de idade de 9 anos), principalmente no tronco e membros, embora possa ocorrer em qualquer local anatômico, particularmente na cavidade oral. As raças Golden Retriever e Doberman são mais susceptíveis (Yager e Wilcock, 1994; Gross *et al.*, 2005; Mauldin e PetersKennedy, 2016; Hendrick, 2017; Steinberg e Keating, 2020). Os FSAs dérmicos ocorrem mais frequentemente nas orelhas (Figura 3) e dedos de pacientes felinos e são menos comuns em cães. Embora os FSAs tenham a tendência a invadir localmente, a metástase é rara e, portanto, a excisão cirúrgica ampla e completa, geralmente, traz um prognóstico favorável (Gross *et al.*, 2005; Steinberg e Keating, 2020).



Figura 3: (A) FSA nodular em pina de gato (B) FSA ulcerado na orelha de um gato. Essa neoplasia não deve ser confundida com um carcinoma de células escamosas (CCE), que é frequentemente ulcerado (Albanese, 2017).

Os FSAs podem ser circunscritos ou infiltrativos e de tamanhos variados. Os tumores grandes costumam ser ulcerados, alopecicos e desfigurados (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017). Segundo Hendrick (2017), a superfície de corte é cinza / branca e brilhante, frequentemente com um óbvio padrão fascicular entrelaçado; enquanto para Subapriya *et al.* (2020), o FSA tem aparência hemorrágica lobulada, homogênea, opaca e marrom avermelhada.

As evidências epidemiológicas indicam uma relação entre a administração de vacinas ou outros medicamentos e o desenvolvimento de FSAs pós-vacinais em locais de injeção, principalmente em gatos (Figura 4). Esses tumores, aparentemente, surgem em animais mais jovens e parecem ser mais agressivos e com maior taxa de recorrência do que os FSAs não vacinais. Os FSAs nos locais de vacinação também foram relatados em furões e cães, e o

intervalo entre a vacinação e o desenvolvimento do tumor é de 3 meses a 3,5 anos (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Algumas evidências sugerem que, embora outras drogas possam estar envolvidas, essas reações estão principalmente associadas ao uso de vacinas de vírus inativados contendo adjuvantes de hidróxido de alumínio (Hendrick, 2017). Porém, é aceito que outras substâncias, além do alumínio, possam estar envolvidas na patogênese da neoplasia (Doddy *et al.*, 1996; Macy e Hendrick, 1996).



Figura 4: (A) Sarcoma multilobulado no local de injeção em um gato. (B) Sarcoma no local de injeção em gato idoso (Albanese, 2017)

Há aproximadamente 100 anos, os pesquisadores observaram que a irritação e a inflamação são promotoras do desenvolvimento de tumores (Doddy *et al.*, 1996; Macy e Hendrick, 1996). Praticamente qualquer coisa que cause uma reação inflamatória local persistente, que gere a proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, em resposta ao reparo do tecido conjuntivo fibroso desarranjado, como glicocorticóides de longa ação ou antibióticos, pode ser potencialmente responsável pela iniciação neoplásica dos FSAs (Macy e Hendrick, 1996; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Albanese, 2017). Isso é reafirmado pelo trabalho de Smith (1995), em que os FSAs felinos encontrados em locais de vacinação são histologicamente idênticos aos observados em áreas previamente traumatizadas.

Em um estudo, foram comparados os achados histológicos dos FSAs pós-vacinais de gatos e cães e dos fibrossarcomas de locais onde não houve relato de vacinação em cães. Todos os FSAs vacinais apresentaram um infiltrado inflamatório linfocítico, localizado na periferia do tumor, enquanto apenas alguns FSAs não vacinais apresentaram essa alteração. Além disso, nos sarcomas vacinais, os imunomarcadores marcaram os fibroblastos para o fenótipo

de miofibroblastos, mas o mesmo não ocorreu nos sarcomas não vacinais (Vascellari *et al.*, 2003).

É geralmente aceito que os miofibroblastos representam um componente importante de numerosas neoplasias mesenquimais benignas e malignas. Além do processo de reparo do tecido e da resposta estromal à neoplasia, os miofibroblastos em proliferação são os principais componentes celulares em quatro cenários patológicos: lesões reativas, tumores benignos, fibromatoses localmente agressivas e sarcomas com diferenciação miofibroblástica (Mentzel e Fletcher, 1997). A função e as implicações biológicas dos miofibroblastos no crescimento tumoral não estão esclarecidas, mas Lieubeau *et al.* (1999) sugere que os miofibroblastos, devido às suas propriedades contrativas, são capazes de formar uma cápsula que envolve os nódulos neoplásicos, impedindo mecanicamente a penetração de linfócitos T e macrófagos no tumor, ao mesmo tempo que promove o crescimento e a progressão da neoplasia. Se essa ação mecânica for a mesma nos FSAs associados à vacinação/injeção, talvez seja essa a responsável pela presença dos linfócitos abundantes ao longo da periferia dos tumores, assim como, por seu comportamento biológico mais agressivo e recorrente em comparação aos FSAs de locais onde não se usou injeção (Vascellari *et al.*, 2003).

Um FSA muito observado é o FSA oral canino. Essa é uma das três neoplasias orais mais comuns em cães, ocorre principalmente em cães com 8 a 9 anos de idade e exibe um comportamento biologicamente agressivo, com taxas de recorrência após ressecção de 24 a 59%, metástases em 10 a 30% dos casos, e tempo de sobrevida médio de 7 a 24 meses (Milovancev *et al.*, 2016; Martano *et al.*, 2018). Esses tumores parecem ser mais comuns na raça Golden Retriever e cães mestiços, seguidos pelo Doberman Pinscher, Pastor Alemão e outros cães de raça grande. (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Embora o FSA maxilar do cão seja tecnicamente um FSA periósteo, ele é classificado separadamente dos outros tumores desse tipo, devido a maior frequência de sua ocorrência (Hendrick, 2017). A sua classificação como FSA é baseado mais em seu comportamento invasivo do que em sua aparência histológica. Eles são não encapsulados, geralmente menos celulares do que os FSAs de outras localizações, sem o padrão característico de feixes entrelaçados e com pleomorfismo mínimo, porém, com uma abundante matriz colágena (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017).

Os exames histológicos revelaram características semelhantes entre os fibromas e os FSAs queloidais caninos, incluindo os fascículos espessos das células fusiformes e o colágeno intensamente eosinofílico, característico do colágeno hialinizado (queloide), o aumento da celularidade na periferia, as raras figuras de mitose, a vascularização mínima e as numerosas pequenas hemorragias em toda a lesão. As células fusiformes dos fibromas e FSAs queloidais caninos foram positivas para vimentina e negativos para actina muscular lisa, indicando que eram fibroblastos. Ao contrário, os miofibroblastos são o principal tipo de célula em quelóides humanos (Little *et al.*, 2007).

O colágeno hialinizado (fibras colágenas largas e de cor rosa brilhante) é distribuído mais difusamente nas lesões queloidais caninas do que nos tumores humanos. Além disso, a área de alteração queloidal em lesões humanas contém células gigantes multinucleadas, hemorragia, hemossiderina e macrófagos, apoiando o trauma como uma causa possível, enquanto a inflamação é menos grave e sem evidência de hemorragia crônica em fibromas e FSAs queloidais caninos (Little *et al.*, 2007).

O colágeno presente nos tumores queloidais caninos se assemelha ao colágeno submetido à colagenólise (“figuras de chamas”) (Figura 5) das lesões associadas à inflamação eosinofílica, como as dos mastocitomas. No entanto, as figuras de fibras colágenas em chama dos mastocitomas são menos eosinofílicas e mais fibrilares do que o colágeno hialinizado do FSA queloidal, que é brilhante magenta, vítreo e sem fibrilas lineares distintas. Entretanto, o colágeno hialinizado não pode ser usado para diferenciar os mastocitomas dos fibromas/FSAs queloidais (Little *et al.*, 2007).

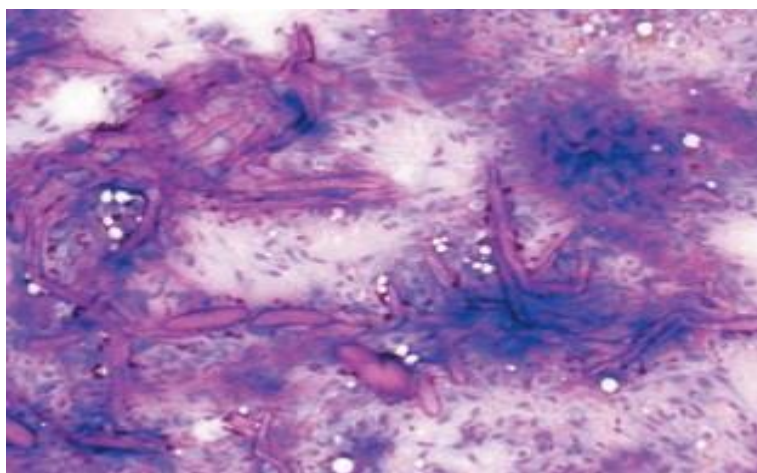


Figura 5: Citologia de um FSA queloidal. Células neoplásicas fusiformes e muitas fibras de colágeno espessas. Coloração Wright's-Giemsa (Little *et al.*, 2007). Aumento x400.

Citologicamente, o FSA é caracterizado por uma maior celularidade em relação ao fibroma, embora o número de células observado, como em todas as neoplasias mesenquimais, esteja também relacionado à quantidade da matriz extracelular. Por essa razão, as células neoplásicas podem ser liberadas individualmente ou organizadas em pseudoagregados, que podem conter variações na quantidade e coesividade celular (Albanese, 2017; Gupta *et al.*, 2010), o que pode dificultar o diagnóstico citológico em amostras fracamente celulares (Martano *et al.*, 2018). Os fibrosarcomas podem ser bem diferenciados, com células tumorais fusiformes arranjadas em padrões entrelaçados ou em espinha, apresentando um citoplasma escasso, com núcleos relativamente uniformes, alongados a ovais, com nucléolos imperceptíveis e raras figuras de mitose (Logrono *et al.*, 1999; Hendrick, 2017; Martano *et al.*, 2018; Steinberg e Keating, 2020). Os fibrosarcomas mais anaplásicos possuem características citológicas polimórficas, com aspecto fusiforme a ovalado, com grandes núcleos redondos a ovais, únicos ou múltiplos, apresentando cariomegalia, binucleações e, frequentemente, nucléolos múltiplos e proeminentes. O citoplasma dessas células é caudado, com bordas indistintas, de cor basofílica e às vezes vacuolizado, com áreas claras perinucleares, sugestivas do aparelho de Golgi (Johnson *et al.*, 2014). Algumas células podem apresentar ainda caudas duplas ou múltiplas, que podem dar às células uma aparência estrelada (Fisher, 2014; Raskin, 2011; Albanese, 2017). Ainda podem ser observadas células gigantes ovóides, poligonais e multinucleadas, geralmente com grandes núcleos redondos a ovais e nucléolos proeminentes. Já a multinucleação, uma característica mais proeminente do FSA felino do que do canino, é considerado um indicador de um fenótipo mais indiferenciado. O número de figuras de mitose é variável, com concentrações maiores sendo associado aos tumores mais agressivos (Figura 6A) (Vascellari *et al.*, 2003; Cozzolino *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2014; Albanese, 2017;

Hendrick, 2017; Munday *et al.*, 2017; Martins, *et al.*, 2019; Steinberg e Keating, 2020).

Ocasionalmente, são observados agregados dos linfócitos periféricos (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017), além de mastócitos, eosinófilos e macrófagos (Little *et al.*, 2007; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Steinberg e Keating, 2020).

O principal componente do estroma do FSA é a matriz extracelular, que está presente em quantidade variável (Figura 6-B). Em variantes altamente celulares com matriz escassa, a presença do colágeno intercelular pode ser confirmada pela coloração tricrômica de Masson.

Pequenas quantidades da mucina podem estar misturadas com o colágeno (Gross, 2005; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Steinberg e Keating, 2020).

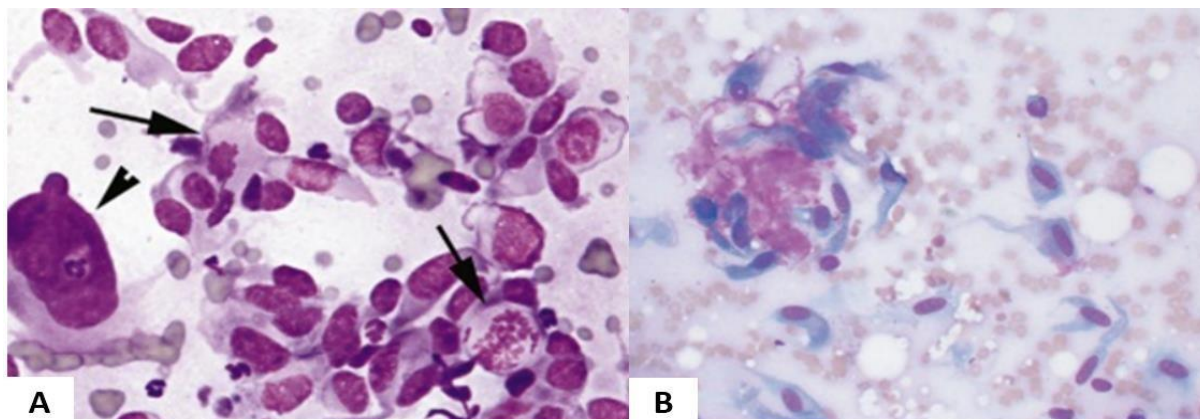


Figura 6: (A) FSA da cavidade oral de um gato. População densa de células mesenquimais. Uma grande célula com cariomegalia (ponta de seta) e duas figuras mitóticas (setas) estão presentes (Cowell *et al.*, 2009). Aumento x1000. (B) A população de células fusiformes é frequentemente associada à matriz extracelular rosa amorfa. Coloração Wright's-Giemsa (Little *et al.*, 2007). Aumento x400.

A diferenciação entre os FSAs bem diferenciados e os fibromas, com base na aparência citológica, pode ser problemática, o que pode gerar a necessidade de coletas múltiplas (Martano *et al.*, 2018; Steinberg e Keating, 2020).

2.3.3. Mixoma e Mixossarcoma

O mixoma e o mixossarcoma (MXS) são tumores de origem fibroblástica, que surgem de fibroblastos/fibrócitos ou de outras células mesenquimais primitivas, produtoras de uma quantidade abundante de matriz extracelular mixóide, composta de mucina em vez de colágeno. Esses tumores são raros nos pequenos animais domésticos, e representam menos de 1% dos tumores de pele caninos. Os animais acometidos geralmente são de meia-idade ou idosos, e os tumores ocorrem principalmente na região subcutânea do tronco e membros, com relatos, em cães, de tumores no coração, canal espinhal, baço, olho/espaco retrobulbar e cérebro. As raças Basset-Hound e Doberman Pinscher parecem ser mais predispostas (Richter *et al.*, 2003; Gross *et al.*, 2007; Raskin e Meyer, 2016; Albanese, 2017; Hendrick, 2017; Iwaki *et al.*, 2019).

A aparência macroscópica dos mixomas e MXSs varia pouco, sendo constituída por massas macias, cinza/brancas, infiltrativas e com margens mal definidas, que exsudam um líquido mucóide viscoso e claro. Ambos os tumores são compostos de uma proliferação não encapsulada de fibroblastos fusiformes a estrelados, dispostos em uma abundante matriz mixóide (figura 7) (Richter *et al.*, 2003; Gross *et al.*, 2007; Raskin e Meyer, 2016; Albanese, 2017; Hendrick, 2017; Iwaki *et al.*, 2019).

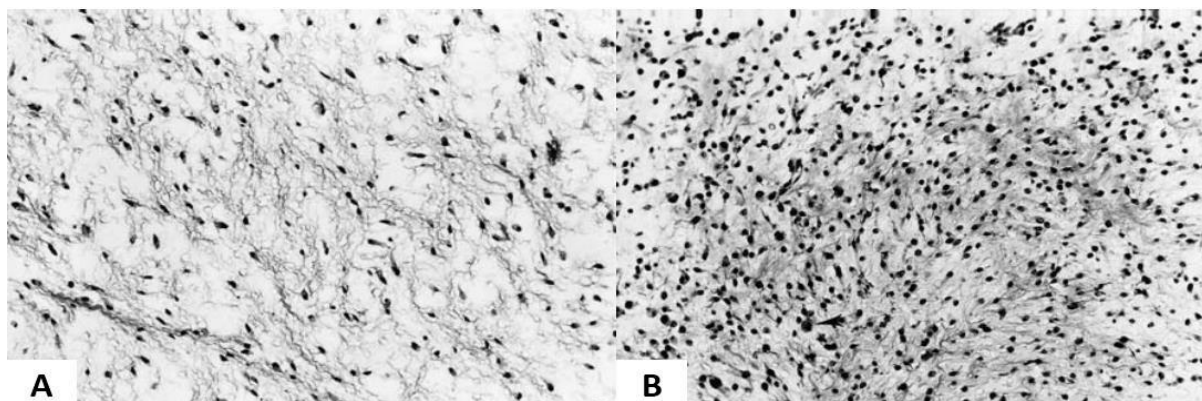


Figura 7: (A) Mixoma em um cão. Grandes quantidades de mucina separam o fuso estreito e as células estreladas (B) MXS em um cão. As células estreladas e fusiformes são distribuídas por um estroma abundante de mucina e fibras de colágeno. Observe que a celularidade é semelhante ao mixoma, mas há núcleos hiper Cromáticos, células binucleadas dispersas e figuras mitóticas (Gross *et al.*, 2005). Aumento x100.

Os esfregaços citológicos desses tumores costumam ser de difícil confecção, devido à consistência viscosa do tumor e à escassez de células que aderem às lâminas. As hemácias se alinham em fileiras paralelas sobre o material viscoso de fundo de lâmina, formando figuras de enfileiramento. A celularidade baixa é composta por células fusiformes e estreladas bem diferenciadas, apresentando um citoplasma com bordas pouco evidentes, que frequentemente se perdem dentro da matriz intercelular que elas próprias produzem. Os núcleos são pequenos, ovóides a fusiformes, e há pouca ou nenhuma atipia citológica (Figura 8-A). Os nucléolos são imperceptíveis, as figuras de mitose são raras e as células binucleadas e multinucleadas estão ocasionalmente presentes nos MXSs. A alta densidade celular, o pleomorfismo nuclear e as figuras de mitose justificam o diagnóstico de MXS mas, a diferenciação pode ser problemática, pois tanto as variantes benignas quanto as malignas podem ter estroma abundante, baixa celularidade e má circunscrição. Uma matriz intercelular está frequentemente presente no fundo como material amorfo eosinofílico granular (Figura 8-B), e o estroma abundante de mucopolissacarídeo rico em ácido

hialurônico também pode conter fibras colágenas escassas e onduladas (Grindem *et al.*, 1990; Kumar *et al.*, 2002; Richter *et al.*, 2003; Gross *et al.*, 2007; Sommerey *et al.*, 2012; Raskin e Meyer, 2016; Albanese, 2017; Hendrick, 2017; Iwaki *et al.*, 2019).

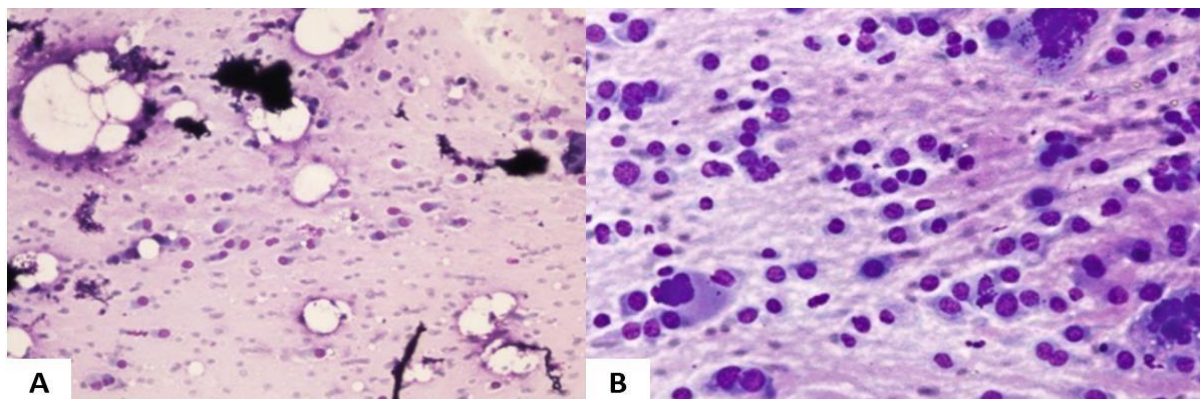


Figura 8: (A) Citologia de mixoma. Muitos fibrócitos fusiformes são incorporados em um material proteináceo denso. Aumento x100. (B) Citologia de um MXS. Células mesenquimais fusiformes malignas estão imersas em um fundo protéico e eosinofílico denso que representa a mucina (Albanese, 2017). Aumento x400.

A citologia deve diferenciar os mixomas/MXSs de outros tumores com matriz mixóide predominante, como as variantes mixóides dos tumores da bainha do nervo periférico e os lipossarcomas mixóides. Se não for possível a diferenciação, deve-se utilizar nesses casos termos como “tumor mixóide” ou “sarcoma mixóide” (Kumar *et al.*, 2002; Sommerey *et al.*, 2012; Hendrick, 2017). A diferenciação pode, eventualmente, ser realizada apenas com a utilização de colorações especiais (Oil red O e S100), mas o comportamento e o prognóstico desses três sarcomas são semelhantes e a distinção pode não ser clinicamente importante (Hendrick, 2017).

Os mixomas e MXSs expressam vimentina, mas não possuem marcadores proteicos específicos conhecidos que os separem fenotipicamente de outros tumores mesenquimais (Gross *et al.*, 2007). A mucina é composta de mucopolissacarídeo rico em ácido hialurônico e se cora de azul Alcian (pH 2,5) e é negativo para hialuronidase (Grindem *et al.*, 1990; Gross *et al.*, 2007; Raskin e Meyer, 2016).

2.4. Tumores Vasculares

Os tumores vasculares são comuns em cães e ocasionais em gatos, representando mais de 5 e 4% dos tumores de pele caninos e felinos, respectivamente. Entre os tumores vasculares estão o hemangioma e o hemangiossarcoma (HSA), que são tumores relativamente comuns, e a angiomatose, linfangiomatose e o linfangiossarcoma, que são raramente diagnosticados (Gross *et al.*, 2005).

Os tumores vasculares são compostos por células endoteliais dos vasos sanguíneos, células endoteliais dos vasos linfáticos ou uma mistura de ambas (Weiss e Goldblum, 2008). As células endoteliais proliferativas podem estar acompanhadas por fibroblastos, pericitos e células do músculo liso (Gross *et al.*, 2005).

Em cães, a maioria dos tumores vasculares se comporta de forma benigna, com os hemangiomas e HSAs representando 4,5% e menos de 1,0% dos tumores de pele, respectivamente. Em gatos ocorre o inverso, com os hemangiomas e HSAs representando 1,5 e 2,8% dos tumores de pele, respectivamente (Gross *et al.*, 2005). Em um estudo de Hargis *et al.* (1992) a proporção, em cães, de hemangiomas e hemangiossarcomas de pele foi de aproximadamente 3:1 (73:27%).

2.4.1. Hemangioma

O hemangioma é a forma benigna das neoplasias do endotélio dos vasos sanguíneos da derme ou subcutâneo. O tumor é geralmente solitário, bem demarcado, flutuante a firme, de coloração vermelho-enebecida e de crescimento lento (Figura 9-A) (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). As amostras de cor mais escura são frequentemente confundidas com os melanomas. Em amostras maiores, a superfície de corte revela um padrão de favo de mel com trabéculas fibrosas separando as cavidades cheias de sangue (Figura 9-B) (Hendrick, 2017).

O hemangioma cutâneo é mais comum em animais de meia-idade à geriátricos, com média de idade entre 9 e 10 anos, e sem aparente predileção por sexo. O tumor pode ocorrer em qualquer localização, mas a pele pouco pigmentada e com pelos esparsos, principalmente das regiões ventral e inguinal, pode estar mais predisposta (Hargis *et al.*, 1992). O dano solar

crônico é sugerido como uma causa dos hemangiomas dérmicos (Figura 10-A) (Liptak e Forrest, 2013; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). No estudo de Hargis *et al.* (1999), os hemangiomas não tiveram predileção por derme (51%) ou tecido subcutâneo (47%).

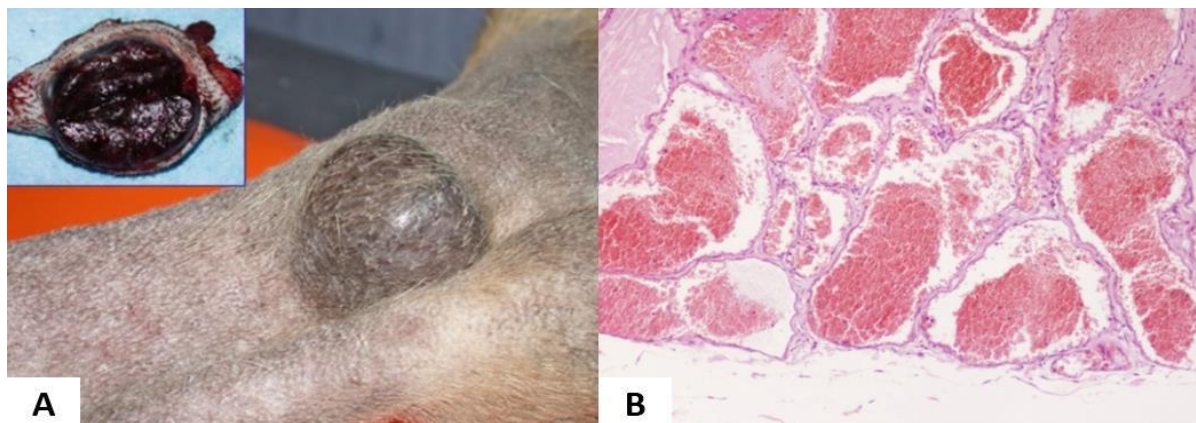


Figura 9: (A) Hemangioma cavernoso. Nódulo pigmentado no jarrete de um cão. Observe a superfície de corte vermelho escuro (inserção). (B) Múltiplas lacunas vasculares cheias de sangue, característica histológica do hemangioma cavernoso (Albanese, 2017). Aumento x100.

