

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

Estudo retrospectivo da sobrevida de cães com osteossarcoma apendicular submetidos à amputação de membro com ou sem quimioterapia adjuvante

CAMILA DUARTE PENTER

PORTO ALEGRE

2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

Estudo retrospectivo da sobrevida de cães com osteossarcoma apendicular submetidos à amputação de membro com ou sem quimioterapia adjuvante

Autor: Camila Duarte Penter

**Trabalho apresentado como requisito parcial para
graduação em Medicina Veterinária**

Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Co-orientador: Msc. Luciana Oliveira de Oliveira

PORTO ALEGRE

2013

Este trabalho foi idealizado pensando em todos aqueles que um dia tiveram um cão, o cuidaram, alimentaram, protegeram, e amaram.

Deste cão receberam muito carinho, com ele brincaram e passearam. Dedico este trabalho a todos aqueles que um dia tiveram um cão que ficou irremediavelmente doente, e por ele fizeram tudo que foi possível. Dedico este trabalho a todos os cães que ficaram irremediavelmente doentes, e que em algum momento todo conhecimento médico foi insuficiente para curá-los. Espero que possamos contribuir para que num futuro próximo seu sofrimento possa ser evitado e que eles possam continuar fazendo seus donos felizes.

Não há como chegar ao final deste trabalho sem lembrar e agradecer a pessoas que de várias formas contribuíram para com a minha formação acadêmica. A colaboração de cada um durante estes anos de graduação tem como consequência a elaboração deste trabalho:

Ao meu orientador Daniel Gerardi pelo incentivo e apoio. À minha co-orientadora Luciana Oliveira pelas muitas contribuições e por ter me permitido acompanhá-la em tantas cirurgias . À Luciane Vieira que viabilizou minha bolsa de extensão, e por ter me incentivado. Aos demais integrantes do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul composto por médicos veterinários, alunos bolsistas e estagiários.

Aos professores e funcionários da Faculdade de Veterinária que possibilitaram ensino de alta qualidade. Aos médicos veterinários e funcionários do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul por terem oportunizado momentos que complementaram minha formação, especialmente a Dra Nina, Dra Irene, Dr Fábio e Dr. Mauro.

A todos amigos e familiares que souberam compreender minhas ausências. Um agradecimento especial para minha irmã Julia que me emprestou o carro para ir para a faculdade.

Aos meus companheiros felinos e caninos que completam a família: Folia, Fuzarka, Mi e Antonia.

"O filhote de homem... O filhote de homem? disse ele. Eu defendo o filhote de homem. Não há perigo num filhote de homem. Não tenho o dom da palavra, mas falo a verdade. Deixem-no correr com o Bando e ser aceito como os outros. Eu mesmo vou ensiná-lo."

“Somos do mesmo sangue, tu e eu”

(Rudyard Kipling, O Livro da Selva)

RESUMO

As neoplasias ósseas representam aproximadamente 5% de todos os tumores que acometem cães e gatos. O osteossarcoma é o mais freqüente, acometendo mais de 85% destes animais, mas pode-se encontrar outros tipos histológicos. Esta enfermidade ocorre principalmente em cães de meia idade a idosos. O osteossarcoma pode ser classificado quanto a localização anatômica em apendicular, axial ou extra-esquelético. Estes tumores são geralmente malignos, e muito agressivos com ocorrências de metástases principalmente no pulmão e outros ossos. Este estudo busca classificar e caracterizar a população de pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular, submetidos à cirurgia de amputação de membro atendida no Hospital de Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012. Pretende-se ainda comparar o tempo de sobrevida entre o grupo de cães submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico adjuvante em relação ao grupo de cães tratados somente com cirurgia de amputação. Os dados foram obtidos através de dos registros clínicos dos pacientes caninos com diagnóstico confirmado, por meio de exame radiográfico, citológico e/ou histopatológico, de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro. A análise estatística foi feita através do programa BioEstat 5.0, com comparação entre os grupos pelo teste Logrank e elaboração de uma curva de sobrevida de Kaplan-Meier. O grupo de pacientes investigados era composto de 40 animais, 25 fêmeas e 15 machos. A raça mais presente nesse grupo foi dos cães Rotweiller. A idade média do diagnóstico foi de nove anos. A média de peso entre os cães incluídos no estudo foi de 34,3 kg. A maioria dos pacientes desenvolveu o tumor nos membros torácicos. Foi possível averiguar o tempo de sobrevida de 33 animais pertencentes ao total de pacientes investigados. Dez animais foram tratados apenas com cirurgia apresentando média de sobrevida de 123,2 dias enquanto 23 animais foram tratados com cirurgia e quimioterapia, apresentando média de sobrevida de 253,4 dias ($p=0,0015$). A intervenção cirúrgica por meio de amputação do membro afetado, associada à quimioterapia adjuvante, é o tratamento que proporcionou maior sobrevida para cães com osteossarcoma apendicular.