Histologicamente, os hemangiomas consistem em massas não encapsuladas compostas por canais cheios de sangue revestidos por uma única camada de células endoteliais uniformes, maduras e achatadas, com nucléolos imperceptíveis (Figura 10-B) (Hendrick, 2017). As figuras de mitose são raras. Os tumores no subcutâneo são geralmente bem circunscritos, enquanto aqueles na derme são menos definidos e podem conter anexos dentro da massa (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

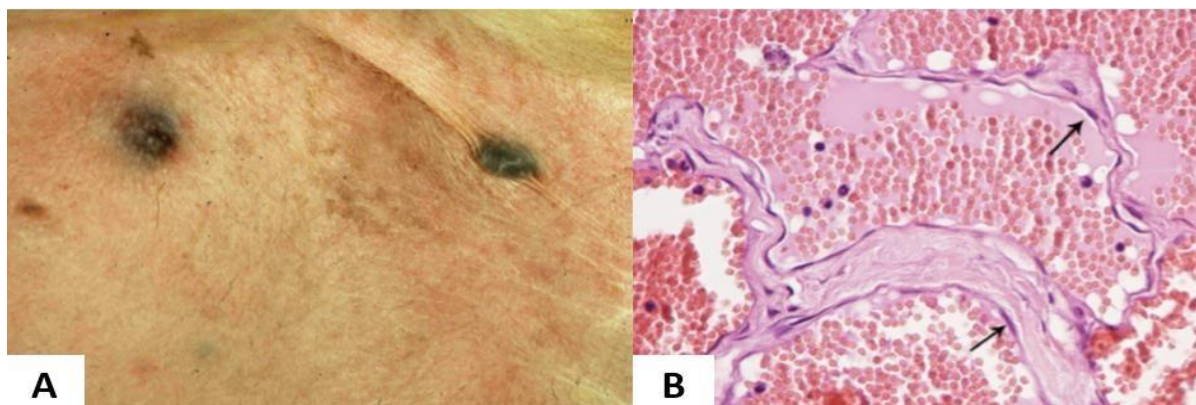


Figura 10: (A) Aparência macroscópica de hemangiomas induzidos pelo sol, abdome ventral, canino (Hendick 2017, em Meuten) (B) Histologia de um hemangioma cavernoso. Uma única camada de

endotélio com células uniformes achatados e em forma de fuso que revestem as lacunas vasculares (Albanese, 2017). Aumento x400.

De acordo com o tamanho dos canais vasculares, o hemangioma é classificado como cavernoso ou capilar (Figura 11). Em cães, o tipo cavernoso é o mais comum, com os grandes canais vasculares sendo geralmente separados por septos de colágeno que contêm números variáveis de mastócitos, células linfóides e macrófagos carregados de hemossiderina. Ocasionalmente os canais vasculares contêm trombos de fibrina. A variante capilar contém pouco estroma, aparência mais celular e, ocasionalmente, núcleos pleomórficos (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017).

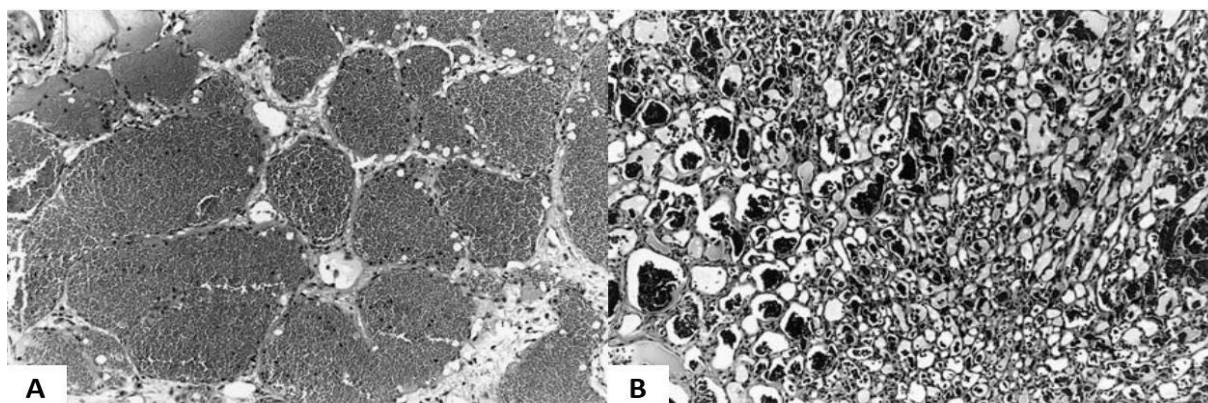


Figura 11: (A) Hemangioma cavernoso em um cão. Grandes estruturas vasculares fortemente compactadas formam um nódulo bem circunscrito. Observe que todos os espaços vasculares estão completamente fechados. Aumento x100. (B) Hemangioma capilar em um cão. O nódulo dérmico é composto por estruturas vasculares de paredes finas, revestidas por células endoteliais bem diferenciadas (Gross *et al.*, 2007). Aumento x400.

Existe uma variedade de hemangioma, denominada hemangioma de células fusiformes, que deve ser diferenciado dos hemangiossarcomas. As células endoteliais que revestem os canais vasculares dos hemangiomas de células fusiformes são bem diferenciadas, enquanto os hemangiossarcomas são caracterizados pela presença de células endoteliais atípicas e figuras de mitose (Gross *et al.*, 2005).

Segundo Albanese (2017), no exame citológico, os hemangiomas são compostos exclusivamente por células sanguíneas. Já para Raskin (2016), os aspirados dos hemangiomas, além de sangrentos, lembrando contaminação sanguínea, podem conter células endoteliais basofílicas pequenas. Nas descrições citológicas, tanto de Raskin (2016), quanto de Albanese (2017), a presença de grande concentração de células sanguíneas pode

resultar em figuras de eritrofagocitose e/ou macrófagos contendo hemossiderina. Entretanto, segundo Raskin (2016), as plaquetas não são comumente observadas, enquanto, de acordo com Albanese (2017), estão presentes em grandes concentrações.

2.4.2. Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma (HSA), a forma maligna do tumor de endotélio dos vasos sanguíneos, possui como apresentação mais comum a forma multicêntrica, que envolve o baço, fígado, pulmões ou aurícula direita (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017). Também há relatos de casos em osso, bexiga urinária, cavidade oral, útero, retroperitônio, ventrículo esquerdo, músculo e, mais raramente, ovários (Silva *et al.*, 2014). Os HSAs viscerais, além de mais comuns que os HSAs cutâneos e subcutâneos, estão associados a um pior prognóstico (Kim *et al.*, 2015).

No tegumento, o HSA pode ocorrer como uma doença primária local ou como resultado da metástase de um tumor visceral primário e representa um pouco menos de 1% dos tumores cutâneos e subcutâneos (Gross *et al.*, 2005; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Como o HSA está associado a uma alta taxa metastática, é excluído do termo STM (Ciepluch *et al.*, 2018; Liptak e Christensen, 2020).

O HSA geralmente ocorre em cães adultos e idosos (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016), com média de idade entre 9 e 11 anos (Gross *et al.*, 2005). Os cães de pelo curto e pele clara, como os Galgos, Whippets e American Pit Bull, são mais acometidos (Hargis *et al.*, 1992; Liptak e Forrest, 2013; Hendrick, 2017). Em gatos, os HSAs ocorreram com mais frequência nos machos, nos locais de pelagem branca e mais comumente na região do pavilhão auricular e cabeça (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017). A idade dos felinos acometidos varia entre 9 e 17 anos (Gross *et al.*, 2005).

A maioria dos HSAs dérmicos em cães e gatos apresenta-se como placas ou nódulos mal definidos, de coloração vermelho-azulada, geralmente com diâmetros menores de 2 cm (Figura 12). Em locais cronicamente expostos ao sol, essa neoplasia frequentemente se apresenta na forma de nódulos múltiplos. Já os HSAs subcutâneos, que são mais agressivos do que os HSAs dérmicos, muitas vezes envolvem a derme secundariamente e são mal

circunscritos, vermelho escuro ou preto azulado, esponjosos e podem ter até mais de 10 cm de diâmetro. Os tumores mais agressivos são mal delineados e podem infiltrar nos tecidos adjacentes (Hendrick, 2017). No estudo de Hargis *et al.* (1992), os HSAs dérmicos foram aproximadamente 10 vezes mais frequentes do que os HSAs subcutâneos.



Figura 12: (A) HSA em prepúcio de um Pit-bull. (B) HSA. Neoplasia vascular roxa, profunda, ulcerada e de formato irregular em um cão (Albanese, 2017).

De acordo com a profundidade do tumor, os HSAs são classificados em estágio I, quando estão confinados à derme; estágio II, quando há extensão ao tecido subcutâneo; e estágio III, quando há o envolvimento do músculo subjacente. Os HSAs dérmicos de estágios II e III são tipicamente grandes e mal circunscritos, com aparência de hematoma, o que pode ser confundido com um hematoma traumático (Liptak e Forrest, 2013).

Particularmente em gatos, os HSAs podem ter a aparência de grandes equimoses ou hematomas que empalidecem temporariamente com a pressão. Já os HSAs sólidos, podem não ter a coloração típica de vermelho-púrpura, devido a sua escassez de canais vasculares e, portanto, menor conteúdo de sangue (Gross *et al.*, 2005).

O HSA cutâneo frequentemente recorre após a excisão e tem potencial para invasão local generalizada e metástase; porém, em geral, os animais possuem um curso clínico longo e uma sobrevida prolongada em comparação aos HSAs viscerais (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017). Segundo Ciepluch *et al.* (2018), os cães acometidos pelo HSA esplênico possuem um tempo de sobrevida médio curto, com aproximadamente 50% dos cães tratados com cirurgia e quimioterapia estando vivos após 6 meses e apenas 11% estando vivos após um ano do diagnóstico. Corroborando com essa informação, segundo Fosmire *et*

al. (2004), o tempo médio de sobrevida dos cães diagnosticados com hemangiossarcoma é de pouco mais de 6 meses. Entretanto, no estudo de Nóbrega *et al.* (2019), a sobrevida média dos portadores de HSA foi 12 meses, com algumas raças predispostas (American Pit-bull, Boxer, Basset-Hound e Dálmata) apresentando uma taxa de sobrevida maior do que raças não predispostas. No mesmo estudo, os cães afetados por outras neoplasias primárias concomitantes apresentaram uma curva de sobrevivência mais longa do que aqueles com apenas HSA, enquanto as fêmeas do primeiro grupo tinham taxa de sobrevivência inferior à dos machos.

Segundo Liptak e Forrest (2013), os cães com HSA em estágio I (dérmico) têm uma taxa de ressecção cirúrgica completa de 78% e uma taxa metastática de 30%, com todas as metástases ocorrendo em locais dérmicos distantes; enquanto os cães com HSAs hipodérmicos em estágios II e III têm uma taxa de ressecção cirúrgica completa de apenas 23%, principalmente porque esses tumores são maiores e piormente circunscritos; e são 60% metastáticos para os pulmões, linfonodos regionais e locais dérmicos distantes.

Os HSAs e linfangiossarcomas mal diferenciados geralmente não podem ser diferenciados com base em suas características morfológicas. Nesses casos, são referidos como angiossarcomas (Gross *et al.*, 2005).

O perfil molecular do HSA canino revelou semelhanças e diferenças no perfil genético com as neoplasias vasculares humanas. Em particular, o HSA visceral canino mostrou fortes semelhanças com o angiossarcoma humano de vísceras e mama (Megquier *et al.*, 2019).

Embora a etiologia da doença permaneça incerta, a origem do HSA está se tornando mais clara. Os dados mostram que a inflamação e a angiogênese são processos importantes na patogênese dos tumores vasculares (Tamburini *et al.*, 2010).

Foi originalmente presumido que o hemangiossarcoma se origina de células endoteliais transformadas (Fosmire *et al.*, 2004). Essa presunção foi baseada principalmente na aparência histológica desses tumores. Entretanto, não foi possível distinguir se os tumores surgem de uma célula da medula óssea que migrou para um plexo vascular ou se eles se originam de uma célula-tronco do próprio vaso (Kim *et al.*, 2015). Também não se sabe se as células endoteliais angiogênicas e as células hematopoiéticas se originam de uma mesma célula ou de células progenitoras distintas (Tamburini *et al.*, 2010).

Segundo Fosmire *et al.* (2004), o HSA canino e o angiossarcoma humano se originam de células endoteliais primitivas e, de acordo com Wang *et al.* (2017), as mutações e deleções nos mesmos genes são compartilhados entre o hemangiossacoma e o angiossarcoma, como TP53 e PTEN, o que é um indício de que ambas as neoplasias podem compartilhar das mesmas características patogênicas. Já o hemangioma humano e as células vasculares proliferativas, vistas nos hematomas, se originam de células endoteliais maduras diferenciadas (Fosmire *et al.*, 2004).

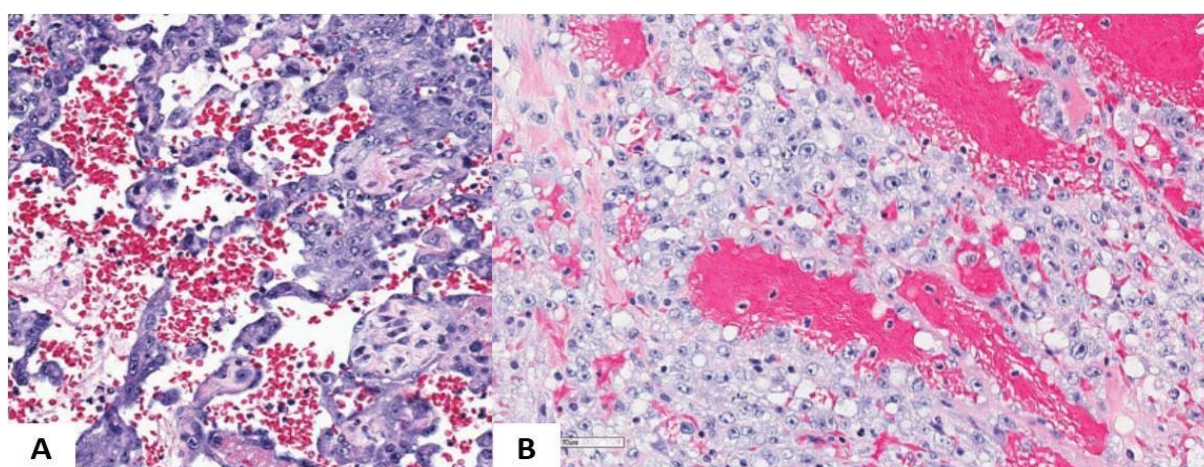


Figura 13: HSA canino, pele. (A) HSA, vasos de formato e tamanho irregular com células endoteliais redondas revestindo e preenchendo trabéculas entre os lúmens. (B) Variante epitelióide mostrando grandes células poligonais e um padrão glandular (Hendrick 2017). Aumento x400.

Histologicamente, os HSAs são neoplasias bem diferenciadas em sua maioria e consistem em células endoteliais volumosas, pleomórficas, que variam de fusiformes a poligonais e ovoides. As células neoplásicas ficam dispostas em camadas únicas ou múltiplas, ao longo de trabéculas de fibras colágenas dérmicas pré-existentes, o que resulta na formação de uma rede de canais de tamanhos variados e cheios de sangue (figura 13) (Gross *et al.*, 2005; Hendrick, 2017). A atividade mitótica varia de baixa a moderada à alta (Gross *et al.*, 2005; Mauldin e PetersKennedy, 2016; Hendrick, 2017).

Há três padrões de crescimento reconhecidos do HSA: capilar, cavernoso e sólido. Porém, geralmente os tumores apresentam o envolvimento de dois a três desses padrões, enquanto o padrão de crescimento singular é incomum. De qualquer modo, não foi estabelecida uma correlação entre os padrões de crescimento e o prognóstico (Maharani *et al.*, 2018).

Frequentemente, porções ou tumores inteiros são compostos inteiramente por feixes de intersecção e anastomose de células fusiformes pleomórficas e são difíceis de serem diferenciáveis do FSA ou de outro tumor de células fusiformes pouco diferenciado (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

O diagnóstico citológico do HSA pode ser difícil porque as amostras geralmente possuem uma grande quantidade de hemorragia e, proporcionalmente, um baixo número de células tumorais (Liu e Layfield, 1999; Hidaka *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2014; Raskin, 2016; Hendrick, 2017; Subapriya, *et al.*, 2020).

Quando presentes na amostra citológica, as células fusiformes não são específicas (Hendrick, 2017). Entretanto, os casos de HSA sólido podem conter grandes e densos agregados de células mesenquimais marcadamente pleomórficas (Raskin, 2016). Essa ampla variação da quantidade celular pode estar, segundo Bertazzolo *et al.* (2005), relacionada aos diferentes padrões de crescimento e menos provavelmente à técnica de coleta utilizada (Comazzi e MacNeill 2017).

Na citologia, as células fusiformes estão presentes de forma individualizada ou em agrupamentos e apresentam anisocitose discreta a moderada, bordas citoplasmáticas indistintas, núcleos alongados a ovais, com anisocariose discreta a moderada, padrão de cromatina reticular e nucléolos ocasionalmente proeminentes (Figura 14) (Silva *et al.*, 2014). Podem ainda estar presentes células gigantes multinucleadas e, raramente, células com uma única macrovesícula intracitoplasmática (células semelhantes a anel de sinete) (Bertazzolo *et al.*, 2005).

Em um estudo realizado com 19 amostras citológicas de HSA, devido à ampla variação das características citológicas, as amostras foram distribuídas em três grupos: sarcomatoso de alto grau, sarcomatoso de baixo grau e epitelióide. Na maioria das amostras (73,7%) as células neoplásicas tinham a aparência típica de células sarcomatosas pleomórficas de alto grau, com formato ovalado a fusiforme ou estrelado e variando de 20 a 50 µm de tamanho, com anisocitose e anisocariose intensas. Essas células, do grupo sarcomatoso de alto grau, geralmente também apresentavam baixa relação núcleo:citoplasma, com um núcleo único, redondo, oval ou pleomórfico e, ocasionalmente recortado, com nucléolos únicos ou múltiplos proeminentes e citoplasma basofílico moderado a abundante e geralmente

vacuolizado. Ocasionalmente, foram observadas células binucleadas ou multinucleadas nesses casos (Bertazzolo *et al.*, 2005).

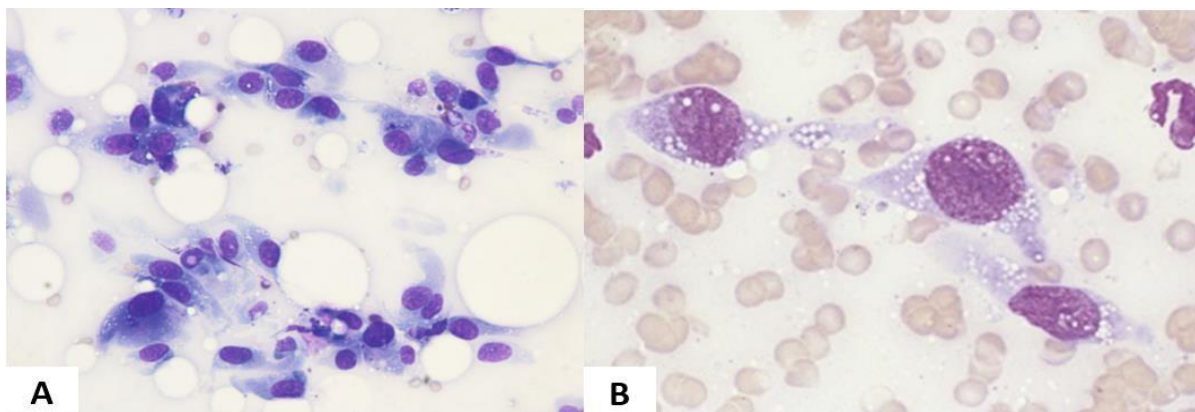


Figura 14: (A) Citologia de um HSA. Diversas atipias citológicas são evidenciadas por células endoteliais neoplásicas. Vacúolos pontilhados intracitoplasmáticos também são evidentes (Albanese, 2017). Aumento x400. (B) HSA em são. As células neoplásicas esfoliam individualmente e aparecem ovaladas à fusiformes. Coloração Wright-Giemsa (Raskin e Meyer, 2016). Aumento x1000.

No mesmo estudo, em uma única amostra (5,3%), a população neoplásica era composta por células pequenas, monomórficas e fusiformes (15-20 μm de tamanho) com alta relação núcleo: citoplasma, núcleos redondos a ovais, cromatina grosseira e nucléolos indistintos (grupo sarcomatoso de baixo grau). Nos outros casos (21%), as células tumorais eram muito pleomórficas, com algumas características epitelioides (grupo epitelióide). As células neoplásicas eram redondas, ovais ou fusiformes com bordas celulares distintas, uma quantidade pequena a moderada de citoplasma basofílico, anisocitose e anisocariose intensas e relação núcleo: citoplasma baixa a alta; o tamanho da célula variou de 15 a 50 μm .

Os grupos pequenos e irregulares de células neoplásicas às vezes formam um arranjo em espiral ao redor de uma pequena área central, contendo uma única ou poucas hemácias e são denominados estruturas pseudoacinares (figuras vasoformativas) (Figura 15). Essas estruturas indicam a presença de células vasculares atípicas recém-formadas e são achados importantes no diagnóstico citológico do HSA (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016, Albanese, 2017). As estruturas pseudoacinares foram observadas em 36,8 % dos casos no trabalho de Bertazzolo *et al.* (2005).

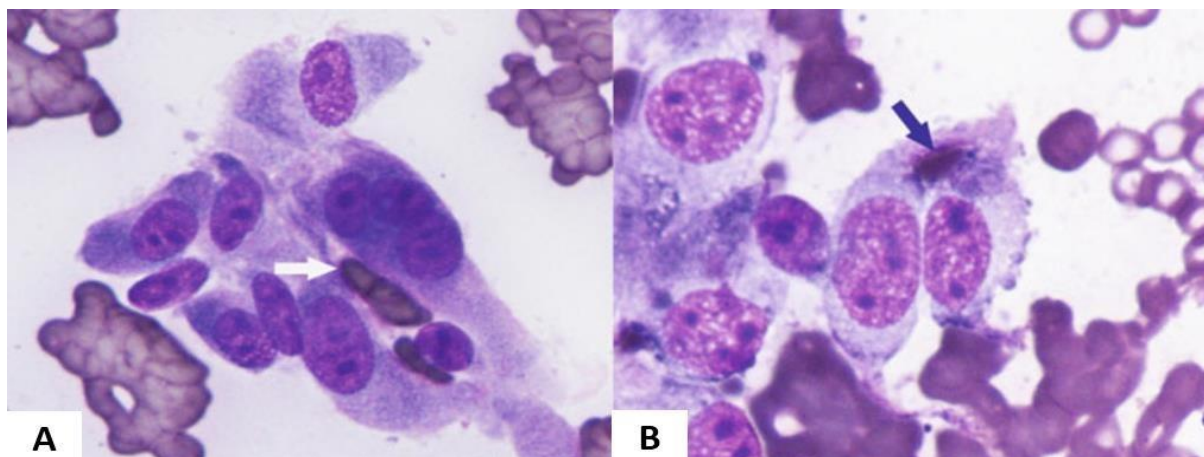


Figura 15: Citologia de um HSA. Um único ou alguns eritrócitos estão contidos entre as células neoplásicas (setas). Essas características citológicas são observadas em muitos HSAs hiper celulares e podem ser interpretadas como arranjos angioformativos (Albanese, 2017). Aumento x1000.

Em um estudo foram observadas figuras de eritrofagocitose em células neoplásicas do linfoma, mastocitoma, sarcoma histiocítico, osteossarcoma e hemangiossarcoma caninos (Figura 16) (Barger *et al.*, 2012). Em outros estudos de HSA, a eritrofagocitose também foi um achado comum, porém realizadas por macrófagos e não pela população neoplásica (Abele e Miller, 1982; Liu e Layfield, 1999; Bertazzolo *et al.*, 2005; Raskin, 2016).

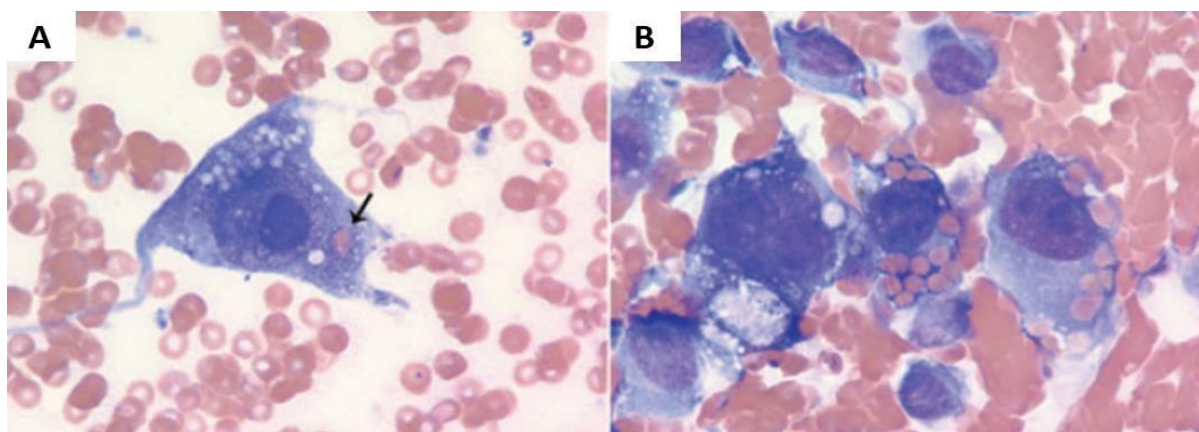


Figura 16: Aspirados por agulha fina de neoplasias eritrofagocíticas em cães. (A) Hemangiosarcoma esplênico, observe a única grande célula neoplásica com eritrofagia (seta). (B) Sarcoma histiocítico em lesão óssea, múltiplas células eritrofagocíticas redondas a fusiformes. Coloração Wright – Giemsa (Barger *et al.*, 2012). Aumento x1000.

A presença de concentrações aumentadas de neutrófilos nas amostras citológicas de HSA foi observada por Bertazzolo *et al.* (2005), Silva *et al.* (2014) e Raskin (2016), sendo

atribuída à tendência dos neutrófilos de se marginalizarem em vasos normais e neoplásicos (Bertazzolo *et al.*, 2005).

A hematopoiese extramedular no HSA canino foi observada geralmente associada à presença de megacariócitos e precursores eritroides e menos frequentes com precursores mieloides (Bertazzolo *et al.*, 2005). O mesmo foi observado em gatos (Kraje *et al.*, 1999).

2.5. Tumores da Parede Perivascular

Os tumores da parede perivascular (PWT, do inglês *perivascular wall tumour*, ou TPP, em português) são definidos como um grupo heterogêneo de neoplasias decorrentes dos diferentes componentes celulares não endoteliais da parede vascular, como pericitos, miopericitos, células adventícias e miofibroblastos (Albanese, 2017; Steinberg e Keating, 2020). Os vasos têm uma parede complexa que é mais fina no compartimento capilar, onde é composta por endotélio, pericitos e membrana basal. É mais espesso em grandes veias e artérias, onde podem ser encontrados o endotélio, células de revestimento subendotelial, membrana basal, uma camada medial de células musculares lisas e uma camada adventícia de miofibroblastos e fibroblastos (Avallone *et al.*, 2007).

Em humanos, os TPPs foram amplamente caracterizados e são representados por hemangiopericitoma, miopericitoma, angioliomioma / angioliomiossarcoma (ambos de origem subendotelial ou medial), angiomioblastoma, angiofibroma, tumor glômico e glomangiopericitoma. Em cães, os tumores de parede vascular relatados são os miomas vasculares, miossarcomas, miopericitomas, hemangiopericitoma, angioliomioma / angioliomiossarcoma e tumores glômicos (Avallone *et al.*, 2007).

O hemangiopericitoma deriva dos pericitos, que são células de revestimento subendotelial de capilares que estão particularmente concentradas em áreas de aumento da pressão arterial, como extremidades distais. O miopericitoma deriva de miopericitos, células intermediárias localizadas no revestimento subendotelial de arteríolas e veias, ambas localizadas na parede dos vasos sanguíneos, adjacentes ao endotélio (Avallone *et al.*, 2007; Raskin e Meyer 2016). O angioliomioma / angioliomiossarcoma, se origina do músculo liso da parede vascular, o angiofibroma, se origina das células da adventícia vascular e o angioliomioma /

angiomixoma é originado dos miofibroblastos perivasculares, e são raramente relatados na medicina veterinária (Avallone *et al.* 2007).

Os dados imunohistoquímicos conflitantes sobre o hemangiopericitoma canino sugerem que pode ser um termo inespecífico, aplicado indiscriminadamente a várias neoplasias que, na verdade, são de origens histológicas diferentes (Avallone *et al.*, 2007). Até recentemente, essas lesões tinham sido classificadas uniformemente como hemangiopericitomas caninos, apesar das discrepâncias no comportamento biológico (Steinberg e Keating, 2020).

Segundo Gross *et al.* (2005), os hemangiopericitomas representam aproximadamente 7% das neoplasias de pele caninas. Entretanto, para Avallone *et al.* (2007), os verdadeiros hemangiopericitomas são muito menos comuns em cães do que é relatado e, ao contrário dos miopericitomas, parecem ter um comportamento biológico mais agressivo. Porém, segundo Mauldin e Peters-Kennedy (2016), todos os tumores de parede vascular tem comportamentos biológicos semelhantes, isto é, frequentemente infiltrativos e recorrentes e apenas ocasionalmente metastáticos.

Os TPPs costumam ser solitários, de crescimento lento, com tamanho variando de poucos centímetros a mais de 20 cm e com predileção por articulações dos membros, como quadris, ombros, cotovelos e jarretes, mas também são comumente encontrados no tórax e no abdome (Figura 17). Eles são frequentemente macios, multilobulados e bem circunscritos (Coskan, *et al.*, 2013; Raskin e Meyer 2016; Albanese, 2017). O tumor geralmente é visto em cães de 8 a 14 anos de idade e são mais comuns em cães das raças Springer Spaniel, Cocker Spaniel, Pastor Alemão, Golden Retriever e Boxer. Mesmo que o tumor mostre um comportamento geralmente benigno, eles têm uma malignidade potencial (Coskan, *et al.*, 2013; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

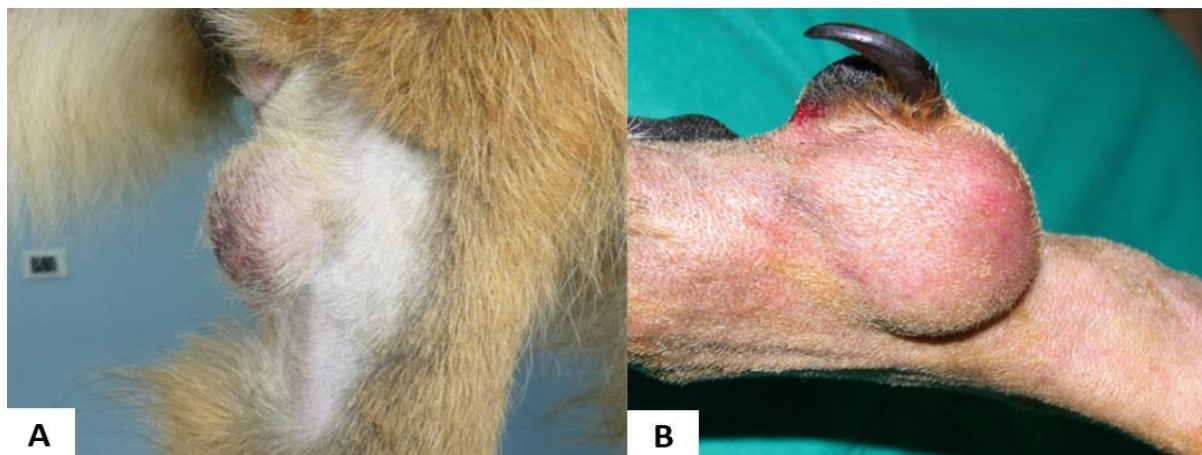


Figura 17: (A) Tumor de parede perivascular no cotovelo de um pastor alemão. (B) Um TPP em pata de cão (Albanese, 2017).

Investigações recentes no prognóstico dos TPPs ajudaram a prever o comportamento, classificando os tumores em diferentes perfis. No perfil 1, os tumores estão nos membros e apresentam um crescimento expansivo na região subcutânea. Esses tumores de membros, quando com margens cirúrgicas incompletas, possuem um risco intermediário de recorrência. O perfil 2 inclui os tumores que não estão localizados nas extremidades, e exibem crescimento infiltrativo ou nódulos satélites que se estendem ao músculo esquelético. Esses tumores com margens incompletas ou estreitas, apresentam alto risco de recorrência. Os tumores do perfil 3 são semelhantes aos do perfil 2, exceto pela profundidade do tumor, que atinge apenas o subcutâneo e não o músculo esquelético. Esses tumores apresentam baixo risco de recorrência com quaisquer margens. Os tamanhos dos tumores também foram associados ao aumento da probabilidade de recidiva, com os tumores maiores que 5 cm apresentando seis vezes mais recidiva do que os tumores menores que 5 cm (Avallone *et al.*, 2014).

As PAAF/PAFs dos TPPs geralmente são compostas por material altamente celular, com células espalhadas individualmente, em grupos ou espirais, em formato fusiformes a estreladas, com citoplasma cinza claro, as vezes com bordas indistintas, fino e com numerosos vacúolos sem coloração e com núcleo redondo a oval que pode, em alguns casos, conter um ou dois nucléolos visíveis (Figura 19-A). A anisocitose e a anisocariose variam de discreta a moderada. Associado às células, pode haver um estroma colágeno amorfo róseo. Algumas células são binucleadas, com núcleos pareados em um arranjo excêntrico para dar às células a chamada aparência de “cabeça de inseto” (Albanese, 2017). Outras

células ainda podem ser multinucleadas, com núcleo dispostos na periferia, e são chamadas de “células em coroa” (Figura 19-B) (McGee *et al.*, 1997; Avallone *et al.*, 2007; Coskan, *et al.*, 2013; Friedrichs e Young, 2013; Raskin e Meyer 2016; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Steinberg e Keating, 2020). O pleomorfismo celular aumentado é observado em cada recorrência subsequente (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

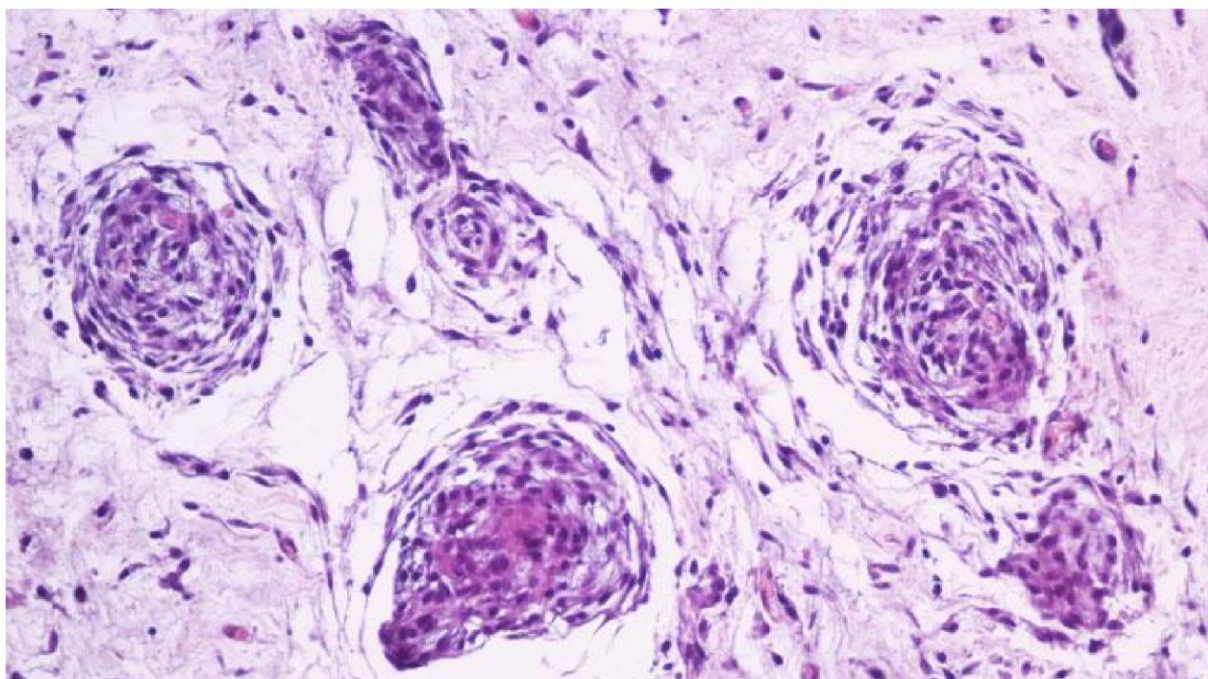


Figura 18: Histologia de um TPP: muitas formações de verticilo são organizadas em torno de pequenos vasos sanguíneos (Albanese, 2017). Aumento x400.

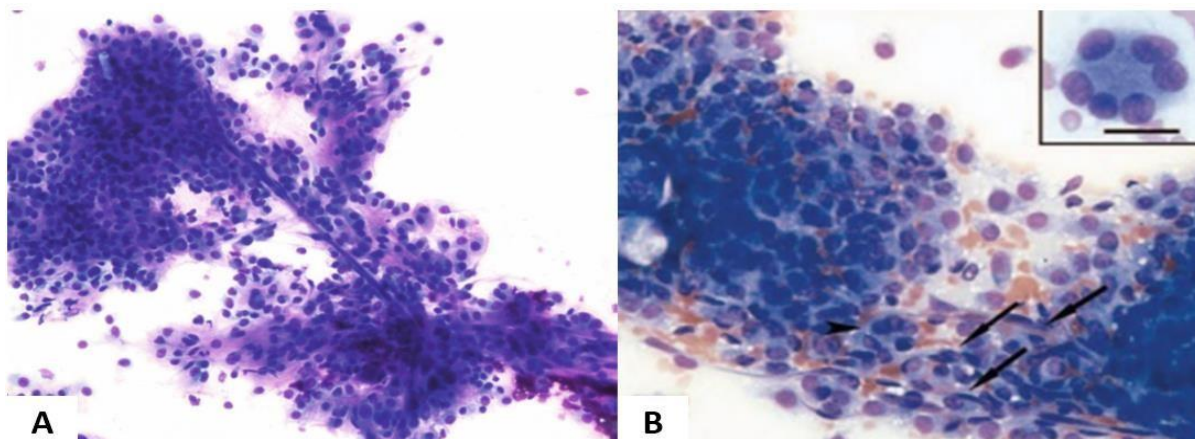


Figura 19: Cão. (A) Citologia de um TPP: arranjo perivascular de células neoplásicas (Albanese, 2017). Aumento x100. (B) Miopericitoma: amostra altamente celular composta por grandes grupos de células fusiformes coesas. Células gigantes multinucleadas/ célula coroa (ponta de seta e em detalhe) e capilares (setas) estão presentes. Coloração May-Grünwald Giemsa (Avallone *et al.*, 2007). Aumento x400.

A avaliação citológica não permite a distinção entre os diferentes tipos de TPPs, mas é altamente indicativa de origem perivascular dos tumores (Avallone *et al.*, 2007; Steinberg e Keating, 2020). Para a diferenciação dos subtipos, são necessárias uma variedade de colorações imuno-histoquímicas (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

A combinação da celularidade moderada a alta, coesão das células fusiformes e presença de capilares e multinucleação deve ser considerada típica de TPP canino, pois a coexistência dessas características citológicas é única e não foi observada em outros tipos de tumores cutâneos caninos de células fusiformes (Avallone *et al.*, 2007; Albanese, 2017; Steinberg e Keating, 2020). Entretanto, para Friedrichs e Young (2013), a maioria dos hemangiopericitomas tem características histológicas semelhantes a dos tumores de bainha do nervo periférico.

2.6. Tumores da Bainha do Nervo Periférico

Em humanos, os tumores benignos da bainha do nervo periférico (PNST, do inglês *peripheral nerve sheath tumours*, ou TBNP, em português) são frequentemente subclassificados como schwannoma, neurofibroma, neurofibromatose e perineuroma. Essa classificação é baseada em características como a presença ou ausência de encapsulamento, quantidade e tipo de estroma e a presumível célula de origem (Gross *et al.*, 2005). No entanto, a distinção entre os TBNPs humanos, frequentemente, só pode ser obtida com imunocoloração com S100 (marcadores de células de Schwann neoplásicas), proteína glicial fibrilar ácida (GFAP) e outros marcadores neurais específicos, que incluem a Leu7 (glicoproteína associada à mielina) e a laminina. Na medicina veterinária, como a maioria dos diagnósticos são feitos sem esses testes auxiliares, mesmo porque os marcadores que estão disponíveis para as espécies veterinárias são frequentemente inespecíficos, a maioria dos patologistas veterinários combina essas entidades sob o título de TBNP (Gross *et al.*, 2005; Hendrick, 2017). No entanto, segundo Mauldin e Peters-Kennedy (2016), como a maioria desses tumores são compostos de células de Schwann, o termo schwannoma é apropriado para a maioria dos TBNPs.

O TBNP (ou schwannoma) é uma neoplasia associada às raízes dos nervos periféricos, incluindo as células de Schwann derivadas da crista neural e responsáveis pela mielinização do sistema nervoso periférico, sendo esse o mais comum, bem como do tecido conjuntivo fibroblástico circundante dos nervos ou células perineurais (figura 20) (Gross *et al.* 2005; Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Raskin e Meyer 2016).

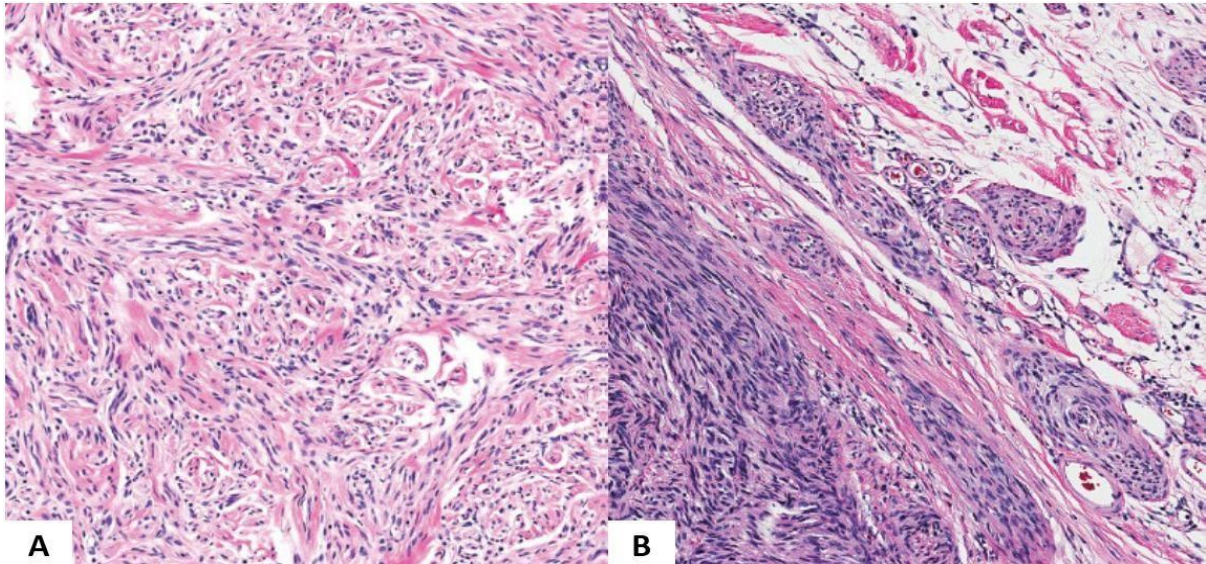


Figura 20: (A) Tumor da bainha de nervo periférico, pele, felino. (B) Observe o padrão plexiforme envolvendo vários pequenos nervos (Hendrick, 2017). Aumento x100.

Os TBNPs são geralmente nódulos solitários, bem circunscritos, de crescimento lento, macios a firmes, em animais de meia-idade a idosos, que em cães podem atingir o subcutâneo, mas em gatos ficam confinados à derme (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016). Em gatos, é um tumor incomum, descrito mais comumente na cabeça e pescoço, bem como no sistema nervoso central e periférico (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; de Cecco *et al.*, 2018).

Com base nas características biológicas e morfológicas, os TBNPs são divididos em benignos e malignos (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Albanese, 2017; Steinberg e Keating, 2020). Uma distinção citológica entre as versões benignas (schwannoma, neurofibroma e perineurioma) pode ser difícil ou impossível. Schwannomas e neurofibromas benignos podem mostrar características citológicas de atipia, de forma que a diferenciação entre tumores benignos e malignos também é difícil (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Raskin e Meyer 2016). Os tumores malignos apresentaram características citológicas mais

anaplásicas e crescimento agressivo, invadindo o tecido normal adjacente, em comparação aos tumores benignos (Gross, 2005).

A aparência histológica do schwannoma é caracterizada por 2 padrões dominantes denominados Antoni A e Antoni B. Os arranjos de Antoni A são repetitivos e dão ao tumor o seu caráter. Células uniformes e fusiformes são organizadas como bandas, ossos de arenque, espirais ou paliçadas (corpos de Verocay). O tecido Antoni B é degenerativo e pode predominar em alguns cortes, ele é frouxo e mixóide, às vezes hialinizado e pode ser esparsamente celular.

Os vasos sanguíneos costumam ser proeminentes, mas mal formados (Mauldin e PetersKennedy, 2016).

No exame citológico, os TBNP são compostos por celularidade moderada a alta, com células organizadas tanto individualmente quanto em agregados densos. As células são fusiformes a arredondadas, caracterizadas por núcleos ovais, fusiformes ou ondulados; cromatina fina; nucléolos pequenos e imperceptíveis; e citoplasma pálido e indistinto (Mauldin e PetersKennedy, 2016; Raskin e Meyer 2016; Albanese, 2017). As figuras de mitose são incomuns. A característica citológica que mais suporta uma origem neural é a celularidade fusiforme a ovoide de forma ondulada, com núcleos em forma de vírgula (Figura 21) (Steinberg e Keating, 2020).

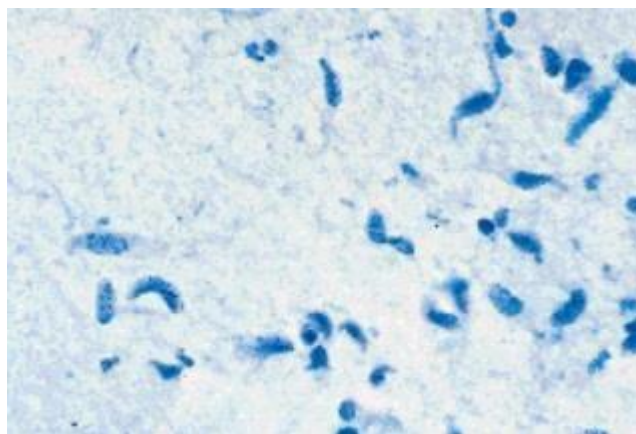


Figura 21: Tumor maligno da bainha de nervo periférico de aparência típica com células aumentadas, em sua maioria fusiformes, núcleos em forma de vírgula a serpentina e curvados e quantidades escassas de citoplasma afilado. Coloração de Papanicolaou. (McGee *et al.*, 1997). Aumento x400.

O diagnóstico citológico pode ser difícil, especialmente em tumores anaplásicos (Klijanienko *et al.*, 2002; Dey, 2021) já que seu aspecto histológico é muito amplo, abrangendo lesões semelhantes ao FSA, tumores de aparência epitelióide e sarcomas pleomórficos semelhantes aos chamados histiocitoma fibroso maligno (McGee *et al.*, 1997; Raskin e Meyer 2016).

A presença de células fusiformes organizadas em um arranjo em paliçada que se assemelha a um padrão Antoni A, é muito indicativo de uma origem neuronal das células. Infelizmente, esses achados citológicos não são comuns em cães e gatos (Albanese, 2017).

Quando observado em amostras de citologia, o TBNP maligno apresenta baixa celularidade, com alguns agrupamentos de células mesenquimais com baixa coesividade. Podem ser observados vários padrões morfológicos, com algumas características comuns de anaplasia, núcleos em forma de vírgula, ovóide a serpentinosa e células gigantes multinucleadas anaplásicas (Figura 22-A) (McGee *et al.*, 1997; Klijanienko *et al.*, 2002; de Cecco *et al.*, 2018). Alguns tumores contêm estroma de fibras colágenas no fundo, misturadas aos agregados de células neoplásicas (Figura 22-B) (de Cecco *et al.*, 2018; Steinberg e Keating, 2020), outros possuem fundo mucóide semelhantes aos tumores mixóides (Briffod *et al.*, 2018; de Cecco *et al.*, 2018; Steinberg e Keating, 2020).

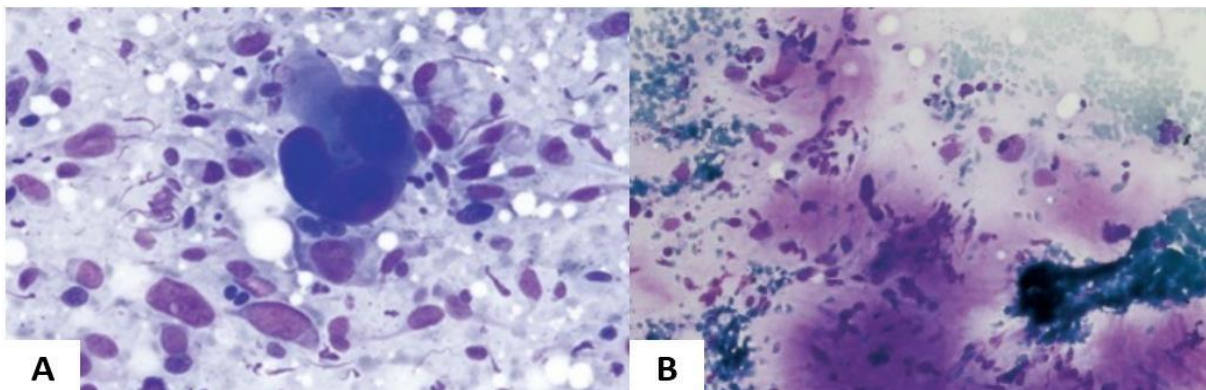


Figura 22: (A) Tumor maligno da bainha de nervo periférico anaplásico. Células anaplásicas multinucleadas. Aumento x400. (B) Tumor maligno da bainha de nervo periférico bem diferenciado. Dispersos ou aglomerados de células polimórficas fusiformes. Coloração May-Grünwald-Giemsa. (Klijanienko *et al.*, 2002). Aumento x100.

2.6. Tumores do Tecido Adiposo

Os tumores do tecido adiposo incluem as proliferações benignas, como a lipomatose e os lipomas, e as neoplasias malignas, como os lipossarcomas. Os adipócitos são grandes e têm núcleos pequenos, que ficam comprimidos contra as membranas celulares devido ao abundante estoque citoplasmático de lipídios neutros. Os lipoblastos, as células precursoras dos adipócitos, são pequenos e têm grandes núcleos localizados centralmente, com poucos ou múltiplos pequenos vacúolos citoplasmáticos. A presença dessas células podem ser indicativas de transformação maligna. O lipídio citoplasmático pode ser demonstrado no corte de congelamento usando manchas pretas ou vermelhas do Sudão. Os adipócitos, como outras células mesenquimais expressam vimentina. No entanto, a eles falta a expressão de outras proteínas específicas, o que torna difícil a identificação definitiva de neoplasias lipocíticas pouco diferenciadas (Gross *et al.*, 2005).

2.6.1. Lipoma

Os lipomas são neoplasias benignas do tecido adiposo, com origem nos adipócitos do tecido subcutâneo e, ocasionalmente, da derme, que constituem os tumores mesenquimais mais comuns de caninos e humanos, ocorrendo em 16% dos cães (Thomas e Fox, 1998). Os animais mais acometidos são fêmeas de meia idade a geriátricas, com idade superior a oito anos. As raças mais predispostas são o Labrador Retriever, Dobermann, Weimaraner e Schnauzer (Miller *et al.*, 2013).

As células que formam os lipomas são quimicamente e histologicamente similares aos adipócitos do tecido subcutâneo, mas metabolicamente diferentes, pois contém lipases de lipoproteínas de baixa atividade, capazes de incorporar ácidos graxos de uma forma mais eficiente. As causas de desencadeamento dessa neoplasia ainda são desconhecidas, porém alguns estudos as correlacionam ao trauma e à obesidade. Não obstante, quando se adota uma dieta com baixos teores de gordura, não há mudança no tamanho do lipoma (Linares *et al.*, 1996).

Clinicamente, os lipomas apresentam-se como lesões únicas ou múltiplas, móveis, bem circunscritas, nodulares ou multilobadas, com consistência que pode variar de macia a firme, e com diâmetro que pode oscilar entre 1 e 30 centímetros (figura 23). O tórax, abdômen e

membros são os locais onde essas neoplasias ocorrem com maior frequência (Miller *et al.*, 2013).

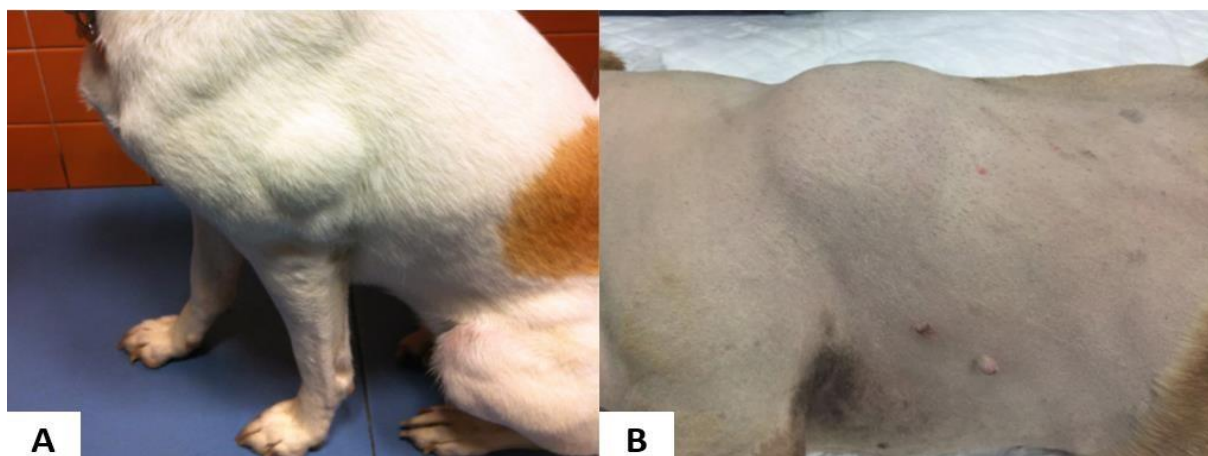


Figura 23: (A) Lipoma no ombro esquerdo de um cão sem raça definida. (B) Grande lipossarcoma no peito de um cão (Albanese. 2017).

Em humanos, os lipomas são classificados pela OMS em 14 subtipos, que incluem variantes específicas como o fibrolipoma, mixolipoma, angioliipoma, hibernoma, lipoma condróide e condrolipoma (Souza *et al.*, 2017).

Em animais, a classificação histológica da OMS para os tumores mesenquimais dos tecidos moles de animais domésticos, subdivide os tumores benignos do tecido adiposo em apenas duas variantes específicas: o lipoma infiltrativo e o angioliipoma (Souza *et al.*, 2017). Entretanto, Gross *et al.* (2009) descreve a ocorrência em pequenos animais domésticos das variantes fibrolipoma, angioliipoma, angiofibrolipoma, condrolipoma, lipoma de células alongadas, lipoma infiltrativo e angioliipoma infiltrativo, que são determinadas pelo tecido adicional presente no lipoma (Asproni *et al.*, 2012).

A citologia do lipoma é caracterizada por células volumosas de diferentes tamanhos, dispostas isoladamente ou mais frequentemente em agrupamentos, com pequenos núcleos picnóticos, arredondados ou ovais e hipercromáticos. Os núcleos se encontram na periferia das células, devido à presença de gordura intracelular, o que dá ao citoplasma uma aparência opticamente vazia. Em algumas células, se o foco do microscópio for alterado, é possível observar a presença de um único grande vacúolo preenchido com gordura, enquanto em outras, vários vacúolos são reconhecíveis (Figura 24).

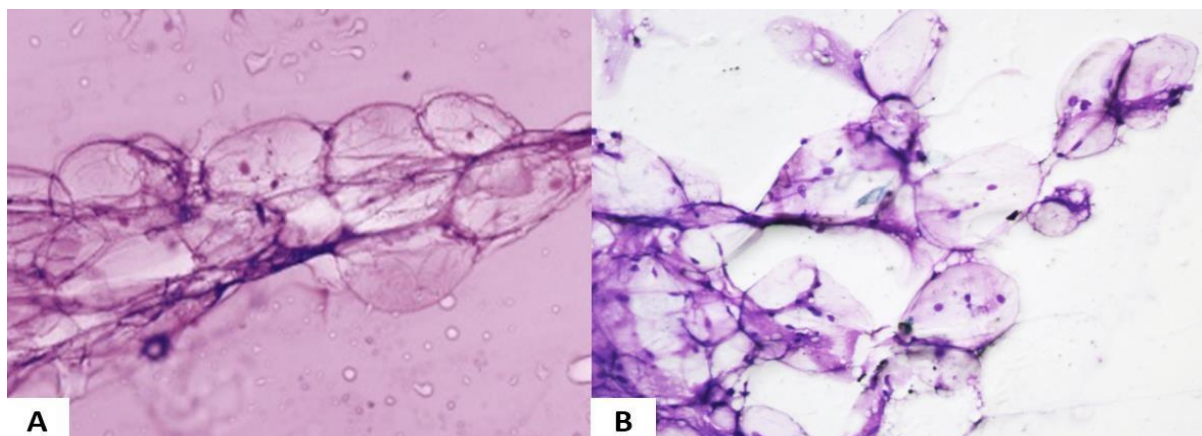


Figura 24: (A) Adipócitos. Observe o núcleo basofílico picnótico em relação ao volume citoplasmático maciço. Coloração: Novo azul de metileno (Raskin e Meyer, 2016). (B) Citologia de um lipoma. Grande aglomerado de adipócitos neoplásicos benignos volumosos (Albanese, 2017). Aumento x1000.

Embora a presença de capilares dispersos entre os adipócitos seja mais sugestiva de lipoma, o diagnóstico do lipoma por meio da citologia é muito arriscado, especialmente se o citologista não coletou pessoalmente a amostra, uma vez que não é possível diferenciar os adipócitos normais do tecido neoplásico. Além disso, as variantes do lipoma normalmente não são identificáveis na citologia (Liggett *et al.* 2002; Gross *et al.* 2005; Albanese, 2017).

2.6.2. Lipossarcoma

O lipossarcoma (LPS) é um tumor maligno, originado dos lipoblastos (Mankin *et al.*, 2014), e não da transformação maligna do lipoma (Baez *et al.* 2004; Gross *et al.* 2005; Albanese, 2017). Ainda que a etiologia específica do lipossarcoma seja desconhecida, alguns estudos associam a presença de corpo estranho e traumatismo com subsequente hematoma, no período de um ano antes do aparecimento do tumor (Ordoñez *et al.*, 2004). Em gatos, o LPS é associado ao local de aplicação de vacinas e a infecção por retrovírus (FeLV) (Doria-Torra *et al.*, 2015).

Os LPSs são mais frequentes em cães de meia-idade a geriátricos, com média de idade de dez anos (Miller *et al.*, 2013), não parecendo existir predisposição associada ao sexo (Gross, 2009), embora alguns autores refiram a associação ao sexo masculino (Miller *et al.*, 2013).

Os tumores geralmente são únicos, mal circunscritos, subcutâneos e com tamanhos variando de 0,5 a 20 centímetros (LeBlanc, 2011).

O marcador mais importante do comportamento clínico e prognóstico do LPS é o subtipo histopatológico. Atualmente a classificação da OMS para humanos distingue cinco variantes do tumor: LPS bem diferenciado, LPS mixóide, LPS de células redondas, LPS indiferenciado e LPS pleomórfico (Mankin *et al.*, 2014; Ordoñez *et al.*, 2004). Na medicina veterinária não há uma classificação semelhante, mas baseado na morfologia celular e seguindo a classificação de humanos, os LPSs em animais podem ser divididos em três categorias: bem diferenciado, pleomórfico e mixóide (Doria-Torra *et al.*, 2015). Adicionalmente a estes três tipos, Gross *et al.* (2009) descreve para os pequenos animais domésticos, o subtipo lipoma atípico. Entretanto, alguns autores (Kindblom *et al.*, 1982; Weiss e Rao, 1992; Laurino *et al.*, 2001) englobam o lipoma atípico e o LPS bem diferenciado no mesmo tipo.

Os LPSs são tumores invasivos e localmente agressivos, mas possuem baixa capacidade de metastizar e, quando o fazem, os órgãos de eleição são os pulmões (Miller *et al.*, 2013). Entretanto, nos LPSs mixóides caninos, as metástases podem chegar a 60% dos casos e, nos LPSs pleomórficos, entre 30% e 50%, principalmente nos pulmões, baço, fígado, rins e linfonodos (Doria-Torra *et al.*, 2015). De modo geral, o tempo médio de sobrevivência dos portadores de LPS é de 694 dias, e nos casos com cirurgias de margens amplas, atingem um tempo médio de sobrevivência de 1.188 dias. A sobrevivência curta está mais relacionada às recidivas locais do que com a disseminação metastática (Ordoñez *et al.*, 2004).

O diagnóstico do LPS é obtido por meio da citologia ou histopatologia (Miller *et al.*, 2013). No entanto, as amostras obtidas para realização de citologia podem não permitir a correta distinção entre o lipoma e o LPS, uma vez que durante muito tempo se considerou que a presença de lipoblastos multivacuolizados era critério de diagnóstico de LPS bem diferenciado. Atualmente se sabe que o número de lipoblastos varia e que alguns tumores benignos também os possuem, como no caso dos lipomas de células fusiformes, pleomórficos e condróides (Ordoñez *et al.*, 2004).

As amostras citológicas dos LPSs pleomórficos são constituídas por concentrações, moderada a grande, de células fusiformes poligonais a ovoides, que estão presentes individualmente e em agregados de tamanhos variados, muitas vezes sobre um fundo de

lâmina rico em lipídeos (Figura 25). Os agregados celulares podem envolver o estroma fibrovascular fino. As células contêm um citoplasma de tamanho médio a grande, basofílico a eosinofílico, com um número variável de vacúolos citoplasmáticos de tamanhos também variados. Os vacúolos podem ocupar grande parte do volume celular. Os núcleos são arredondados a ovoides, com um padrão de cromatina fino a grosseiramente granular. Os nucléolos, quando visíveis, são basofílicos e variáveis em tamanho, forma e número. Os tumores bem diferenciados exibem anisocitose e anisocariose discretas, enquanto as variantes pleomórficas exibem atipias, como cariomegalia e multinucleação com núcleos assimétricos. Nos LPSs mixóides, as células neoplásicas estão presentes em agregados densamente celulares, apoiados por uma rede capilar ramificada, sobre um fundo de lâmina mixomatoso. As células são ovóides a fusiformes com pequenas quantidades de citoplasma basofílico. Os lipoblastos, quando presentes, são univacuolares com aparência de anel de sinete. Apesar da baixa atividade mitótica, a maioria das figuras de mitose são atípicas (Albanese, 2017; Steinberg e Keating, 2020).

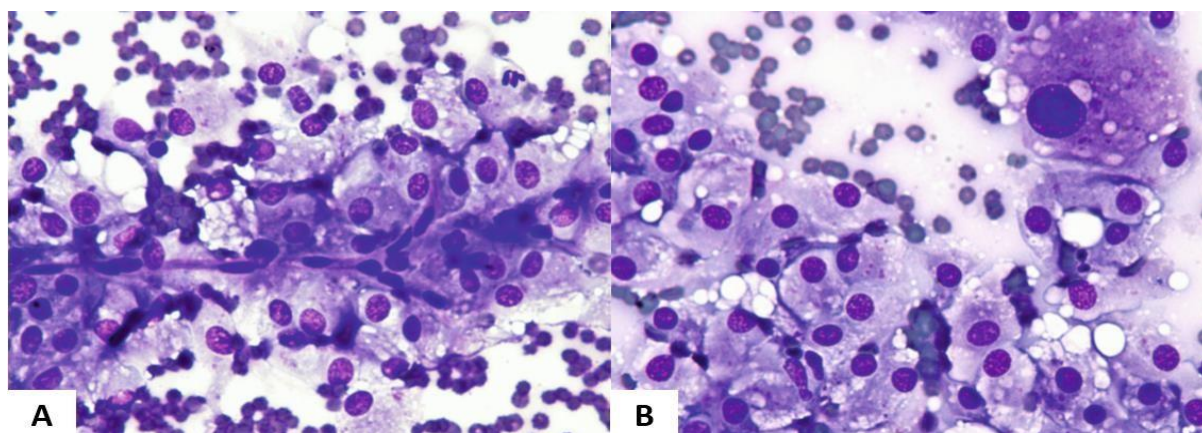


Figura 25: Citologia de LPS. (A) Arranjo perivascular de adipócitos malignos (B). Observe o lipoblastos nucleado com citoplasma preenchido com grandes vacúolos (Albanese, 2017). Aumento x400.

Alguns marcadores, como colorações lipídicas (Oil red O e Sudan black) e imunohistoquímica para vimentina e S100, são utilizados. Todos esses marcadores produzem resultados positivos, independentemente do subtipo de LPS e das espécies em que foram utilizados (Steinberg e Keating, 2020; Doria-Torra *et al.*, 2015; Masserdotti *et al.* 2006).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para atingir o objetivo proposto foram necessárias duas fases distintas. A primeira fase compreendeu um estudo retrospectivo de casos citológicos processados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HVUFMG) do período de julho de 2014 a junho de 2020. A segunda fase consistiu na reavaliação citológica de cada citologia selecionada na fase 1 do trabalho.

3.1. Seleção das amostras citológicas

Foram levantadas todas as amostras citológicas processadas pelo Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM no período de julho de 2014 a junho de 2020. A partir deste levantamento, foram selecionadas as amostras citológicas de lesões cutâneas e subcutâneas caninas que apresentaram diagnóstico histológico de fibroma, fibrossarcoma, hemangioma, hemangiossarcoma, tumor de parede vascular, tumor da bainha de nervo periférico, mixoma, mixossarcoma, lipossarcoma. Os casos citológicos sem o resultado do exame histológico correspondente foram excluídos.

Ao todo, foram selecionadas 55 amostras citológicas de 52 cães, sendo cinco casos de fibroma (cinco animais), nove de fibrossarcoma (nove animais), 13 casos de hemangioma (11 animais), 16 de hemangiossarcoma (15 animais), quatro de tumor de parede vascular (três animais), três casos de tumor da bainha de nervo periférico (três animais), dois casos de mixossarcoma (dois animais) e três casos de lipossarcoma (três animais).

3.2. Reavaliação citológica

Todas as amostras de citologia selecionadas foram coletadas pela rotina do HV-UFGM por meio de punção por agulha fina (PAF) ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e coradas com corante rápido (Romanowsky). As amostras foram reavaliadas utilizando o microscópio biológico binocular marca Nikon ® Eclipse E-200 em aumentos variados, seguindo os seguintes critérios:

3.2.1. Fundo de lâmina: avaliação da proporção hemácias:leucócitos (H:L). Utilizou-se como critério a proporção de H:L do sangue periférico normal, que utilizando os valores médios de referência de Jain (1993), resultam na proporção aproximada de 520:1 (7.000.000 hemácias/ μ L / 13.500 leucócitos/ μ L). Considerando que os animais anêmicos e com

leucocitose do sangue periférico podem apresentar diminuição da relação H:L, foi utilizada como critério a relação $H:L < 80:1$ como critério para processo inflamatório (Figura 26). Além da relação H:L, foram incluídos na avaliação de fundo de lâmina, a presença ou ausência de material de fundo amorfo ou granular de coloração basofílica ou eosinofílica, de vacúolos de gordura e de vasos sanguíneos.

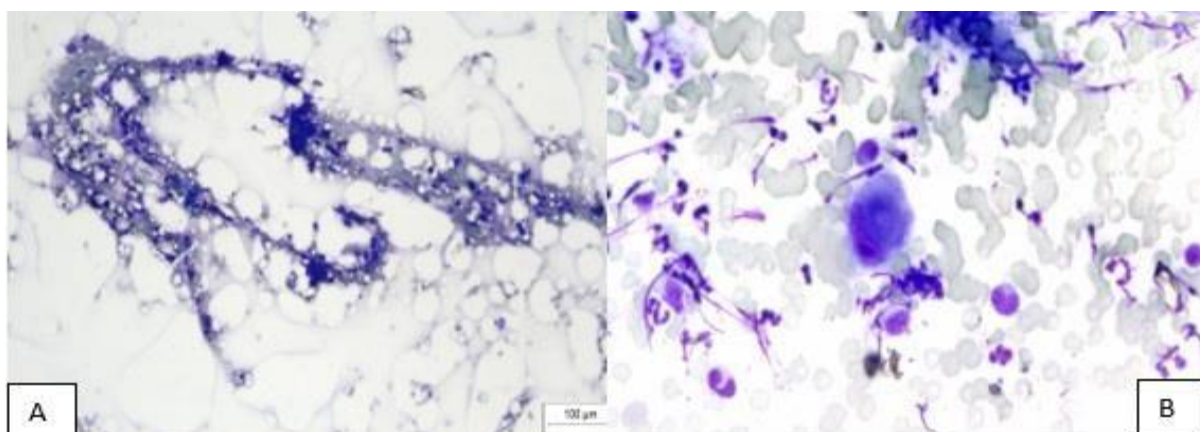


Figura 26: Fundo de lâmina: (A) Citologia de lipossarcoma canino, fundo de lâmina lipídico com vacúolos de gordura. (B) Citologia de hemangiossarcoma canino. Fundo de lâmina com relação H:L diminuída (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG).

3.2.2. Contaminação de sangue: avaliação da concentração de hemácias presente na amostra, essa avaliação foi graduada como ausente, discreta (até 10 hemácias/campo em média), moderada (10 a 40 hemácias/campo em média) ou intensa (acima de 40 ou incontáveis hemácias/campo em média) (Figura 27).

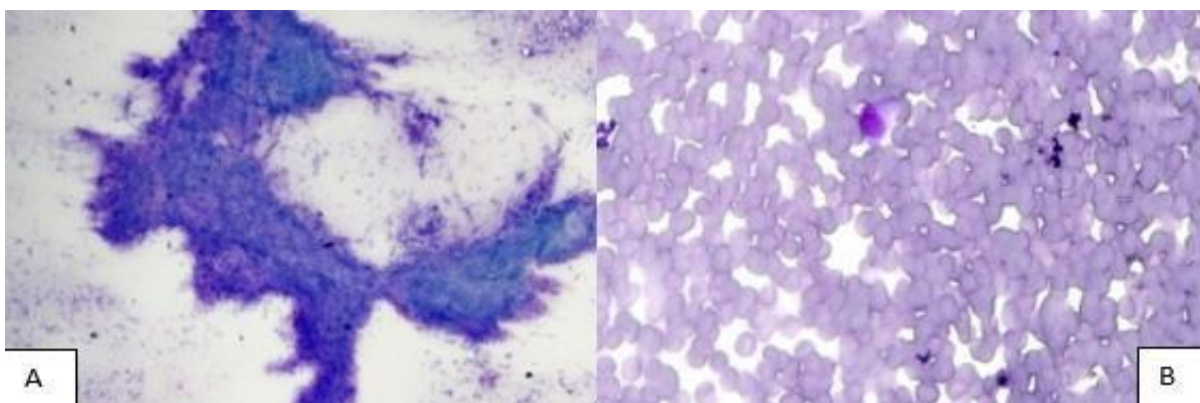


Figura 27: Contaminação por sangue: (A) Citologia de fibrossarcoma canino. Presença de concentração discreta de hemácias. (B) Citologia de hemangioma. Presença de concentração intensa de hemácias (Corante rápido. Aumentos de 40x (A) e de 400x (B). Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG).

3.2.3. Neutrófilos hipersegmentados: avaliação de ausência ou presença de concentração discreta (20 a 40%), moderada (40 a 70%) ou intensa (> 70%) de neutrófilos com característica de hipersegmentação nuclear (5 ou mais lóbulos).

3.2.4. Macrófagos: avaliação de ausência, presença de raros macrófagos (1 ou 2 em toda lâmina) ou concentração discreta (mais de dois campos com presença do tipo celular, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com presença) ou intensa (todos os campos com presença) de macrófagos.

3.2.5. Plaquetas: avaliação da ausência ou presença de concentração discreta (<1 plaqueta por campo), moderada (1 a 10 por campo) ou intensa de plaquetas (>10 por campo e/ou vários agregados).

3.2.6. Vasos sanguíneos: avaliação da ausência, presença de raros (1 a 2 vasos em toda a lâmina) ou concentração discreta (3 a 5 em toda lâmina), moderada (aglomerados com até dois vasos) ou intensa (vários aglomerados com mais de 2 vasos) de vasos sanguíneos.

3.2.7. Celularidade e agrupamento celular: avaliação de ausência de celularidade ou presença de raras (1 a 10 células por toda a lâmina) ou concentração discreta (maioria dos campos com pelo menos 1 célula), moderada (até 15 células por campo) e intensa (inúmeras células por campo) (Figura 28); além da avaliação da apresentação dessas células em isoladas e agregadas ou ambas.

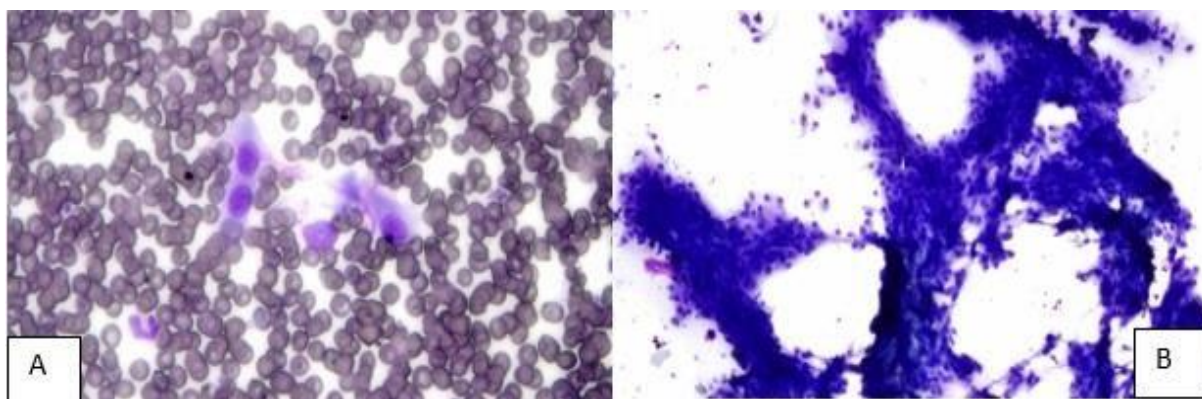


Figura 28: Celularidade: (A) Citologia de fibrossarcoma canino. Celuridade discreta. (B) Citologia de tumor de parede perivascular canino. Celularidade intensa (Corante rápido. Aumentos de 400x (A) e de 100x (B). Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).

3.2.8. Coesão celular: avaliação da presença de células em agregados, foi avaliada a concentração em rara (1 a 2 agregados em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com células agregadas) e intensa

(todos os campos e/ou grandes agregados) e a intensidade dessa coesão em discreta (grupos fracamente coesos, moderada e intensa (grupos intensamente coesos) (Figura 29).

3.2.9. Picnose: avaliação da ausência ou presença rara (1 a 2 em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com) ou intensa (todos os campos em média) de células com núcleo picnótico.

3.2.10. Rubricitose: avaliação da ausência ou presença rara (1 a 2 em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com) ou intensa (todos os campos em média) de células eritróides nucleadas.

3.2.11. Aparência celular: avaliação da aparência das células, classificadas em fusiformes, fusiformes a ovaladas e ovaladas (Figura 29)

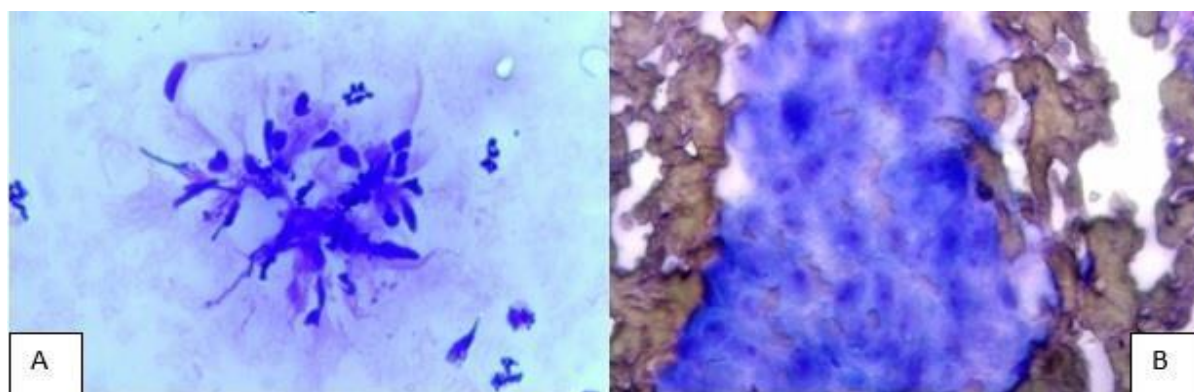


Figura 29: Coesão e aparência celular: (A) Citologia de fibroma canino. Grupo fracamente coeso composto por células fusiformes. (B) Citologia de fibrossarcoma canino. Grupo intensamente coeso composto por células ovaladas (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG).

3.2.12. Formato nuclear: avaliação do formato do núcleo, classificados em redondo, ovalado ou outro.

3.2.13. Padrão de cromatina: avaliação do padrão de cromatina nuclear, classificada em homogênea, discretamente grosseira e grosseira.

3.2.14. Binucleação: avaliação como presentes ou ausentes.

3.2.15. Mutinucleação: avaliação como presentes ou ausentes.

3.2.16. Anisocitose: avaliação da diferença de tamanho entre as células observadas na mesma amostra, classificada em discreta (10% a 20% das células com variação de tamanho), moderada (20 a 60%) e intensa (>60%) (Figura 30).

3.2.17. Anisocariose: avaliação da diferença de tamanho entre os núcleos das células observadas da mesma amostra, classificada em discreta (10% a 20% das células com variação), moderada (20 a 60%) e intensa (>60%) (Figura 30).

3.2.18. Cariomegalia: avaliação da ausência ou presença rara (1 a 2 em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com) ou intensa (todos os campos em média) de núcleos com tamanho maior ou igual a duas vezes o tamanho médio dos núcleos das células da amostra.

3.2.19. Pleomorfismo: avaliação da alteração de formato das células presentes na amostra, graduado em discreta (10% a 20% das células com formato diferente entre si), moderada (20 a 60%) e intensa (>60%) (Figura 30).

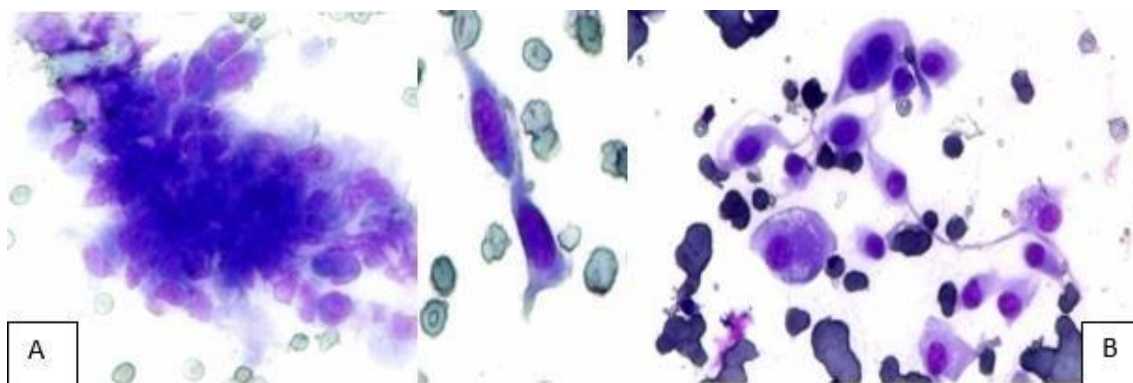


Figura 30: Anisocitose, anisocariose e pleomorfismo: (A) Citologia de fibroma canino. Anisocitose, anisocariose e pleomorfismo discreto. (B) Citologia de hemangiossarcoma canino. Anisocitose e pleomorfismo intenso e anisocariose moderada (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG).

3.2.20. Relação núcleo: citoplasma: avaliação da relação núcleo: citoplasma das células da amostra, graduada em alta (núcleo e citoplasma com pouca diferença de tamanho, citoplasma pouco visível), moderada (citoplasma maior que o núcleo) e baixa (núcleo em tamanho muito inferior ao citoplasma, esse último é muito visível).

3.2.21. Nucléolos: avaliação da ausência ou presença de nucléolos visíveis, classificados em únicos e múltiplos, pequenos e grandes.

3.2.22. Cor de citoplasma: avaliação da coloração basofílica do citoplasma, classificada em discreta, moderada e intensa.

3.2.23. Vacuolização citoplasmática: avaliação da ausência ou presença rara (1 ou 2 células com vacúolos em toda lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria),

moderada (maioria dos campos com presença) ou intensa (todos os campos com presença) de células com vacúolos claros no citoplasma.

3.2.24. Eritrofagocitose: avaliação da ausência ou presença de eritrofagocitose, essa avaliação foi realizada observando o tipo celular responsável pela fagocitose (célula neoplásica ou macrófago) e o material fagocitado (hemácia ou hemossiderina).

3.2.25. Índice mitótico: avaliação da ausência ou presença rara (1 ou 2 figuras em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com presença) ou intensa (todos os campos em média com presença) de núcleo em mitose.

3.2.26. Anel de sinete: avaliação da ausência ou presença rara (1 ou 2 figuras em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com presença) ou intensa (todos os campos em média com presença) de células apresentando uma única macrovesícula intracitoplasmática (Figura 31 A).

3.2.27. Figuras angioformativas: avaliação da ausência ou presença de estruturas formadas por um grupo de células neoplásicas com uma ou mais hemácias entre essas células, hemácias essas de coloração e aspecto diferente das observadas no fundo de lâmina. A graduação foi feita em rara (1 ou 2 figuras em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com presença) ou intensa (todos os campos em média com presença) (Figura 32).

3.2.28. Matriz: avaliação da ausência ou presença de matriz eosinofílica intercelular em concentração rara (1 ou 2 manchas em toda a lâmina), discreta (mais de dois campos com, porém não a maioria), moderada (maioria dos campos com presença) ou intensa (todos os campos em média com presença) (Figura 31 B).

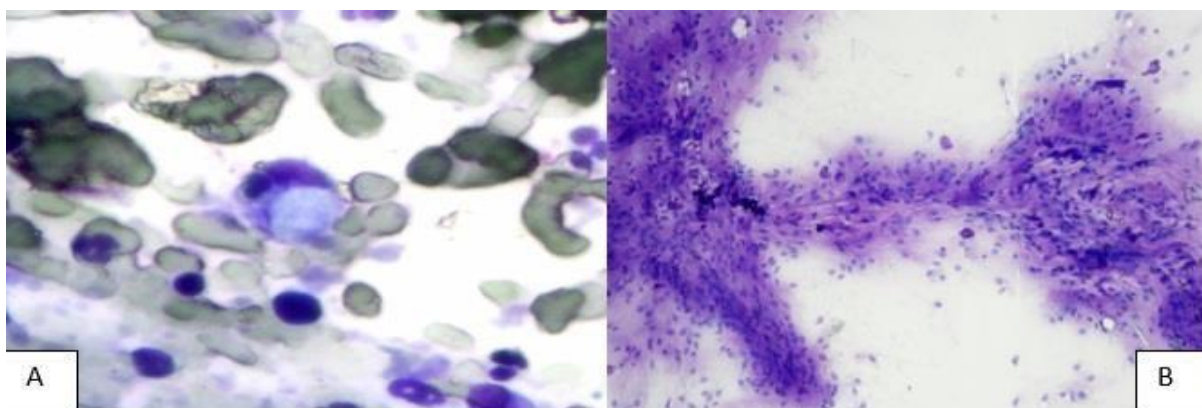


Figura 31: (A) Célula com macrovesícula grande intercelular, compatível com anel de sinete. (B) Anisocitose e pleorfismo intenso e anisocariose moderada (Corante rápido. Aumentos de 400x (a) e 40x (B). Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG).

3.2.29. Célula coroa: avaliação da ausência ou presença rara, discreta, moderada ou intensa de células multinucleadas, com núcleos dispostos na periferia, foram excluídos dessa categoria células com multinucleações desordenadas (Figura 33 A).

3.2.30. Célula “cabeça de inseto”: avaliação da ausência ou presença rara, discreta, moderada ou intensa de células binucleadas com núcleos pareados em um arranjo excêntrico, foram excluídos dessa categoria células com binucleações desordenadas ou sem o pareamento evidente (Figura 33B).

3.2.31. Células lipídicas: avaliação da ausência ou presença rara, discreta, moderada ou intensa de células com vacúolos intracitoplasmáticos redondos de tamanhos variáveis (Figura 33 C).

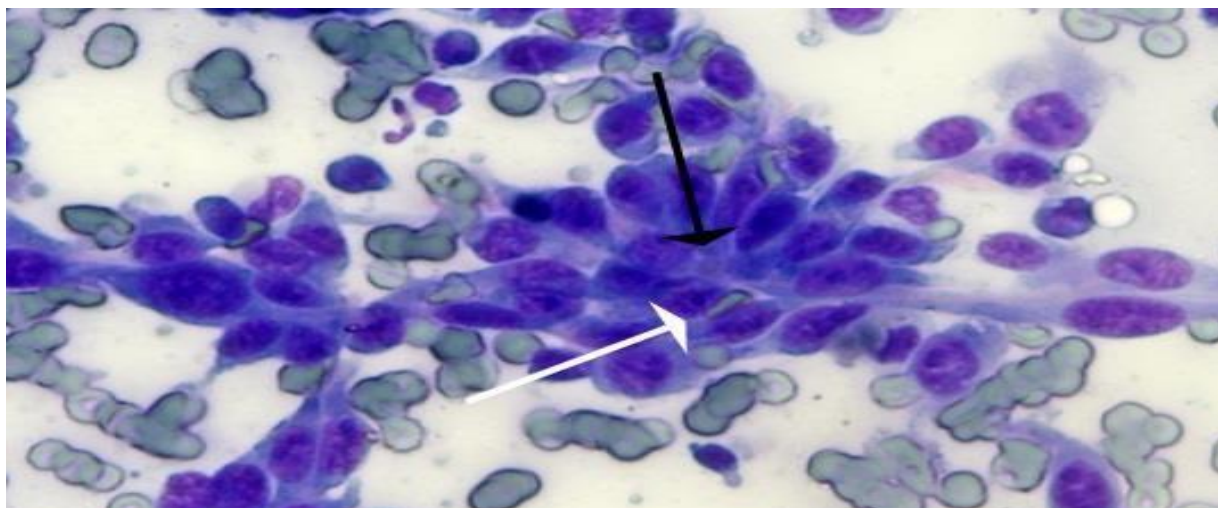


Figura 33: Figura angioformativa (seta preta) e hemácia intercelular não considerada figura angioformativa (seta branca). Citologia de hemangiossarcoma canino (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).

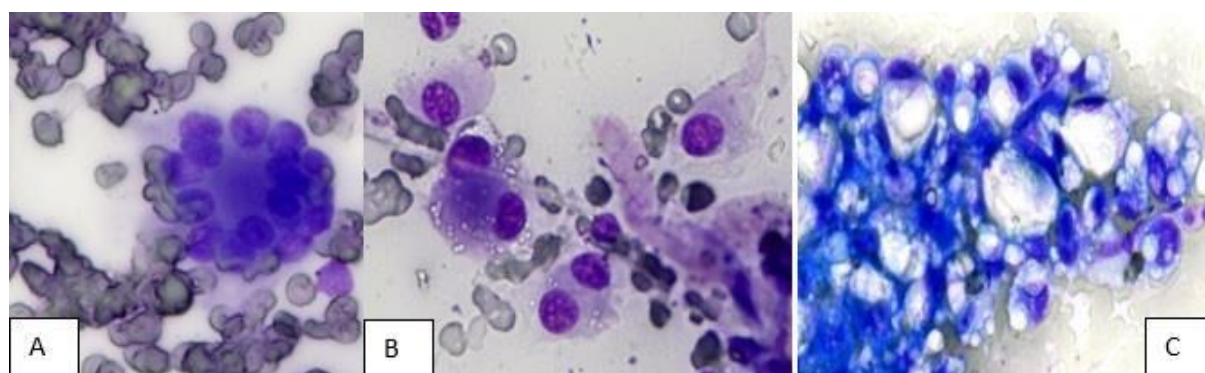


Figura 32: (A): célula coroa. Citologia de tumor de parede perivascular canino (B) Célula cabeça de inseto. Citologia de tumor de parede perivascular canino (C) Células lipídicas. Citologia de tumor de lipossarcoma (Corante rápido. Aumento de 400x. Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFGM).

3.3. Grupos

Para análise estatística, os resultados do presente trabalho foram agrupados de duas formas:

-Análise em 6 grupos: (1) fibroma (5 casos), (2) fibrossarcoma/mixossarcoma (11 casos), (3) hemangioma (13 casos), (4) hemangiossarcoma (16 casos), (5) TPP/TBNP (6 casos) e (6) lipossarcoma (2 casos).

-Análise em 3 grupos: (1) benignos (fibroma e hemangioma, 18 casos), (2) sarcoma de tecidos moles (fibrossarcoma/mixossarcoma, TPP/TBNP e lipossarcoma, 21 casos), e (3) hemangiossarcoma (16 casos).

Análise estatística:

As comparações entre os grupos foram realizadas no software GraphPadPrism v.6.02, pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis "ad-hoc" Dunns, com índice de significância de 5%.

4. RESULTADOS

A idade dos animais variou de 1 ano a 15 anos, sendo a idade mínima observada nos casos benignos de 1 ano (1 ano no fibroma e 4 anos no hemagioma) e nos casos malignos de 1,6 anos (1,6 anos no fibrossarcoma/mixossarcoma; 3 anos no hemagiossarcoma; 2,3 anos no TPP/TBNP e 6 anos no lipossarcoma). Estes valores resultaram em uma média de idade geral de 10,6 anos, sendo de 6,4 anos nos casos benignos e 10,2 anos nos casos malignos. Nas neoplasias individualizadas, as médias de idade dos cães foram de 4,6 anos no fibroma; 8,4 anos no hemagioma; 10,4 anos no fibrossarcoma/mixossarcoma (FSA/MXS); 8,9 anos no hemangiossarcoma (HSA); 10,0 anos no TPP/TBNP e 9,3 anos no lipossarcoma (LPS).

No total de casos, as fêmeas (58,8%, 30/51) foram mais acometidas do que os machos (41,2%, 21/51), com as primeiras representando 62,5% (10/16), 55,0% (11/20) e 60,0% (9/15) dos casos de neoplasias benignas, STM e HSA, respectivamente. Nos STMs, apenas o FSA/MXS apresentou predomínio de machos (66,6%; 7/11), enquanto nos demais casos houve predomínio de fêmeas, sendo de 83,3% (5/6) no TPP/TBNP e de 66,6% (2/3) no LPS. Em um caso a idade do animal não foi informada.

Quanto às raças acometidas, houve predomínio de cães sem raça definida (31%, 16/51), seguidos por Schnauzer (7,8%, 4/51) e Labrador (5,9%, 3/51). Quanto ao porte dos animais, o FSA/MXS e o TPP/TBNP acometeram principalmente animais de pequeno porte, representados 63,6% (7/11) e 83,3% (5/6) dos casos, respectivamente; enquanto no hemangioma e HSA os animais de porte médio a grande representaram 45,4% (5/11) e 40,0% (6/15) dos casos, respectivamente.

Na tabelas 1 e 2 estão representados os tamanhos das lesões e os resultados das avaliações citológicas, que foram inicialmente descritos pelo fundo de lâmina e células inflamatórias (neutrófilos hipersegmentados, macrófagos, plaquetas, rubrícitos/metarrubricito e vasos sanguíneos), seguidos pelas características das células neoplásicas (celularidade, agrupamento celular, coesividade celular, forma celular, anisocitose, anisocariose, nucléolos múltiplos, binucleação, multinucleação, padrão de cromatina nuclear, células cabeças de inseto/células coroa, figuras de mitose, figuras de apoptose, coloração citoplasmática e vacuolização citoplasmática) e por outros achados intra e extracelulares (figuras de eritrofagocitose, matriz extracelular e figuras angioformativas). A tabela 1 descreve os 55 casos neoplásicos, que foram subdivididos em três grupos: neoplasias benignas (fibroma e hemangioma), sarcoma de tecidos moles (fibrossarcoma, mixossarcoma, TPP, TBNP e LPS) e hemagiossarcoma. Na tabela 2, os mesmos 55 casos foram subdivididos em seis grupos: fibroma, hemangioma, FSA/MXS, TPP/TBNP, LPS e hemagiossarcoma.

Na subdivisão em três grupos, lesões maiores que 5 cm foram observadas em 16,7%; 38,9% e 61,5% dos casos de neoplasias benignas, STM e HSA, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, o fibroma, hemangioma e FSA/MXS foram predominantemente compostos por lesões menores que 5 cm (66,7; 88,9 e 88,9%, respectivamente), enquanto o TPP/TBNP, LPS e HSA apresentaram predomínio de lesões maiores que 5 cm (57,1; 100 e 61,5%, respectivamente), sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Na avaliação citológica, o fundo de lâmina das amostras foi composto principalmente por células sanguíneas, exceto nos LPSs, onde os três casos apresentaram o fundo de lâmina composto principalmente por vacúolos de gordura. Em todos os casos com alta concentração de células sanguíneas, a relação hemácias:leucócitos foi compatível com contaminação sanguínea, exceto em 30,8% (4/13) dos casos de hemangioma e 31,3% (5/16) dos casos de

hemangiossarcoma, em que a proporção de leucócitos foi superior à normalmente observada no sangue periférico.

A presença de quantidade moderada ou intensa de neutrófilos hipersegmentados foi significativamente maior nas amostras de neoplasias benignas (50,0%) em comparação às de STM (14,3%), com o HSA apresentando esta característica em 31,2% das amostras (tabela 1). Já na subdivisão em seis grupos, embora não tenha sido observada diferença significativa, o hemangioma, fibroma e HSA apresentaram predomínio de amostras com concentração moderada ou intensa de neutrófilos hipersegmentados (60,0; 100 e 81,2%, respectivamente), enquanto no FSA/MXS, TPP/TBNP e LPS, o predomínio foi de ausência à concentração discreta deste tipo celular (55,6; 71,5 e 100%) (tabela 2).

A presença de quantidade moderada a intensa de macrófagos variou de 0,0% (hemangiossarcoma) a 16,6% (neoplasias benignas), sem diferença significativa entre os três grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, esta concentração de macrófagos só foi observada nas amostras de hemangioma (23,1%) e FSA/MXS (9,1%), sem diferença estatística entre os grupos (tabela 2).

Tabela 1: Porcentagens de cães portadores de neoplasias mesenquimais cutâneas e subcutâneas dos grupos de neoplasias benignas (hemangioma/fibroma), sarcoma de tecidos moles (STM) e hemangiossarcoma (HSA) que apresentaram lesões ≥ 5 cm e alterações nas variáveis das amostras citológicas.

Varivável	NEOPLASIA		
	BENIGNA	STM	HSA
LESÃO \geq 5 cm	16,7% (2/12) (a)	38,9% (7/18) (a)	61,5% (8/13) (a)
NEUTRÓFILOS HIPERSEGMENTADOS, [] \geq MODERADA	50% (9/18) (b)	14,3% (3/21) (a)	31,2% (5/16) (a,b)
MACRÓFAGOS, [] \geq MODERADA	16,6% (3/18) (a)	4,7% (1/21) (a)	0% (0/16) (a)
PLAQUETAS, [] \geq MODERADA	50% (9/18) (a)	19,0% (4/21) (a)	31,2% (5/16) (a)
RUBRICITOSE	22,2% (4/18) (a)	0% (0/21) (a)	0% (0/16) (a)
VASOS SANGUÍNEOS, [] \geq MODERADA	5,5% (1/18) (a)	42,8% (9/21) (a)	42,8% (9/21) (a)
CELULARIDADE, [] \geq MODERADA	16,6% (3/18) (a)	79,2% (16/21) (b)	50% (8/16) (a,b)
AGRUPAMENTO, [] \geq MODERADA	33,3% (6/18) (a)	85,7% (18/21) (a)	56,2% (9/16) (a)
COESIVIDADE, [] \geq MODERADA	11,1% (2/18) (a)	61,9% (13/21) (b)	6,2% (1/16) (a)
FORMATO CELULAR PREDOMINATEMENTE OVALADO	50% (9/18) (a)	80,9% (17/21) (a)	87,5% (14/16) (a)
ANISOCITOSE, [] \geq MODERADA	11,1% (2/18) (a)	52,4% (11/21) (b)	56,2% (9/16) (b)
ANISOCARIOSE, [] \geq MODERADA	11,1% (2/18) (a)	52,4% (11/21) (b)	62,5% (10/16) (b)
PLEOMORFISMO, [] \geq MODERADA	5,5% (1/18) (a)	47,6% (10/21) (b)	62,5% (10/16) (b)
NUCLÉOLOS MÚLTIPLOS	5,5% (1/18) (a)	14,3% (3/21) (a,b)	62,5% (10/16) (b)
BINUCLEAÇÃO, [] \geq DISCRETA	0% (0/18) (a)	47,6% (10/21) (b)	43,7% (7/16) (b)
MULTINUCLEAÇÃO	0% (0/18) (a)	33,3% (7/21) (a,b)	43,7% (7/16) (b)
PADRÃO DE CROMATINA GROSSEIRO	5,5% (1/18) (a)	38,1% (8/21) (a)	37,5% (6/16) (a)
CÉLULA COROA E CABEÇA DE INSETO	0% (0/18) (a)	33,3% (7/21) (b)	0% (0/16) (a)
FIGURAS DE MITOSE	0% (0/18) (a)	9,5 (2/21) (a,b)	37,5% (6/16) (b)
PICNOSE	0% (0/18) (a)	0% (0/21) (a)	18,7% (3/16) (a)
COR CITOPLASMA, [] \geq MODERADA	11,1% (2/18) (a)	14,3% (3/21) (a,b)	43,7% (7/16) (b)
VACÚOLOS CITOPLASMA	5,5% (1/18) (a)	52,4% (11/21) (b)	56,2% (9/16) (b)
ERITROFAGOCITOSE	50% (9/18) (a)	38,1% (8/21) (a)	50% (8/16) (a)
MATRIZ, [] \geq MODERADA	22,2% (4/18) (a)	28,6% (6/21) (a)	6,2% (1/16) (a)
FIGURAS ANGIOFORMATIVAS	11,1% (2/18) (a)	0% (0/21) (a)	25% (4/16) (a)
CÉLULAS LIPÍDICAS	0% (0/18) (a)	14,3% (3/21) (a)	0% (0/16) (a)

Tabela 1: Porcentagens de cães portadores de neoplasias mesenquimais cutâneas e subcutâneas dos grupos de fibroma, hemangioma, firossarcoma/mixossarcoma (FSA/MXS), tumor de parede perivascular/tumor de bainha de nervo periférico (TBNP), lipossarcoma (LPS) e hemangiossarcoma (HSA) que apresentaram lesões ≥ 5 cm e alterações nas amostras citológicas.

	FIBROMA	HEMANGIOMA	FSA/MXS	TPP/TBNP	LPS	HSA
TAMANHO TUMOR ≥ 5 cm	33,3% (1/3) (a)	11,1% (1/9) (a)	11,1% (1/9) (a)	57,1% (4/7) (a)	100% (2/2) (a)	61,5% (8/13) (a)
NEUTRÓFILOS HIPERSEGMENTADOS, [] \geq MODERADA	60% (3/5) (a)	100% (13/13) (a)	45,4% (5/11) (a)	28,5% (2/7) (a)	0% (0/3) (a)	81,2% (13/16) (a)
MACRÓFAGOS, [] \geq MODERADA	0% (0/5) (a)	23,1% (3/13) (a)	9,1% (1/11) (a)	0% (0/7) (a)	0% (0/3) (a)	0% (0/16) (a)
PLAQUETAS, [] \geq MODERADA	0% (0/5) (a)	69,2% (9/13) (b)	18,2% (2/11) (a,b)	28,5% (2/7) (a,b)	0% (0/3) (a,b)	31,2% (5/16) (a,b)
RUBRICITOSE	0% (0/5) (a,b)	30,7% (4/13) (b)	0% (0/11) (a,b)	0% (0/7) (a,b)	0% (0/3) (a,b)	0% (0/16) (a)
VASOS SANGÜÍNEOS, [] \geq MODERADA	0% (0/5) (a)	7,7% (1/13) (a)	45,4% (5/11) (a)	42,8% (3/7) (a)	33,3% (1/3) (a)	31,2% (5/16) (a)
CELULARIDADE, [] \geq MODERADA	20% (1/5) (a,b)	15,4% (2/13) (a)	81,8% (9/11) (b)	57,1% (4/7) (a,b)	100% (3/3) (a,b)	50% (8/16) (a)
AGRUPAMENTO, [] \geq MODERADA	40% (2/5) (a)	30,7% (4/13) (a)	81,8% (9/11) (a)	85,7% (6/7) (a)	100% (3/3) (a)	56,2% (9/16) (a)
COESIVIDADE \geq MODERADA	20% (1/5) (a,b)	7,7% (1/13) (a)	63,6% (7/11) (b)	57,1% (4/7) (a,b)	66,6% (2/3) (a,b)	6,2% (1/16) (a,b)
FORMATO CELULAR PREDOMINANTEMENTE OVALADO	0% (0/5) (a)	69,2% (9/13) (a,b)	63,6% (7/11) (a,b)	100% (7/7) b)	100% (3/3) (b)	87,5% (14/16) (b)
ANISOCITOE \geq MODERADA	0% (0/5) (a)	15,4% (2/13) (a)	36,3% (4/11) (a)	71,4% (5/7) (a)	66,6% (2/3) (a)	56,2% (9/16) (a)
ANISOCARIOSE \geq MODERADA	0% (0/5) (a)	15,4% (2/13) (a)	36,3% (4/11) (a)	71,4% (5/7) (a)	66,6% (2/3) (a)	62,5% (10/16) (a)
PLEOMORFISMO \geq MODERADA	20% (1/5) (a,b)	7,7% (1/13) (a)	27,3% (3/11) (a,b)	71,4% (5/7) (a,b)	66,6% (2/3) (a,b)	62,5% (10/16) (b)
NUCLÉOLOS MÚLTIPLOS	20% (1/5) (a)	0% (0/13) (a)	9,1% (1/11) (a)	0% (0/7) (a)	66,6% (2/3) (a)	62,5% (10/16) (a)
BINUCLEAÇÃO [] \geq DISCRETA	20% (1/5) (a)	23,1% (3/13) (a)	36,3% (4/11) (a)	100% (7/7) (b)	66,6% (2/3) (a,b)	68,7% (11/16) (a,b)
MULTINUCLEAÇÃO	0% (0/5) (a)	0% (0/13) (a)	0% (0/11) (a)	100% (7/7) (b)	0% (0/3) (a)	43,7% (7/16) (a,b)
PADRÃO DE CROMATINA GROSSEIRO	0% (0/5) (a)	7,7% (1/13) (a)	27,3% (3/11) (a)	28,6% (2/7) (a)	100% (3/3) (a)	37,5% (6/16) (a)
CÉLULA COROA E CABEÇA DE INSETO	0% (0/5) (a)	0% (0/13) (a)	0% (0/11) (a)	100% (7/7) (b)	0% (0/3) (a)	0% (0/16) (a)

FIGURAS DE MITOSE	0% (0/5) (a,b)	0% (0/13) (a,b)	18,2% (2/11) (a,b)	0% (0/7) (a)	0% (0/3) (a,b)	37,5% (6/16) (b)
APOPTOSE	0% (0/5) (a)	0% (0/13) (a)	0% (0/11) (a)	0% (0/7) (a)	0% (0/3) (a)	18,7% (3/16) (a)
COR CITOPLASMA ≥ MODERADA	0% (0/5) (a)	15,4% (2/13) (a)	0% (0/11) (a)	42,8% (3/7) (a)	0% (0/3) (a)	43,7% (7/16) (a)
VACÚOLOS CITOPLASMÁTICOS	0% (0/5) (a)	7,7% (1/13) (a)	18,2% (2/11) (a,c)	85,7% (6/7) (b,c)	100% (3/3) (b)	56,2% (9/16) (a,b,c)
ERITROFAGOCITOSE	0% (0/5) (a)	69,2% (9/13) (a)	45,4% (5/11) (a)	28,6% (2/7) (a)	33,3% (1/3) (a)	50% (8/16) (a)
MATRIZ, [] ≥ MODERADA	0% (0/5) (a)	30,7% (4/13) (a)	54,5% (6/11) (a)	0% (0/7) (a)	0% (0/3) (a)	6,2% (1/16) (a)
FIGURAS ANGIOFORMATIVAS	0% (0/5) (a)	15,4% (2/13) (a)	0% (0/11) (a)	0% (0/7) (a)	0% (0/3) (a)	25% (4/16) (a)
CÉLULAS LIPÍDICAS	0% (0/5) (a)	0% (0/13) (a)	0% (0/11) (a)	0% (0/7) (a)	100% (3/3) (a)	0% (0/16) (a)

Na subdivisão em três grupos, a presença de quantidade moderada ou intensa de plaquetas variou entre 19,0% (STM) e 50,0% (neoplasias benignas), sem diferença significativa entre os grupos (tabela 1). Já na subdivisão em seis grupos, a presença de concentração moderada ou intensa de plaquetas foi significativamente maior no hemangioma (69,2%) em comparação ao fibroma (0,0%), com o FSA/MXS, TPP/TBNP, LPS e hemangiossarcoma apresentando esta característica em 18,2; 28,5; 0,0 e 31,2% das amostras, respectivamente (tabela 2).

Na subdivisão em três grupos, a presença de células eritróides nucleadas (rubricitose) foi observada apenas nas neoplasias benignas (22,2%), sem diferença significativa entre os grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a rubricitose só ocorreu no hemangioma (30,7%), que diferiu significativamente das amostras de HSA (0,0%) (tabela 2).

A presença de concentração moderada de feixes de vasos sanguíneos foi observada em 5,5% das amostras de neoplasias benignas e em 42,8% dos casos de STM e de HSA, sem diferença significativa entre os três grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, este achado foi observado em 0,0 e 7,7% das amostras de fibroma e hemangioma, respectivamente, e em mais de 30% dos casos dos grupos de sarcomas, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Em relação à celularidade, as amostras de STM apresentaram maior ocorrência de celularidade moderada a intensa (79,2%) do que as amostras benignas (16,6%), com as amostras de HSA apresentando esta característica em 50,0% dos casos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a celularidade moderada a intensa foi observada em 81,8% das amostras de fibrossarcoma, o que resultou em diferença significativa em relação aos casos de hemangioma, onde 15,4% apresentaram esta característica (tabela 2). O fibroma, TPP/TBNP e LPS, que apresentaram 20,0; 57,1 e 100% das amostras com este achado, respectivamente, não diferiram significativamente em relação aos demais grupos.

Quanto ao agrupamento celular, a presença de concentração moderada ou intensa de células agrupadas variou de 33,3% (neoplasias benignas) a 85,7% (STM), sem diferença significativa entre os três grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, o fibroma e o hemangioma apresentaram menos de 50% das células agrupadas (40,0 e 37,7%, respectivamente), enquanto o HSA resultou em 56,6% e o FSA/MXS, TPP/TBNP e LPS apresentaram mais de 80% das amostras com esta característica (81,8; 85,7 e 100%, respectivamente), sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Na avaliação da “coesividade celular”, a presença de coesividade celular moderada a intensa foi significativamente maior nas amostras de STM (61,9%) em comparação aos tumores benignos (11,1%) e HSA (6,2%) (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, embora a coesividade celular moderada a intensa tenha sido observada em 57,1% das amostras de TPP/TBNP; 66,6% das amostras de LPS e 63,6% das amostras de FSA/MXS; apenas este último grupo diferiu significativamente dos grupos de hemangioma e HSA, que apresentaram este achado em 7,7 e 6,2% das amostras, respectivamente (tabela 2).

O formato celular predominantemente ovalado a fusiforme ou ovalado foi observado em 50,0% das amostras benignas e em mais de 80% das amostras malignas (80,9 e 87,5%), não havendo diferença significativa entre os três grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, este achado foi significativamente mais observado no TPP/TBNP (100%), LPS (100%) e HSA (87,5%) em comparação ao fibroma (0,0%). O hemangioma e o FSA/MXS resultaram em 69,2 e 62,3%, respectivamente (tabela 2). Em todas as amostras os núcleos se apresentaram com formato arredondado a ovalado.

A presença de anisocitose moderada ou intensa foi significativamente menor nas amostras benignas (11,1%) em comparação às amostras de STM (52,4%) e de HSA (56,2%) (tabela 1).

Na subdivisão em seis grupos, a presença de anisocitose moderada ou intensa foi observada em 0,0; 15,4 e 36,3% das amostras de fibroma, hemangioma e FSA/MXS, respectivamente, que não resultaram em diferença significativa em relação às de TPP/TBNP, LPS e HSA (71,4, 66,6 e 56,2%, respectivamente) (tabela 2). Na variável anisocariose, os resultados foram semelhantes aos observados na anisocitose (tabelas 1 e 2).

O padrão de cromatina grosseiro foi observado em 5,5% das amostras de neoplasias benignas e em 38,1 e 37,5% das amostras de STM e HSA, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, o padrão de cromatina grosseiro não foi observado no fibroma (0,0%) e foi observado em todas as amostras de LPS (100%), sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Quanto à presença de nucléolos múltiplos, as amostras de HSA (62,5%) apresentaram maior ocorrência deste achado do que as de neoplasias benignas (5,5%), enquanto os casos de STM resultaram em 14,3% (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a presença de nucléolos múltiplos foi observada em mais de 60% dos casos de LPS e HSA (66,6 e 62,5%, respectivamente) e em menos de 10% dos casos de hemangioma, FSA/MXS e TPP/TBNP (0,0; 9,1 e 0,0%, respectivamente), sem diferença estatística entre os grupos. O fibroma resultou em 20,0% (tabela 2).

A presença de células binucleadas foi significativamente maior nas amostras de STM (47,6%) e HSA (43,7%) em comparação às de neoplasias benignas (0,0%) (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a presença de células binucleadas foi significativamente maior nas amostras de TPP/TBNP (100%) em comparação às de fibroma (20,0%), hemangioma (23,1%) e FSA/MXS (36,3%). As amostras de LPS e HSA resultaram em 66,6 e 68,7%, respectivamente (tabela 2).

Já a presença de células neoplásicas multinucleadas, foi significativamente maior nas amostras de HSA (43,7%) em comparação às de neoplasias benignas (0,0%), com as amostras de STM (33,3%) não diferindo em relação aos demais grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a presença de células neoplásicas multinucleadas foi

significativamente maior nas amostras de TPP/TBNP (100%) em comparação às dos demais grupos (0,0%), exceto às do HSA (43,7%) (tabela 2).

A presença de células binucleadas na forma de “cabeça de inseto” e de células multinucleadas na forma “células coroa” foi observada em todos os casos de TPP/TBNP (100%), que resultaram em diferença significativa aos demais grupos (0,0%) (tabela 2). Quando os casos de TPP/TBNP foram inseridos no grupo de STM (33,3%), a diferença significativa se manteve em relação aos outros dois grupos (0,0%) (tabela 1).

Quanto à presença de figuras de mitose, as amostras de HSA (37,5%) apresentaram maior ocorrência deste achado do que as de neoplasias benignas (0,0%), com as amostras de STM (9,5%) não diferindo em relação aos demais grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a presença de figuras de mitose nas amostras de HSA (37,5%) foi significativamente maior em relação às de TPP/TBNP (0,0%), com os demais grupos (fibroma, hemangioma, FSA/MXS e LPS, com 0,0, 0,0, 18,2 e 0,0%, respectivamente) não diferindo significativamente (tabela 2).

As figuras de apoptose só foram observadas no HSA (18,7%), sem diferença significativa com os demais grupos (0,0%) (tabelas 1 e 2).

Quanto às características de citoplasma, a coloração moderada ou intensamente basofílica foi significativamente mais presente no HSA (43,7%) do que nas amostras benignas (11,1%), com as amostras de STM apresentando 14,3% desta característica (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, a coloração citoplasmática moderada ou intensamente basofílica não foi observada nas amostras de fibroma, FSA/MXS e LPS (0,0%), mas foi observada em 15,4; 42,8 e 43,7% dos casos de hemangioma, TPP/TBNP e HSA, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Já a vacuolização citoplasmática, foi significativamente mais observada nos casos de STM (52,4%) e HSA (56,2%) em comparação às amostras benignas (5,5%) (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, o LPS (100%) apresentou uma maior ocorrência de vacuolização citoplasmática em comparação aos casos de fibroma (0,0%), hemangioma (7,7%) e FSA/MXS (18,2%), enquanto o TPP/TBNP (85,7%) e o hemagiossarcoma (56,2%) resultaram em maior ocorrência desta característica em comparação ao fibroma e hemangioma (tabela 2).

As figuras de eritrofagocitose foram observadas em metade das amostras benignas (50,0%) e de HSA (50,0%) e em 38,1% dos casos de STM, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, as figuras de eritrofagocitose não foram observadas nos fibromas (0,0%), enquanto este achado esteve presente em 69,2% das amostras de hemangioma e metade dos casos de hemagiossarcoma (50,0%). Nos demais casos, as figuras de eritrofagocitose foram observadas em 45,4% dos fibrossarcomas/mixossarcomas; 28,6% dos TPPs/TBNPs e 33,3% dos LPSs, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

A matriz extracelular em concentração moderada ou intensa foi observada em 6,2% das amostras de HSA e em 22,2 e 28,6% das amostras de neoplasias benignas e de STM, respectivamente, não havendo diferença significativa entre os grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, não foram observadas essa característica nas amostras de fibroma, TPP/TBNP e LPS (0,0%), enquanto no hemangioma, fibrossarcomas/mixossarcomas e hemagiossarcoma, este achado foi observado em 30,7; 54,5 e 6,2% dos casos, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Por fim, as figuras angioformativas não foram observadas no STM (0,0%), enquanto nas amostras benignas e HSA foram observadas em 11,1 e 25,0% dos casos, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 1). Na subdivisão em seis grupos, as figuras angioformativas só foram observadas nas amostras de hemangioma (15,4%) e HSA (25,0%), sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2).

Como achados adicionais, em um caso de mixossarcoma foi observado material granular eosinofílico em fundo de lâmina e hemácias em formações paralelas, conhecida como “enfileiramento”. Em um caso de TPP (33,3%, 1/3) foram observadas figura de redemoinho e em outro caso de TPP (33,3%, 1/3) foi observado que o citoplasma das células neoplásicas era pouco definido. Este último achado foi observado em todos os quatro casos de TBNP.

Na tabela 3, algumas variáveis foram associadas com o objetivo de destacar alguns achados que foram observados nas neoplasias benignas e malignas. Nestas últimas foram excluídos os casos de TPP, TBNP e LPS, com a justificativas destas neoplasias apresentarem achados específicos, como a presença de células “cabeça de inseto” e “células coroa” (TPP e TBNP) e de células lipídicas (LPS).

Tabela 3: Correlação entre diferentes achados citológicos e suas incidências nas neoplasias benignas e neoplasias malignas.

Variáveis: Celularidade (A), Células Fusiformes à Ovaladas (B), Coesividade (C), Binucleação (D), Nucléolos Múltiplos (E)

Neoplasias				
Resultado	Neoplasias			
	Benignas	FSA/MXS/HSA	FSA/MXS	HSA
A + B	0,0% (0/18)	55,6% (15/27)	63,6% (7/11)	50,0% (8/16)
A + C	5,6% (1/18)	29,6% (8/27)	63,6% (7/11)	6,3% (1/16)
A + B + C	0,0% (0/18)	22,2% (6/27)	45,5% (5/11)	6,3% (1/16)
B + D	0,0% (0/18)	37,0% (10/27)	27,3% (3/11)	43,8% (7/16)
B + E	0,0% (0/18)	37,0% (10/27)	0,0% (0/11)	62,5% (10/16)
D + E	0,0% (0/18)	25,9% (7/27)	0,0% (0/11)	43,8% (7/16)
0 Alterações	27,8% (5/18)	14,8% (4/27)	18,2% (2/11)	12,5% (2/16)
1 Alterações	61,1% (11/18)	14,8% (4/27)	0,0% (0/11)	25,0% (4/16)
2 Alterações	11,1% (2/18)	7,4% (2/27)	9,1 (1/11)	6,3% (1/16)
3 Alterações	0,0% (0/18)	37,0% (10/27)	54,5% (6/11)	18,8% (3/16)
4 Alterações	0,0% (0/18)	25,9% (7/27)	18,2% (2/11)	31,3% (5/16)
5 Alterações	0,0% (0/18)	3,7% (1/27)	0,0% (0/11)	6,3% (1/16)
≥3 Alterações	0,0% (0/18)	62,9% (17/27)	72,7% (8/11)	56,3% (9/16)

Resultaram em celularidade moderada ou intensa e células predominantemente fusiformes à ovaladas ou ovaladas; 0,0 e 55,5% das amostras benignas e de FSA/MXS/HSA, respectivamente (tabela 3). Quanto a esses achados, foi associado a presença de coesividade celular moderada ou intensa, essas três alterações associadas foram observadas em 0,0 e 22,2% das amostras benignas e de FSA/MXS/HSA, respectivamente, sendo esta condição aparentemente mais associada aos casos de FSA/MXS (45,5% dos FSAs/MXSs) do que de HSA (6,3% dos HSAs).

A associação das células predominantemente fusiformes à ovaladas ou ovaladas com a presença de binucleação foi observada em 0,0 e 37,0% das amostras benignas e de FSA/MXS/HSA, respectivamente (tabela 3). Os mesmos respectivos valores foram obtidos na associação das células predominantemente fusiformes à ovaladas ou ovaladas com a presença de nucléolos múltiplos. Entretanto, enquanto nos casos associados à binucleação, os casos positivos de FSA/MXS/HSA foram compostos por FSAs/MXSs e HSAs; os casos

de FSA/MXS/HSA associados à presença de nucléolos múltiplos foram compostos exclusivamente por HSAs.

Não foi observada nenhuma das cinco alterações citológicas da tabela 3 em 27,8 e 14,8% dos casos benignos e de FSA/MXS/HSA, respectivamente. Utilizando as incidências aproximadas das neoplasias caninas relatadas por Gross et al. (2005) (fibroma 2%, hemangioma 5%, FSA/MXS 2% e HSA 1%) em associação aos resultados obtidos no presente estudo, estimouse que a probabilidade de uma amostra que apresenta ausência das cinco alterações estar associada à uma lesão de fibroma/hemangioma e de FSA/MXS/HSA é de 81,4 e 18,6%, respectivamente. Utilizando o mesmo critério, para a presença de até duas das cinco alterações, a probabilidade é semelhante, de 86,3 e 13,7% respectivamente.

Nenhum caso de neoplasia benigna apresentou três ou mais das cinco alterações da tabela 3. Nos casos malignos, 62,9% apresentaram tal característica, sendo que nos casos de FSA/MXS houve um predomínio de amostras com três alterações (37,0%) e nos casos de HSA o predomínio foi de quatro alterações (31,3%).

Na tabela 4, algumas variáveis foram associadas com o objetivo de destacar alguns achados que foram observados no fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA.

Tabela 4: Correlação entre diferentes achados citológicos e suas incidências em fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA.

Variáveis: Celularidade (A), Agrupamento (B), Coesividade (C), Nucléolos Múltiplos (D), Figuras Angioformativas (E), Eritrofagocitose (F), Plaquetas (G), Rubricitose (H)

Resultado	Neoplasias			
	Fibroma	Hemangioma	FSA/MXS	HSA
A + B	0,0% (0/5)	2,7% (1/13)	72,7% (8/11)	37,5% (6/16)
A + C	0,0% (0/5)	2,7% (1/13)	63,6% (7/11)	6,3% (1/16)
A + B + C	0,0% (0/5)	2,7% (1/13)	63,6% (7/11)	6,3% (1/16)
A + D	20,0% (1/5)	0,0% (0/13)	9,1% (1/11)	50,0% (8/16)
A + D + E	0,0% (0/5)	0,0% (0/13)	0,0% (0/11)	18,8% (3/16)
A + F	0,0% (0/5)	15,4% (2/13)	45,5% (5/11)	37,5% (6/16)
F + G	0,0% (0/5)	72,7% (8/11)	9,1% (1/11)	18,8% (3/16)
F + G + H	0,0% (0/5)	23,1% (3/13)	0,0% (0/5)	0,0% (0/16)

Resultaram em celularidade moderada ou intensa e agrupamento celular moderado ou intenso 0,0 e 2,7% das amostras de fibroma e hemangioma, respectivamente (tabela 4). Os mesmos respectivos valores foram observados nestas neoplasias nas associações da celularidade moderada ou intensa com a coesividade celular moderada ou intensa, e as três variáveis associadas (celularidade, agrupamento celular e coesividade celular). Já nas amostras malignas, a associação da celularidade moderada ou intensa com o agrupamento celular moderado ou intenso, resultou positivo em 72,7 e 37,5% dos FSAs/MXSs e HSAs, respectivamente. Quando estes achados foram associados à presença de coesividade moderada ou intensa, os valores foram de 63,6 e 6,3%, respectivamente. Utilizando a incidência relatada por Gross et al. (2005), em associação às estas três variáveis (celularidade, agrupamento celular e coesividade celular), estimou-se que a probabilidade de uma amostra que apresenta as três alterações estar associada à uma lesão de fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA é de 0,0; 9,2; 86,5 e 4,3%, respectivamente.

Já a associação da celularidade moderada ou intensa com a presença de nucléolos múltiplos foi observada principalmente nas amostras de HSA (50,0% dos HSAs), porém também esteve presente nas amostras de fibroma (20,0% dos fibromas) e FSA/MXS (9,1% dos FSAs/MXSs) (tabela 4). Utilizando a incidência relatada por Gross et al. (2005), estimou-se que a probabilidade de uma amostra que apresenta estas duas alterações estar associada à uma lesão de fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA é de 36,5; 0,0; 18,8 e 45,6%, respectivamente. Quando essas duas alterações foram associadas à presença de figuras angioformativas, a associação foi observada apenas as amostras de HSA (18,8% dos HSAs).

A presença de celularidade moderada ou intensa associada à presença de eritrofagocitose foi observada em 45,5% das amostras de FSA/MXS; 37,5% das amostras de HSA e 15,4% das amostras de hemangioma. Estes achados, associados à incidência relatada por Gross et al. (2005), resultaram em probabilidades de 0,0; 37,5; 44,3 e 18,3% para as neoplasias fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA, respectivamente.

Entretanto, quando a presença da eritrofagocitose foi associada à concentração moderada ou intensa de plaquetas, o achado foi observado em 72,7% dos hemangiomas, 18,8% dos HSAs e 9,1% dos FSAs/MXSs (tabela 4), resultando em respectivas probabilidades de 90,8; 4,7 e 4,5%. Adicionalmente, quando estas variáveis foram associadas à presença de rubricitose, os três achados só foram observados no hemangioma (23,1%).

5. DISCUSSÃO

Os tumores de células fusiformes são histologicamente classificados de acordo com o tecido maduro ao qual se assemelham, e essa classificação é difícil pois as características muitas vezes não são específicas, principalmente nas alterações malignas (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016).

No presente estudo, apesar da limitação do número amostral impossibilitar o estudo estatístico preciso, principalmente em relação aos fibromas, TPPs, TBNPs, LPSs e MXSs, foram observados alguns pontos relevantes na diferenciação das neoplasias.

Um destes achados foi a presença das células cabeça de inseto e células coroa, presentes em todas as amostras de TPP e TBNP, e apenas nestas; sendo, portanto, consideradas específicas. Ao contrário, em nenhuma destas amostras foram observados núcleos em forma de vírgula, com todos os núcleos apresentando-se ovalados. Estes resultados são conflitantes com a literatura, que menciona as células cabeça de inseto e células coroa como comumente associadas aos TPPs, mas não aos TBNPs (McGee et al., 1997; Avallone et al., 2007; Albanese, 2017), enquanto os núcleos em forma de vírgula, segundo Steinberg e Keating (2020), caracterizam a origem neural do TBNP.

Segundo Avallone *et al*, 2007 um outro achado que ocorre nos TPPs, mas não foi observado nos TBNPs, é a presença de citoplasma com borda indistinta e, portanto, sem definição. No presente estudo, esta característica celular foi observada nas quatro amostras de TBNP (100%) e em apenas uma das três amostras de TPP (33,3%).

Deste modo, possíveis características específicas que, segundo a literatura (McGee et al., 1997; Avallone et al., 2007; Albanese, 2017; Steinberg e Keating, 2020), poderiam diferenciar o TPP do TBNP; ou não foram observadas no presente estudo, ou foram observados em ambos os tipos neoplásicos, o que impediu a diferenciação destes. Entretanto, segundo Valli et al. (2006), um estudo observou uma pobre correlação entre o diagnóstico histológico do fibrossarcoma, hemangiopericitoma (TPP) e schwannoma (TPP) e a marcação imunohistoquímica (IHQ), e no presente estudo, o diagnóstico histológico foi realizado

apenas em amostras coradas com hematoxilina-eosina, uma outra limitação do presente estudo.

De qualquer modo, por apresentarem muitas características em comum e pelo baixo número amostral, os TPPs e TBNPs foram incluídos no mesmo grupo estatístico. A semelhança destes tumores, segundo a literatura, ocorre tanto no exame citológico (Friedrichs e Young, 2013), quanto histológico (Gross et al., 2005).

Apesar de Gross et al. (2005) relatarem a possibilidade de uma variante rara de LPS, denominada lipossarcoma pleomórfico, em que os vacúolos lipídicos citoplasmáticos são observados em um pequeno número de células, o que dificulta a sua diferenciação; as três amostras citológicas de LPS do presente estudo apresentaram uma concentração expressiva de vacúolos intracitoplasmáticos de tamanhos diversos, sobre um fundo de lâmina também lipídico, típicos do LPS bem diferenciado, o tipo mais comum desta neoplasia (Gross et al., 2005; Albanese, 2017 e Steinberg e Keating, 2020).

As figuras angioformativas (hemácias centralizadas) são achados importantes para o diagnóstico citológico do HSA (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Albanese, 2017). No presente estudo, estas figuras foram observadas em 25,0% (4/16) dos casos de HSA, proporção semelhante à de 37% observada em outro estudo (Bertazzolo et al., 2005). Apesar de presente em apenas 25% das amostras histológicas de HSA, as figuras angioformativas foram observadas apenas nas neoplasias vasculares, já que foram observadas também em 15,4% (2/13) das amostras de hemangioma, mas não nas outras neoplasias. Portanto, levando em consideração as limitações do número amostral do presente estudo, este achado pode caracterizar os tumores vasculares.

O Hemangioma e o HSA também foram associadas à diminuição da relação hemácias:leucócitos típica do sangue periférico, achado semelhante ao relatado por Bertazzolo et al. (2005), que atribuíram o achado à marginalização dos neutrófilos em vasos normais e neoplásicos. Entretanto, segundo Tamburini et al. (2010), a inflamação é uma característica importante na patogênese dos tumores vasculares. Independente da origem do aumento da proporção de leucócitos, uma característica destes tipos celulares observada no presente estudo foi a hipersegmentação dos neutrófilos, que esteve presente em todos os casos de hemangioma (13/13) e em 81,3% (13/16) das amostras de HSA, embora também tenham sido observadas em 60,0% (3/5) dos fibromas; 45,5% (5/11) dos FSA/MXS e 28,6%

(2/7) dos TPPs/TBNPs. A hipersegmentação dos neutrófilos está associada a um tempo maior que a média de oito horas em que estas células normalmente permanecem na circulação sanguínea, podendo estar hipersegmentados devido a um tempo maior na circulação ou por estarem fora dos vasos sanguíneos (Stockham e Scott, 2011).

A citologia do hemangioma, segundo Albanese (2017), possui entre as suas principais características a ausência de células mesenquimais fusiformes, a presença de plaquetas e de eritrofagocitose e hemossiderina no citoplasma dos macrófagos. Entretanto, Raskin (2016), apesar de concordar quanto à presença de eritrofagocitose e hemossiderina, descreve a possibilidade da presença de celularidade mesenquimal e ausência de plaquetas nas amostras citológicas de hemangioma. No presente estudo, as células mesenquimais estavam presentes em 84,6% (11/13) das amostras de hemangioma, enquanto as figuras de eritrofagocitose, assim como as plaquetas em concentração moderada/intensa, foram observadas em 69,2% (9/13) dos casos. Já o mecanismo da rubricitose, observada no presente estudo somente em casos de hemangioma (30,7%), permanece não esclarecido.

No HSA, além dos achados descritos anteriormente, foi observada a maior variação de celularidade entre as neoplasias avaliadas, com 50,0% (8/16) apresentando celularidade escassa ou discreta e os outros 50,0% (8/16) celularidade moderada ou intensa. Esta variação também foi relatada por Bertazzolo et al. (2005) e, segundo Comazzi e MacNeill (2017), deve estar mais associada ao subtipo histológico do tumor do que a técnica de coleta utilizada.

Além das figuras angioformativas, observadas apenas no HSA e hemangioma, foram observadas nos casos de HSA a presença de figuras de anel de sinete (5,6% das amostras), não justificada pela literatura, e de apoptose (18,7% das amostras), essa última supostamente justificada pela indução a apoptose leucocitária decorrente das células endoteliais neoplásicas (Liu e Layfield, 1999; Bertazzolo et al., 2005).

Já nos casos de fibroma, as cinco amostras citológicas apresentaram principalmente baixa celularidade (80,0%), com predomínio de células fusiformes (100% das amostras) e com ausência de matriz extracelular (80% das amostras). Nestas amostras não foram observados pleomorfismo celular moderado ou intenso, vasos sanguíneos e figuras de mitose. A matriz extracelular, caracterizada pela presença de fundo amorfo ou granular eosinofílico e citada como um achado comum da citologia do fibroma (Raskin, 2016; Albanese, 2017), foi

observada no presente estudo em apenas uma amostra desta neoplasia (20,0%), e em concentração discreta.

Resultado: Nos casos de fibrossarcoma (FSA); 65,5% (5/9) estavam localizadas em membro ou tronco e 44,5% (4/9) na cavidade oral. Estes últimos (FSAs orais) são excluídos da denominação sarcoma de tecidos moles (STM), devido principalmente à sua maior tendência à metastização (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017). Entretanto, no presente estudo não foi observada diferença nas características citológicas dos FSAs orais e não orais, o que inclui a tendência à menor celularidade e maior concentração de matriz, descrita como característica histológica da forma oral (Mauldin e Peters-Kennedy, 2016; Hendrick, 2017). Deste modo, optou-se por juntar as duas formas de FSA em um único grupo, assim como juntá-los, quando necessário, aos STMs. Da mesma forma, devido a origem celular do MXS ser fibroblástica e as características citológicas terem sido semelhantes às observadas no FSA, exceto pela presença de enfileiramento de hemácias devido à matriz mixóide em uma amostra deste último (achado típico do MXS, segundo Grindem *et al.*, 1990; Kumar *et al.*, 2002; Richter *et al.*, 2003; Gross *et al.*, 2007; Sommerey *et al.*, 2012; Raskin e Meyer, 2016; Albanese, 2017; Hendrick, 2017; Iwaki *et al.*, 2019), os casos de MXS foram associados aos de FSA e de STS.

Na diferenciação com o fibroma, o FSA/MXS apresentou alta celularidade, células moderadamente/intensamente agrupadas, coesividade celular moderada/intensa e concentração moderada/intensa de matriz eosinofílica em 81,8% (9/11); 81,8% (9/11), 63,6% (7/11) e 54,5% (6/11) das amostras, respectivamente, enquanto no fibroma os mesmos respectivos achados foram observados em 20,0% (1/5); 40,0% (2/5); 20,0% (1/5) e 0,0% (0/5) dos casos. Estas características são descritas como achados comuns da citologia do FSA (Albanese, 2017; Gupta *et al.*, 2010). Entretanto, não foi encontrada descrição na literatura consultada de um achado observado em 33,3% (5/9) das amostras de FSA, a presença de figuras de eritrofagocitose, tanto por células neoplásicas quanto por macrófagos.

No presente trabalho não foi encontrado infiltrado inflamatório nas amostras citológicas de FSA que, segundo Vascelarri *et al.* (2003), é um achado comum no exame citológico desta neoplasia, particularmente nos FSAs vacinais. Como o presente estudo não se obteve a ocorrência de vacinação/injeção prévia, há uma possibilidade destes FSAs terem origem não vacinal. Além do infiltrado inflamatório, outros achados citológicos citados na literatura como comuns nos FSAs, não foram observados no presente estudo (Fisher, 2014; Raskin,

2011; Albanese, 2017). Estes incluem a cauda citoplasmática dupla ou tripla, dando às células uma aparência estrelada; a presença de multinucleação e nucléolos múltiplos, e a cariomegalia e pleomorfismo expressivos. A ausência destes achados pode estar associada a não ocorrência de FSA anaplásico ou indiferenciado, conforme os laudos histológicos. Adicionalmente, a ausência de multinucleação também pode ser justificada pela ausência de gatos na amostragem, uma vez que essa é uma característica mais comumente observada nos FSAs felinos (Vascellari *et al.*, 2003; Cozzolino *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2014; Albanese, 2017; Hendrick, 2017; Munday *et al.*, 2017; Martins, *et al.*, 2019; Steinberg e Keating, 2020).

Algumas características foram observadas com frequências significativamente maior no STS e/ou HSA em comparação aos tumores benignos (fibroma e hemangioma), que incluem: celularidade (maior apenas no STS), anisocitose (maiores no STS e HSA), pleomorfismo (STS e HSA), binucleação (STS e HSA), multinucleação (HSA), nucléolos múltiplos (HSA), figuras de mitose (HSA), basofilia citoplasmática (HSA), vacuolização citoplasmática (STS e HSA) e neutrófilos hipersegmentados (STS).

Como todas as amostras de TPP, TBNP e LPS apresentaram características específicas, que permitiram o diagnóstico citológico das neoplasias, optou-se por estudar as diferenças nas características do fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA. Nesta avaliação, foi observado que ao associar a presença de celularidade moderada/intensa e células predominantemente fusiformes a ovaladas ou ovaladas (portanto, não fusiformes) em uma mesma amostra, nenhuma amostra benigna (0/18) apresentou tais características concomitantemente, enquanto mais da metade das amostras malignas de FSA/MXS/HSA (55,6%, 15/27) resultaram positivo na associação destes achados. Outros modos de descartar um processo mesenquimal benigno, a partir da casuística do presente estudo, foram a presença concomitante de células predominantemente fusiformes a ovaladas ou ovaladas e binucleação, que não foi observada nas amostras benignas (0/18) e em mais de 1/3 das amostras malignas (37,0%, 10/27), e a presença concomitante de binucleação e nucléolos múltiplos, que também não foi observada nas amostras benignas (0/18), mas foi observada em mais de 1/4 das amostras malignas (25,9%, 7/27).

Entretanto, ao associar a presença de cinco variáveis (celularidade moderada/intensa, células predominantemente fusiformes a ovaladas ou ovaladas, coesividade celular moderada/intensa, presença de binucleação e presença de nucléolos múltiplos), apesar de

mais de 1/4 das amostras benignas (27,8%, 5/18) não apresentarem nenhuma destas características, um número relativamente expressivo de amostras malignas (14,8%, 4/27), sendo dois FSA/MXS e dois HSA, também não apresentaram nenhuma destas alterações, o que possivelmente ocorreu por se tratarem de neoplasias malignas bem diferenciadas. De qualquer modo, a presença de amostras malignas com baixas celularidade (celularidade rara à discreta), coesividade e pleomorfismo celular (células predominantemente fusiformes, ausência de binucleação e nucléolos múltiplos) pode gerar a sugestão errônea de amostra benigna, e esta pode ocorrer, segundo nossa estimativa, em quase 1/5 dos casos (18,6%). O mesmo pode ocorrer na presença de apenas uma destas alterações, que resultaram em probabilidades de 86,3% e 13,7% para os tumores benignos e malignos, respectivamente. Esta estimativa foi obtida comparando os achados do presente estudo em associação à incidência relatada por Gross et al. (2005) para estas neoplasias.

Já nos casos que apresentam três ou mais destas alterações, os resultados do presente estudo indicam segurança na sugestão citológica de lesão maligna, já que não foi observado em nenhum caso benigno (0/18), mas esteve presente em quase 2/3 dos casos de FSA/MXS/HSA 62,9% (17/27).

Em um outro momento do presente estudo, foi avaliada a diferenciação entre os quatro grupos neoplásicos acima mencionados (fibroma, hemangioma, FSA/MXS e HSA). Nesta avaliação, foi observado um direcionamento para o FSA/MXS, com 86,5% de probabilidade, nos casos com a presença concomitante de três variáveis: celularidade moderada/intensa, agrupamento celular moderado/intenso e coesividade celular moderada/intensa; essa probabilidade para hemangioma e hemangiossarcoma foi de 9,2 e 4,3% respectivamente. Para a sugestão citológica de hemangioma, a probabilidade foi de 90,8% na presença concomitante de eritrofagocitose e concentração moderada ou intensa de plaquetas, com 4,7 e 4,5% de probabilidade de HSA e FSA/MXS, respectivamente. Já para a sugestão citológica de HSA, a presença concomitante de celularidade moderada/intensa e nucléolos múltiplos resultou em uma probabilidade de 45,6% desta neoplasia, com 36,5 e 18,8% de probabilidade de fibroma e FSA/MXS, respectivamente. Entretanto, nesta situação, a probabilidade de fibroma possivelmente está superdimensionada, devido a sua baixa casuística. Adicionalmente, quando a estes dois achados (celularidade moderada/intensa e nucléolos múltiplos) é acrescentado a presença de figuras angioformativas, apenas as amostras de HSA resultaram positivas.

Um fluxograma foi proposto com as principais características citológicas encontradas para cada tipo de tumor (Figura 34) para simplificar a triagem dos tumores neoplásicos.

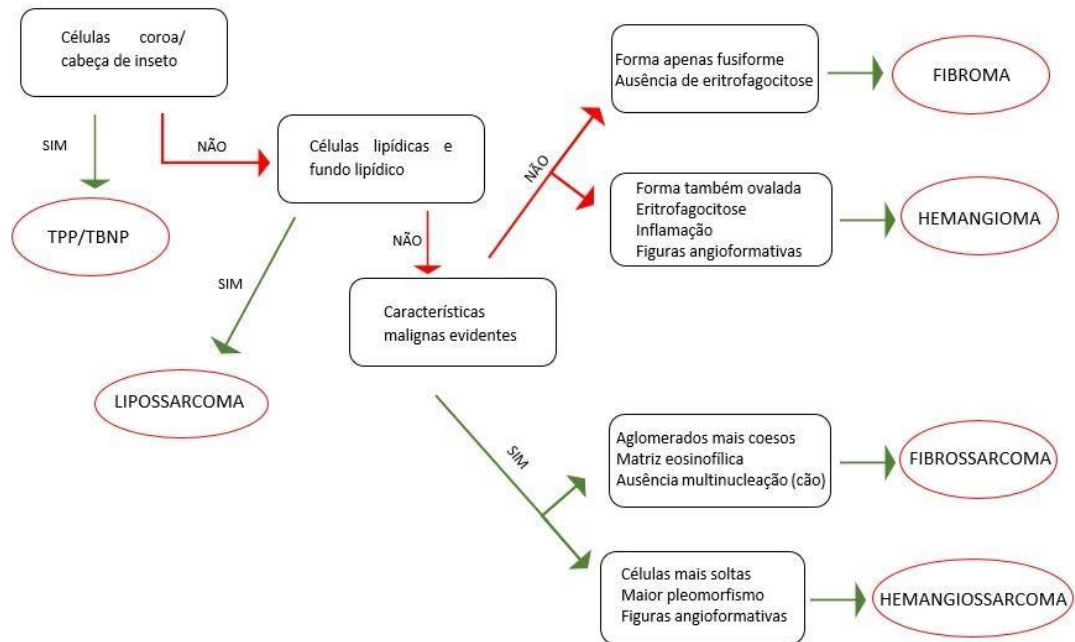


Figura 34: Fluxograma para direcionamento dos tipos neoplásicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELE, J. S., MILLER, T. *Cytology of well-differentiated and poorly differentiated hemangiosarcoma in fine needle aspirates*. Acta Cytol. 1982, v. 26, n. 3, p. 341-348. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6954817/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

ALBANESE, F. *Canine and Feline Skin Cytology: A Comprehensive and Illustrated Guide to the Interpretation of Skin Lesions via Cytological Examination*. Ed. Springer, Arezzo, 2017.

AL-ZAID, T., WANG, W. L., LOPEZ-TERRADA, D., et al. *Pleomorphic fibroma and dermal atypical lipomatous tumor: are they related?* Journal of Cutaneous Pathology, 2013, v. 40, n. 4, p. 379-384 Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cup.12095>> Acesso em 10 mar. 2021.

ASPRONI, P.; MILLANTA, F.; POLI, A. *A mammary gland chondrolipoma in the dog*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 2012, v. 24, n. 5, p. 1017-1020. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1040638712453581>. Acesso em 07 fev. 2021.

AVALLONE, G.; HELMBOLD, P.; CANIATTI, M.; et al. *The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization*. Vet Pathol. 2007, v. 44, n. 5, p. 607-620. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17846233/>>.

Acesso em 06 fev. 2021.

BAEZ, J. L., HENDRICK, M. J., SHOFER, F. S., et al. *Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989-2000)*. J Am Vet Med Assoc. 2004, v. 15, n. 6, p. 887-891. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070059/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

BARGER, A. M., SKOWRONSKI, M. C., MACNEILL, A. L. *Cytologic identification of erythrophagocytic neoplasms in dogs*. Vet Clin Pathol. 2012, v. 41, n. 4, p. 587-589. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23016693/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

BERTAZZOLO, W., DELL'ORCO, M., BONFANTI, U., et al. *Canine angiosarcoma: cytologic, histologic, and immunohistochemical correlations*. Vet Clin Pathol. 2005, v. 34, n. 1, p. 28-34. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15732014/>>. Acesso em 08 fev.

2021.

BOLFA, P., DELLAGROTTE, L., WERONKO, T., et al. *Cutaneous epithelioid hemangiosarcoma with granular cell differentiation in a dog: a case report and review of the literature*. J Vet Diagn Invest. 2018, v. 30, n. 6, p. 951-954. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136913/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

BONUCCI, E. *Manuale di istochimica*. Ed. Lombardo, Roma, 1981.

BRAZ, P. H.; BRUM, K.B.; SOUZA, A. I., et al. *Comparação entre a citopatologia por biopsia com agulha fina e a histopatologia no diagnóstico das neoplasias cutâneas de cães*. Pesquisa Veterinária Brasileira, 2016, v. 36, n. 3, p.197-203. Disponível em: < <http://repositorio.ufms.br:8080/jspui/handle/123456789/2291>>. Acesso em 03 fev. 2021.

BRIFFOD, C.; HÉLIE, P., DE LASALLE, J.; et al. *Retrobulbar malignant peripheral nerve sheath tumor in a golden retriever dog: A challenging diagnosis*. Can Vet J. 2018. v. 59, n. 4, p. 379-384. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855229/>>. Acesso em 04 fev. 2021.

CIEKOT, P.A.; POWERS, B.E.; WITHROW, S.J.; et al. *Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982-1991)*. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1994, v. 204, p. 610–615. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8163417/>>. Acesso em 05 fev. 2021.

CIEPLUCH, B. J., WILSON-ROBLES, H. M., PASHMAKOVA, M. B., et al. *Long-term postoperative effects of administration of allogeneic blood products in 104 dogs with hemangiosarcoma*. Vet Surg. 2018, v. 4, n. 8, p. 1039-1045. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242852/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

COMAZZI, E. e MACNEILL, A. L. Cytology of lymphoid tissues. In: Anne M. Barger, A. M. e Amy L. MacNeill, A. L. Ed: *Small Animal Cytologic Diagnosis*, 1. Ed. CRC Press, 2017, p. 522-601.

COSKAN, A. S.; ONAL, B.; ALCIGIR, M. E.; et al. *A canine hemangiopericytoma case: Fine needle aspiration (FNA) cytology and histopathological findings*. Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi. 2013 v. 60, p. 151-153. Disponível em

<<http://vetjournal.ankara.edu.tr/tr/download/article-file/659814>>. Acesso em 03 fev. 2021.

COUTO, S. S.; GRIFFEY, S. M.; DUARTE, P. C.; et al. *Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions*. Vet. Pathol. 2002, v. 39, p. 33–41. Disponível em

< <https://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.39-1-33>>. Acesso em 04 fev. 2021.

COWELL, R.L.; TYLER, R. D.; MEINKOTH, J. H., et al. *Diagnóstico Citológico e Hematologia de Cães e Gatos*. São Paulo: Med. Vet., 2009.

COZZOLINO, I., CALEO, A., DI CRESCENZO, V., et al. *Cytological diagnosis of adult-type fibrosarcoma of the neck in an elderly patient. Report of one case and review of the literature*. BMC Surg. 2013, 13 Suppl 2. Disponível em:

< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24266985/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

de CECCO, B.S.; da SILVA, T.M.; FELIN, D.V. et al. *Malignant peripheral nerve sheath tumor in a cat: cytological, histopathological, and immunohistochemical aspects*. Comp Clin

Pathol. 2018, v. 27, p. 803-806. Disponível em

<<https://link.springer.com/article/10.1007/s00580-018-2669-6/>>. Acesso em 06 fev. 2021.

DEY P. Fine Needle Aspiration Cytology of the Soft Tissue Lesions. In: *Color Atlas of Fine Needle Aspiration Cytology*. Springer, Singapore, 2021.

DEY, P.; MALLIK, M.K.; GUPTA, S. K.; et al. *Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours and tumour-like lesions*. Cytopathology. 2004, v. 15, n.

1. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14748789/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

DODDY, F. D., GLICKMAN, L. T., GLICKMAN, N. W., et al. *Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites*. J Comp Pathol. 1996, v. 114, n. 2, p. 165-174.

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8920216/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

DORIA-TORRA, G.; MARTÍNEZ, J.; DOMINGO, M., et al. *Liposarcoma in animals: literature review and case report in a domestic pig (Sus scrofa)*. Journal of Veterinary

Diagnostic Investigation, 2015, p. 1-7. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613042>>. Acesso em 06 fev. 2021.

EHRHART, N. *Soft-Tissue Sarcomas in Dogs: A Review*. J Am Anim Hosp Assoc. 2005, v. 41, p. 241-246. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15995161/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

FELIZZOLA, C.R.; STOPIGLIA, A.J.; ARAÚJO, N.S. *Oral tumors in dogs. Clinical aspects, exfoliative cytology and histopathology*. Ciência Rural. 1999, v. 29, n. 3, p. 499-506. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84781999000300020>.

Acesso em 03 fev. 2021.

FISHER, D. J. Cutaneous and subcutaneous lesions - masses, cysts and fistulous tracts. In: Cowell R.L. & Tyler R.D. ed. *Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse*. 2nd ed. Mosby: New York: Mosby, 2014, p.80-110.

FISHER, D. J. Cutaneous and Subcutaneous Lesions. In: Cowell, R.L.; Tyler, R. D.; Meinkoth, J. H., et al. *Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. 5th ed. Elsevier, 2020, p. 74-102.

FOLPE, A. L. *Fibrosarcoma: a review and update*. Histopathology. 2014, v.64, p. 12–25. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24266941/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

FOSMIRE, S. P., DICKERSON, E. B., SCOTT, A. M., et al. *Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium*. Lab Invest. 2004, v. 84, n. 5, p. 562-572. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064773/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

FRIEDRICHS e YOUNG. Diagnostic Cytopathology in Clinical Oncology. In: Withrow, S. J.; Vail, D.M.; Page, R. L., ed. *Small Animal Clinical Oncology*, 5th ed. Elsevier, 2013, p. 111130.

GALEOTTI, F., BARZAGLI, F., VERCELLI, A., et al. *Feline lymphangiosarcoma--definitive identification using a lymphatic vascular marker*. Vet Dermatol. 2004, v. 15, n. 1, p. 13-8. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14989700/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

GHISLENI, G.; ROCCABIANCA, P.; CERUTI, R.; et al. *Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats*. *Veterinary Clinical Pathology*, 2006, v. 35, p. 24-30. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-165X.2006.tb00084.x>>. Acesso em 03 jan. 2021.

GOLDSCHMIDT M.H.; HENDRICK M.J. Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten, D.J., ed. *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Ames: Blackwell, 2002, p. 101-130.

GRAÇA, F. R. *Citologia para clínicos: como utilizar esta ferramenta diagnóstica*. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2007, v. 35, n. 10, p. 267- 269. Disponível em: < <http://www.ufrgs.br/actavet/35-suple-2/18%20-%20ANCLIVEPA.pdf>>. Acesso em 03 fev. 2021.

GRINDEM, C. B.; RILEY, J.; SELTON, R.; et al. *Myxosarcoma in a Dog*. *Veterinary Clinical Pathology*, 1990, v. 19, n. 4, p. 119–121. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684949/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

GROSS, T.L., IHRKE, P. J., WALDER, E. J., et al. Fibrous tumors. In: Gross, T.L., Ihrke, P. J., Walder. Ed: *Doenças da pele do cão e do gato. Diagnóstico clínico e histopatológico*. 2.ed. São Paulo: Roca, 2007, p.750-761.

GUPTA, N., BARWAD, A., KUMAR, R., et al. *Ameloblastic fibrosarcoma: a cytologist's perspective*. *Diagn Cytopathol*. 2011 v. 39, n. 8, p. 598-602. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21761578/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

HARGIS, A. M., IHRKE, P. J., SPANGLER, W. L., et al. *A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas*. *Vet Pathol*. 1992, v. 29, n. 4, p. 316-328. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1514218/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

HAUCK, M. L., OBLAK, M. L. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: Vail, D.

M., Thamm, D. H., Liptak, J. M., ed. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th ed, Elsevier, 2020, p. 352-366.

HENDRICK, M. J. Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, v. 213, p. 1422–1423. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9828933/>>. Acesso em 04 fev. 2021.

HENDRICK, M. J. Mesenchymal Tumors of the Skin. In: Meuten, D.J., ed. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. John Wiley & Sons, 2017, p. 142-175.

HIDAKA, Y., HAGIO, M., UCHIDA, K., et al. *Primary hemangiosarcoma of the humerus in a Maltese dog*. *J Vet Med Sci.* 2006, v. 68, n. 8, p. 895-898. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953096/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

HIGGINS, R. J.; BOLLEN, A.W.; DICKINSON, P. J.; et al. Tumors of the nervous system. In: Meuten, D.J., ed. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. John Wiley & Sons, 2017, p. 834-891.

IWAKI, Y.; LINDLEY, S.; SMITH, A.; et al. *Canine myxosarcomas, a retrospective analysis of 32 dogs (2003-2018)*. *BMC Vet Res.*, 2019, v. 27, n. 15, p. 217. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248415/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

JOHNSON, J. G., BLAIR, R., BRANDÃO, J., et al. *Atypical fibrosarcoma in the skin of a Roborovski hamster (Phodopus roborovskii)*. *Vet Clin Pathol.* 2014, v. 43, n. 2, p. 281-284. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829077/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

KALLEN, M. E.; HORNICK, J. L. *The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology?* *Am J Surg Pathol.* 2021, v. 45, n. 1, p. e1-e23. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32796172/>>. Acesso em 05 fev. 2021.

KIM, J. H., GRAEF, A. J., DICKERSON, E. B., et al. *Pathobiology of Hemangiosarcoma in Dogs: Research Advances and Future Perspectives*. *Vet Sci.* 2015, v. 6, n. 4, p. 388-405. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061949/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

KINDBLOM, L. G.; ANGERVALL, L.; FASSINA, A. S. *Atypical lipoma*. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series A: Pathology*, 1982, v. 90, n. 1-6, p. 27–36. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1699-0463.1982.tb00060_90A.x >. Acesso em 03 fev. 2021.

KLIJANIENKO, J.; CAILLAUD, J.M.; LAGACÉ, R.; et al. *Cytohistologic correlations of 24 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) in 17 patients: the Institut Curie experience.*

Diagn Cytopathol. 2002, v. 27, n. 2, p. 103-108. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12203877/>>. Acesso em 04 fev. 2021.

KRAJE, A. C., MEARS, E. A., HAHN, K. A., et al. *Unusual metastatic behavior and clinicopathologic findings in eight cats with cutaneous or visceral hemangiosarcoma.* J Am Vet Med Assoc. 1999, v. 1, n. 5, p. 670-672.

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10088016/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

KUMAR, N.; JAIN, S.; GUPTA, S. *Maxillary odontogenic myxoma: a diagnostic pitfall on aspiration cytology.* Diagn Cytopathol. 2002, v.27, n. 2, p. 111-114. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12203879/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

LAURINO, L.; FURLANETTO, A.; ORVIETO, E., et al. *Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors).* *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2000, v. 18, n. 4, p. 258-262. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/11757865>. Acesso em 03 fev. 2021.

LEBLANC, A. Neoplastic and Nonneoplastic Tumors. In K. A. Hnilica, *Small Animal Dermatology: a color atlas and therapeutic guide.* 3ª ed., 2011, p. 428.

LEE, S. W.; BAEK, S. M.; LEE, A. R.; et al. *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour in the Urinary Bladder of a Dog.* J Comp Pathol. 2020, v. 175, p. 64-68. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138844/>>. Acesso em 03 fev. 2021.

LIEUBEAU, B.; HEYMANN, M. F.; HENRY, F.; et al. *Immunomodulatory effects of tumorassociated fibroblasts in colorectal tumor development.* Int. J. Cancer. 1999, v. 81, p. 629–636.

Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10225455/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

LIGGETT, A. D., FRAZIER, K. S., STYER, E. L. *Angiolipomatous tumors in dogs and a cat.*

Vet Pathol. 2002, v. 39, n. 2, p. :286-289. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12009070/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

LINARES, S. M.; VEGA, M. E.; MOSQUEDA, A. *Lipoma de lengua*. *Dermatologia Revista Mexicana*, 1996, v. 40, p. 414-6. Disponível em: <http://www.sbccp.org.br/wpcontent/uploads/2014/11/2006_352-126-127.pdf>. Acesso em 03 fev. 2021.

LIPTAK, J. M., CHRISTENSEN, N. I. Soft Tissue Sarcomas. In: Vail, D. M., Thamm, D. H., Liptak, J. M., ed. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th ed, Elsevier, 2020, p. 404- 431.

LIPTAK, J. M.; FORREST, L. J. Soft Tissue Sarcomas. In: Withrow, S. J.; Vail, D.M.; Page, R. L., ed. *Small Animal Clinical Oncology*, 5th ed. Elsevier, 2013, p. 356-380.

LITTLE, L. K., GOLDSCHMIDT, M. *Cytologic appearance of a keloidal fibrosarcoma in a dog*. *Vet Clin Pathol*. 2007, v. 36, n. 4, p. 364-367. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18041704/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

LIU, K., LAYFIELD, L. J. *Cytomorphologic features of angiosarcoma on fine needle aspiration biopsy*. *Acta Cytol*. 1999, n. 43, p. 407–415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10349370/> >. Acesso em 10 fev. 2021.

LOGRONO, R.; FILIPOWICZ, E. A.; EYZAGUIRRE, J. E.; et al. *Diagnosis of Primary Fibrosarcoma of the Lung by Fine-Needle Aspiration and Core Biopsy: A Case Report and Review of the Literature*. *Arch Pathol Lab Med*. 1999, v. 123, n. 8, p. 731-735. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10225455/> >. Acesso em 07 fev. 2021.

MACY, D. W.; HENDRICK, M. J. *The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats*. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*. 1996, v. 26, p.103– 109. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8825569/>>. Acesso em 04 fev. 2021.

MAGALHÃES, A.M.; RAMADINHA, R.R.; BARROS, C.S.L., et al. *Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas*. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2001, v. 2, n. 1, p. 23-32. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/pvb/v21n1/a06v21n1.pdf>>. Acesso em 04 fev. 2021.

MAHARANI, A., AOSHIMA, K., ONISHI, S., et al. *Cellular atypia is negatively correlated with immunohistochemical reactivity of CD31 and vWF expression levels in canine hemangiosarcoma*. J Vet Med Sci. 2018, v. 9, n. 2, p.213-218. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311493/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

MANKIN, H. J.; MANKIN, K. P.; HARMON, D. C. *Liposarcoma: a soft tissue tumor with many presentations*. Musculoskeletal Surgery, 2014, v. 98, n. 3, p.171–177. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25047632/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

MARTANO, M., IUSSICH, S., MORELLO, E., et al. *Canine oral fibrosarcoma: Changes in prognosis over the last 30 years?* Vet Journal. 2018, v. 241, p. 1-7. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340654/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

MARTINS, D. B., ROSSATO, C. K., ABRÃO, N. B., et al. *Cytological aspects of equine oral fibrosarcoma*. Acta Scientiae Veterinariae. 2019, v. 47, p. 385. Disponível em:<<https://seer.ufrgs.br/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/90275>>. Acesso em 08 fev. 2021.

MASSERDOTTI, C., BONFANTI, U., DE LORENZI, D., et al. *Use of Oil Red O stain in the cytologic diagnosis of canine liposarcoma*. Vet Clin Pathol. 2006, v. 35, n. 1, p. 37-41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16511789/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

MAULDIN e PETERS-KENNEDY. Integumentary System. In: Jubb, K. V. F.; Kennedy, J. P. C.; Palmer, N. C., ed. *Pathology of Domestic Animals*, 5th ed., vol. 1, Elsevier, 2016, p. 509736.

MCGEE, R. S. JR.; WARD, W. G.; KILPATRICK, S. E. *Malignant peripheral nerve sheath tumor: a fine-needle aspiration biopsy study*. Diagn Cytopathol. 1997, v. 17, n. 4, p. 298-305. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9316788/>>. Acesso em 02 fev. 2021.

MEGQUIER, K., TURNER-MAIER, J., SWOFFORD, R., et al. *Comparative Genomics Reveals Shared Mutational Landscape in Canine Hemangiosarcoma and Human Angiosarcoma*. Mol Cancer Res. 2019, v. 17, n. 12, p. 2410-2421. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570656/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

MENTZEL, T.; FLETCHER, C. D. M. *The emerging role of myofibroblasts in soft tissue neoplasia*. Am. J. Clin. Pathol. 1997, v. 107, p. 2–4. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8980359/>>. Acesso em 04 fev. 2021.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In Muller and Kirk's, ed: *Small Animal Dermatology*. 7^a ed., 2013, p. 774-843.

MILOVANCEV, M., HELFAND, S. C., MARLEY, K. et al. *Antiproliferative effects of masitinib and imatinib against canine oral fibrosarcoma in vitro*. BMC Vet Res, 2016, v. 12. Disponível em: <<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0712x#citeas/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

MUNDAY, J.S., LÖHR, C.V., KIUPEL, M. Tumors of the alimentary tract. In: Meuten, D.J., ed. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. John Wiley & Sons, 2017, p. 499-601.

NÓBREGA, D. F., SEHABER, V. F., MADUREIRA, R., et al. *Canine Cutaneous Haemangiosarcoma: Biomarkers and Survival*. J Comp Pathol. 2019, v. 166, p. 87-96. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691610/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

ORDOÑEZ, V.; GONZÁLEZ, A.; GINER, J., et al. *Liposarcoma Lingual*. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, 2004, v. 26, n. 4, p. 263-269. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582004000400008>. Acesso em 03 fev. 2021.

RAJNI, F. K. *Cytological, histological and immunohistochemical evaluation of skin tumours in canines*. Tamil Nadu Veterinary and Animal science university. Chennai, 2005.

RASKIN R.E. Pele e tecido subcutâneo. In: Raskin R.E. & Meyer D.J. ed. *Citologia Clínica de Cães e Gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p.26-76.

RICHTER, M., STANKEOVA, S., HAUSER, B., et al. *Myxosarcoma in the eye and brain in a dog*. Veterinary Ophthalmology. 2003, v. 6, n. 3, p. 183–189. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12950648/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

ROSOLEM, M.C.; MOROZ, S.M.; RODIGHIERI, L. R., et al. *Estudo retrospectivo de exames citológicos realizados em um Hospital Veterinário Escola em um período de cinco anos*. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2013, v. 65, n. 3, p. 735- 741. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v65n3/19.pdf>>. Acesso em 12 fev. 2021.

SCHNEIDER, G.; SCHMIDT-SUPPRIAN, M.; RAD, R.; et al. *Tissue-specific tumorigenesis: context matters*. Nat Rev Cancer. 2017, v.17, p. 239–253. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/nrc.2017.5>>. Acesso em 07 fev. 2021.

SILVA, E. O., GOUVEIA, D. W., SCORTECCI, H., et al. *Primary ovary hemangiosarcoma in a female dog*. Semina: Ciências Agrárias, 2014, v. 35, n. 4, p. 2507-2511. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744143050.pdf>>. Acesso em 08 fev. 2021.

SOMMEREY, C. C.; BORGEAT, K. A.; HETZEL, U.; et al. *Intrathoracic myxosarcoma in a dog*. J Comp Pathol. 2012, v. 147, p. 199-203. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520813/>>. Acesso em 07 fev. 2021.

SOUZA, M. F.; SARMENTO, A. E. M.; BARBOSA, F. M. S., et al. *Condrolipoma na orelha de um cão*. Acta Scientiae Veterinariae, 2017, v. 45, n. 1, p. 187. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/2890/289050563002/>>. Acesso em 01 fev. 2021.

STEINBERG E KEATING. Sarcoma de tecido mole. In: Sharkey C.L., Radin, R. M., Seelig D., ed. *Veterinary Cytology*. 1th ed. Ames: Blackwell. 2020, p. 166-176.

SUBAPRIYA, S., VAIRAMUTHU, S., PAZHANIVEL, N., et al. *Pathology of cutaneous fibroma in a German Shepherd Dog*. Pharma Innovation, 2020, v. 9, n. 4, p. 176-177.

Disponível

em:<<https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2020&vol=9&issue=4&ArticleId=4586>>. Acesso em 08 fev. 2021.

TAMBURINI, B. A., PHANG, T. L., FOSMIRE, S. P., et al. *Gene expression profiling identifies inflammation and angiogenesis as distinguishing features of canine hemangiosarcoma*. BMC Cancer. 2010, v. 9, p. 610:619. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062482/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

TANABE, S.; YAMADA, K.; KOBAYASHI, Y., et al. *Extraabdominal Chondrolipoma in a Dog*. Veterinary Radiology & Ultrasound, 2005, v. 46, n. 4, p. 306-308. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1740-8261.2005.00056.x>>. Acesso em 03 fev. 2021.

TASHAKORI, M., PIMENTEL, J., HOWITT, B. E., et al. *Pleomorphic fibroma of the skin with MDM2 immunoreactivity: A potential diagnostic pitfall*. *Journal of Cutaneous Pathology*,

2017, v. 45, n.1, p. 59–62. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cup.13052>> Acesso em 10 mar. 2021.

TEIXEIRA, L. V.; LOPES, S. T. A.; MARTINS, D. B., et al. *Punção aspirativa por agulha fina como método de coleta de material para a histopatologia no osteossarcoma canino*. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2010, v. 30, n. 2, p. 145–148. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100736X2010000200008&script=sci_arttext>.

Acesso em 08 fev. 2021.

THOMAS, R. C.; FOX, L. E. Tumors of the skin and subcutis. In: Morrison WB, ed., *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p. 489–510.

VAIL, D. M., THAMM, D. H., LIPTAK, J. M. Introduction. In: Vail, D. M., Thamm, D. H., Liptak, J. M., ed. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th ed, Elsevier, 2020.

VASCELLARI, M., MELCHIOTTI, E., BOZZA, M. A., et al. *Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas*. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2003, v. 50, n. 6, p. 286-291. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887620/>>. Acesso em 08 fev. 2021.

VOLMER, C.; CAPLIER, L., REYES-GOMEZ, E.; et al. *An atypical peripheral nerve sheath tumour with pseudoglandular architecture in a dog*. *J Vet Med Sci*. 2010, v. 72, p. 249-251. Disponível em <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/72/2/72_09-0362/_article>. Acesso em 03 fev. 2021.

WANG, G., WU, M., MALONEYHUSS, M. A., et. *Actionable mutations in canine hemangiosarcoma*. *PLoS One*. 2017, v. 30, n. 11. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190660/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

WARD, H., FOX, L. E., CALDERWOOD-MAYS, M. B., et al. *Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study*. *J Vet Intern Med*. 1994, v. 8, n. 5, p.

345-348. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7837111/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

WEISS, S. W E RAO, V. K . *Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation"*. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1992, v.16, n. 11, p. 1051- 1058. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/1471725>. Acesso em 04 fev. 2021.

YAGER, J. A.; WILCOCK, B. P. *Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat*.

Mosby Year Book Europe Limited, London. 1994

ZIETL, C., RUMPLER, U., STUZL, M., et al. *Inverse relation of Fas-Ligand and tumorinfiltrating lymphocytes in angiosarcoma—indications of apoptotic tumor counterattack*. *Am J*

Pathol. 2001, v. 159, n.3, p. 963–970. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549589/>>. Acesso em 10 fev. 2021.

APÊNDICE

Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose
	Hipersegmentado							□	Apresentação	□	Intensidade	
1: raro	1: discreto	1: raro	1: raro	1: raro	1: raro	1: raro	1: raro	1: raro	1: isolada	1: discreto	1: discreto	1: raro
2: discreto	2: moderado	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: aglomerado	2: moderado	2: moderado	2: discreto
3: moderado	3: intenso	3: moderado	3: moderado	3: moderado	3: moderado	3: moderado	3: moderado	3: moderado		3: intenso	3: intenso	3: moderado
4: intenso		4: intenso	4: intenso	4: intenso	4: intenso	4: intenso	4: intenso	4: intenso				4: intenso

Eritropoiese extram.	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinuci/cels gigantes	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfimo	Relação N:C	Nucléolos		
Quantidade	Tipos cels										Quantidade	Tamanho	
1: raro	1: metarrubricito	1: fusiforme	1: fusiforme	1: normal	1: raro	1: raro	1: discreto	1: discreto	1: raro	1: discreto	1: alta	1: único	1: pequeno
2: discreto		2: ovalada	2: ovalada	discr. grossei	2: discreto	2: discreto	2: moderado	2: moderado	2: discreto	2: moderado	2: moderada	2: múltiplo	2: grande
3: moderado				3: grosseiro	3: moderado	3: moderado	3: intenso	3: intenso	3: moderado	3: intenso	3: baixa		
4: intenso					4: intenso	4: intenso			4: intenso				

Citoplasma (cor)	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Céls cabeça de inseto	Células lipídicas
		Célula	Material				□	Característica	Local				
1: discreto	1: raro	1: macrófago	1: hemácia	1: raro	1: raro	1: raro	1: raro	morfa eosinof	1: intercelular	1: raro	1: raro	1: raro	1: raro
2: moderado	2: discreto	2: neoplásica	2: hemossiderina	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: discreto	anular eosino	2: solta	2: discreto	2: discreto	2: discreto	2: discreto
3: intenso	3: moderado			3: moderado	3: moderado	3: moderado	3: moderado			3: moderado	3: moderado	3: moderado	3: moderado
4: variável	4: intenso			4: intenso	4: intenso	4: intenso	4: intenso			4: intenso	4: intenso	4: intenso	4: intenso

FIBROMA	Fundo de lâmina	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose
			Hipersegmentados								□	Apresentação	□	Intensidade
Nina 101400	1	4	2	0	1	0	0	2	0	2	1	0	0	0
Max 151622	1e2	3	2	0	0	0	0	1	0	3	1,2	1	1	0
Pina 174064	1	3	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	1	0
Maku 202445	1	4	2	0	0	0	0	1	2	2	1	0	0	0
Danka 134173	1	4	0	0	0	0	0	1	0	2	1,5	2	2	0

Animal	Eritropoiese extram.		Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfimo	Relação N:C	Nucléolos	
	Quantidade	Tipo celular											Quantidade	Tamanho
Nina 101400	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Max 151622	0	0	1,2	1,5	1,5	1	0	1	1	2	1	2	2	1
Pina 174064	0	0	1	1,5	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Maku 202445	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Danka 134173	0	0	1	1	1,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Animal	Citoplasma (cor)	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativa	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Céls cabeça de	Células lipídicas
			Célula	Material				□	Característica	Local				
Nina 101400	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Max 151622	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pina 174064	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maku 202445	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Danka 134173	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0

FIBROSSARCOMA	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
		Hipersegmentados								□	Apresentação	□	Intensidade		Quantidade
Luck 108685	4	0	0	2,5	0	0	0	2	4	1,5	2	3	0	0	0
Mei 117338	4	1	0	0	2	0	3	4	4	1,5	2	2	0	0	0
Belinha 140802	4	0	0	0	2	0	2	2	4	1,5	2	2	0	0	0
Cacau 179995	4	1	0	0	0	0	3	3	3	1,5	1	2	0	0	0
Theo 111699	4	1	0	0	1	0	2	3	2	1,5	1	2	0	0	0
Lock 112117	4	2	0	0	0	0	2	3	1	1	0	0	0	0	0
Sapeca 192220	4	0	0	0	0	0	2	2	3	1,5	2	3	0	0	0
Luan 197588	4	0	0	0	1	0	0	3	4	1,5	2	3	0	0	0
Teddy 199044	2	2	0	0	0	0	0	0	4	2	3	3	0	0	0

FIBROSSARCOMA	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfismo	Relação N:C	Nucléolos		Citoplasma (cor)
											Quantidade	Tamanho	
Luck 108685	1	1,5	2	1	0	1	1	1	1	2	0	0	1
Mei 117338	1,5	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
Belinha 140802	1,5	2	1,5	2	0	3	3	3	3	2	1	1	1,5
Cacau 179995	1,8	1,5	1,5	0	0	1	1	0	1	1,5	1	1	1
Theo 111699	1	1,5	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
Lock 112117	1	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
Sapeca 192220	1,5	1,5	1,5	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
Luan 197588	1,5	2	2	1	0	2	2	2	1	2	1	2	2
Teddy 199044	1	1,5	2	0	0	0	0	0	1	2	2	1,5	1

FIBROSSARCOMA	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células coroa	Células cabeça de inseto	Células lipídicas
		Célula	Material				□	Característica	Local				
Luck 108685	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0
Mei 117338	0	1,5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Belinha 140802	3	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0
Cacau 179995	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Theo 111699	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0
Lock 112117	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sapeca 192220	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0
Luan 197588	0	2	1	3	0	0	4	1	1	0	0	0	0
Teddy 199044	4	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0

MIXOSSARCOMA	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
									□	Apresentação	□	Intensidade		Quantidade	Tipo celular
Layca 120510	4	0	0	0	3	2	1	0	4	2	3	2	0	0	0
Bob 70719	4	0	0	0	0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	0

MIXOSSARCOMA	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfismo	Relação N:C	Nucléolos		Citoplasma (cor)
											Quantidade	Tamanho	
Layca 120510	1,5	1,5	1,5	0	0	2	2	3	2	2	0	0	2
Bob 70719	1,5	2	1,5	2	0	2	2	0	2	2	0	0	2

MIXOSSARCOMA	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Células cabeça de inseto	Células lipídicas
		Célula	Material				□	Característica	Local				
Layca 120510	0	2	1	4	0	0	3	2	1	0	0	0	0
Bob 70719	1	2	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0

HEMANGIOMA	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
									□	Apresentação	□	Intensidade		Quantidade	Tipo celular
Pantera 96568	4	2	2	0	0	0	4	0	3	1,8	2	2	1	2	1
Pantera 94826	4	1	0	2	0	0	3	0	2	1	0	0	0	0	0
Edgar 95477	4	1	0	0	0	0	3	2	1	1	0	0	0	0	0
Edgar 120208	4	1	0	0	0	0	3	2	1	1	0	0	0	0	0
Pipoca 125010	4	1	0	0	0	0	3	4	1	1	0	0	0	1	1
Thor 145070	4	2	0	1	3	0	4	0	2	1,5	1	1	1	1	1
Amy 146524	4	2	0	0	2	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0
Spike 147463	4	1	0	0	0	0	3	1	1	1,5	1	1	0	0	0
Lara 158117	4	2	0	1	3	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Nina 191783	4	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Pepe 107823	4	2	0	0	2	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0
Hanna 71926	4	2	0	0	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0
Natasha 54166	4	1	0	1	3	0	3	2	3	2	1	1	1	0	0

HEMANGIOMA	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfismo	Relação N:C	Nucléolos		Citoplasma (cor)
											Quantidade	Tamanho	
Pantera 96568	1	2	1,5	0	0	1	1	0	1	2	1	1	2
Pantera 94826	1,5	1,5	1	1	0	2	2	0	2	1,5	1	1	1
Edgar 95477	1,5	1,5	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1
Edgar 120208	1,5	1,5	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2
Pipoca 125010	2	2	2	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2
Thor 145070	1,8	2	1,5	0	0	2	2	0	0	2	0	0	1
Amy 146524	1,5	2	1,5	1	0	1	1	0	0	2	1	1	2
Spike 147463	1,5	2	1	0	0	1	1	0	1	2	0	0	3
Lara 158117	2	2	1,5	1	0	0	0	1	0	2	1	0	3
Nina 191783	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pepe 107823	2	2	1,5	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
Hanna 71926	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Natasha 54166	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2

HEMANGIOMA	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Céls cabeça de inseto	Células lipídicas
		Célula	Material					Característica	Local				
Pantera 96568	0	1	1,5	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0
Pantera 94826	0	1,5	1,5	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0
Edgar 95477	0	1	1,5	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Edgar 120208	0	1	1,5	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Pipoca 125010	1	1,5	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thor 145070	1	1,5	1,5	1	0	1	3	1	1	0	0	0	0
Amy 146524	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spike 147463	2	1,5	1,5	1	0	0	3	1	1	0	0	0	0
Lara 158117	0	1,5	1,5	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0
Nina 191783	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pepe 107823	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hanna 71926	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Natasha 54166	0	1	1	1	0	0	3	1	1	0	0	0	0

HEMANGIOSSARCOMA	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
										Apresentação		Intensidade		Quantidade	Tipo celular
Lola 143797	4	1	0	0	0	0	2	2	3	1,2	1	1	0	0	0
Cherry 60646	4	2	0	0	2	0	3	3	3	1,5	1	1	1	0	0
Pandora 71509	4	0	0	0	1	0	2	1	2	1,5	1	1	1	0	0
Luma 117323	4	2	0	0	0	0	2	2	4	1,5	1	2	0	0	0
Pity 125071	4	1	0	0	0	0	3	3	1	2	1	1	0	0	0
Scooby 119494	4	0	3	0	2	0	2	0	4	1,5	1	3	0	0	0
Bob 123925	4	1	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	2	0	0
Stitch 156652	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1,5	1	1	0	0	
Google 168069	4	2	0	0	0	0	2	3	4	1,5	1	1	0	0	0
Sol 174152	4	1	0	0	2	0	3	4	3	1	0	0	1	0	0
Sol 199084	4	1	0	0	2	0	2	0	3	1,5	1	2	2	0	0
Belinha 174600	4	1	2	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
Scote 194629	4	2	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0
Bob 197001	4	1	0	2	1	0	3	0	2	1	0	0	1	0	0
Atena 84787	4	0	0	0	2	0	2	1	4	1,5	2	3	2	0	0
Maria Francisca 165013	3	2	0	0	2	0	3	0	2	1	0	0	0	0	0

TPP	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
		Hipersegmentados								Quantidade	Apresentação	Quantidade	Intensidade		Quantidade
Miki 111344	4	2	0	0	0	2	2	2	4	1,5	2	3	0	0	0
Miki 131050	4	0	0	1	0	0	2	3	4	1,5	3	3	0	0	0
Lara 158117	3	0	0	0	0	0	2	1	2	1,5	1	1	0	0	0
TPP	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfismo	Relação N:C	Núcleolos		Citoplasma (cor)		
											Quantidade	Tamanho			
Miki 111344	1,5	2	2	2	1	3	2	2	2	2	1	2	3		
Miki 131050	1,5	2	1	2	1	1	1	0	1	2	0	0	3		
Lara 158117	1,5	2	1,5	2	0	2	2	1	2	2,5	1	1	3		
TPP	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Céls cabeça de inseto	Células lipídicas		
		Célula	Material					Característica	Local						
Miki 111344	3	1,5	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0		
Miki 131050	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2,5	0		
Lara 158117	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0		
TBNP	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
		Hipersegmentados								Quantidade	Apresentação	Quantidade	Intensidade		Quantidade
Mascote 74848	4	0	0	0	0	0	3	3	3	1,5	2	1	0	0	0
Sofia 92323	4	1	0	0	0	0	2	3	4	1,5	2	3	0	0	0
Yula 110476	4	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0
Belinha 73332	3	0	0	0	0	0	3	0	2	1,5	1	1	0	0	0
TPP	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariose	Cariomegalia	Pleomorfismo	Relação N:C	Núcleolos		Citoplasma (cor)		
											Quantidade	Tamanho			
Mascote 74848	1,5	2	1	2	1	1,5	1,5	0	1,5	2	1	1	1		
Sofia 92323	1,5	2	2	2	1	1	1	0	1	2	1	1	2		
Yula 110476	1,5	2	1	3	1	2	2	1	2	2	1	1	2		
Belinha 73332	1,5	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2		
TPP	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Céls cabeça de inseto	Células lipídicas		
		Célula	Material					Característica	Local						
Mascote 74848	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0		
Sofia 92323	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0		
Yula 110476	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0		
Belinha 73332	3	0	0	0	1	0	1	1	1	0	2	2	0		

LIPOSSARCOMA	Contaminação sangue	Neutrófilos	Eosinófilos	Mastócitos	Macrófagos	Linfócitos	Plaquetas	Vasos sanguíneos	Celularidade		Coesão celular		Apoptose	Eritropoiese extram.	
									□	Apresentação	□	Intensidade		Quantidade	Tipo celular
		Hipersegmentados													
Sophia 144618	3	0	0	0	0	0	1	0	3	1,5	1	1	0	0	0
Eros 161658	4	0	0	0	0	0	1	1	4	2	3	2	0	0	0
Joana 165568	2,5	0	0	0	0	0	1	4	4	2	2	2	0	0	0
LIPOSSARCOMA	Aparência celular	Formato nuclear	Padrão de cromatina	Binucleação	Multinucleação	Anisocitose	Anisocariocite	Cariomegalia	Pleomorfismo	Relação N:C	Nucléolos		Citoplasma (cor)		
											Quantidade	Tamanho			
Sophia 144618	1,5	2	2	2	0	2	2	2	2	2,5	2	1,5	2		
Eros 161658	2	2	2	2	0	3	3	2	2	2,5	2	2	2		
Joana 165568	2	2	2	0	0	1	1	1	1	2	1	1	1		
LIPOSSARCOMA	Citoplasma (vacúolos)	Eritrofagocitose		Índice mitótico	Anel de sinete	Figuras angioformativas	Matriz			Fibras colágenas	Células em coroa	Céls cabeça de inseto	Células lipídicas		
		Célula	Material				□	Característica	Local						
Sophia 144618	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4		
Eros 161658	4	0	0	0	3	0	1	1	1	0	0	0	4		
Joana 165568	4	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	4		