ABSTRACT

The bone neoplasms represent approximately 5% of all tumors that affect dogs and cats. Osteosarcoma is the most common, affecting over 85% of these animals, but there are other histologic types. This disease occurs primarily in middle age to elderly dogs. Osteosarcoma can be classified according to the anatomic location in appendicular, axial or extra-skeletal. These tumors are usually malignant and very aggressive with occurrence of metastases primarily in the lung and bone. This study aims to characterize the population of canine patients with appendicular osteosarcoma, undergoing surgery for limb amputation treated at Hospital de Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul between August 2006 and December 2012. The aim is also to compare survival time between the group of dogs undergoing adjuvant anticancer chemotherapy compared to the group of dogs treated with amputation surgery only. Data were obtained from clinical records of canine patients with appendicular osteosarcoma that went through surgery for limb amputation diagnosed with through radiography, cytology and / or histopathology. Statistical analysis was performed using the program BioEstat 5.0, a comparison between groups Logrank by test and the elaboration of a survival curve of Kaplan-Meier. The group of studied patients consisted of 40 animals, 25 females and 15 males. The most common breed in this group was of Rottweiler dogs. The average age of diagnosis was nine years old. The average weight of the dogs included in the study was 34.3 kg. Most patients developed tumors in the forelimbs. It was possible to determine the survival time of 33 animals within the investigated patients. Ten animals were treated with surgery alone with a mean survival of 123.2 days while 23 animals were treated with surgery and chemotherapy, with median survival of 253.4 days ($p = 0.0015$). Surgical intervention by amputation of the affected limb, associated with adjuvant chemotherapy, is the treatment that provided improvement on the survival of dogs with appendicular osteosarcoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por idade atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012..... 32
- Figura 2. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por raça atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012..... 33
- Figura 3. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por peso atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012..... 34
- Figura 4. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por local acometido atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012. 34
- Figura 5. Curva de Kaplan-Meier dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro, tratados ou não com quimioterapia adjuvante, atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012..... 35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	Incidência	12
2.2	Etiologia	12
2.3	Apresentação	13
2.4	Sinais clínicos.....	13
2.5	Alterações metabólicas e bioquímicas	14
2.6	Patologia e comportamento biológico	15
2.7	Diagnóstico e diagnóstico diferencial.....	16
2.8	Radiografia	17
2.9	Cintilografia óssea	17
2.10	Tomografia computadorizada	18
2.11	Ressonância magnética	19
2.12	Citopatologia	19
2.13	Histopatologia	20
2.14	Tratamento	21
2.15	Cirurgia de amputação de membro.....	21
2.16	Cirurgia de preservação de membro	22
2.17	Quimioterapia.....	23
2.18	Radioterapia	25
2.19	Controle da dor e cuidados paliativos.....	26
2.20	Fatores prognósticos	29
3	ESTUDO RETROSPECTIVO	30
3.1	Materiais e métodos.....	30
3.2	Resultados	31
3.3	Discussão	36
4	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	ANEXO A – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE TUMORES ÓSSEOS	48
	ANEXO B – ESTADIAMENTO DOS TUMORES ÓSSEOS	51

1 INTRODUÇÃO

Os cuidados com a saúde e bem estar dos animais de estimação progrediram muito nos últimos anos. A medicina veterinária avançou em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento. Além disso, os proprietários estão mais atenciosos aos seus animais e mais cientes quanto aos procedimentos e serviços disponíveis. Como consequência, houve redução das taxas de morte decorrentes de doenças infecciosas e aumento da longevidade dos animais levando a possibilidade do desenvolvimento de doenças crônicas e degenerativas relacionadas à idade avançada, como o câncer (GILSON et al., 2008).

A maioria das neoplasias ocorre em cães senis. Neoplasias ocorrentes em cães jovens incluem o histiocitoma, o adamantimoma, alguns sarcomas, como o osteossarcoma, uma pequena porcentagem dos linfomas e o tumor venéreo transmissível (OWEN, 1984; MCENTEE, 2002). Durante os últimos anos, foram feitos grandes avanços e hoje há diversas modalidades de tratamentos disponíveis na oncologia veterinária. As neoplasias são melhores manejadas se o tratamento correto for começado no estágio inicial da doença , enquanto o tumor venéreo transmissível ,por exemplo,pode ser permanentemente curado.

O sarcoma osteogênico é o tumor ósseo maligno mais comum em humanos e cães. Em humanos, o câncer de ossos é relativamente raro com taxas de incidência próximas ou abaixo de um para 100.000 indivíduos na maioria dos países. Em cães, uma taxa de incidência de 7,9 para cada 100.000 cães foi reportada (RU et al., 1998). O osteossarcoma canino e humano tem muitas similaridades, incluindo uma predileção por regiões metafisárias de ossos longos, malignidade de grau alto, alta taxa de metástase, e o pulmão como principal local de metástases. Para as duas espécies, as opções de tratamento são cirurgia de amputação de membro ou de preservação de membro, aliadas à quimioterapia adjuvante (MORELLO et al. 2011). Entretanto, não existe estratégia de prevenção efetiva, porque a etiologia osteossarcoma permanece desconhecida e pouco se sabe sobre os fatores de risco para ambas as espécies. A limitada variação geográfica na incidência do osteossarcoma humano sugere mínimo envolvimento ambiental. Foi sugerido que fatores do hospedeiro, como velocidade do crescimento ósseo, podem ser importantes para o desenvolvimento do osteossarcoma (RU et al., 1998).

O tratamento do câncer nos animais de estimação tem se tornado mais comum na prática veterinária com a evolução de conhecimento, fármacos antineoplásicos, e técnicas terapêuticas.

Apesar de alguns tipos de cânceres ainda não serem efetivamente curados, muitos tutores tentam várias medidas para prolongar a vida de seu animal de estimação (GAYNOR, 2008). Para o osteossarcoma apendicular, o tratamento necessita ser direcionado ao controle do tumor primário e dos possíveis focos de metástases. Isto é possível através de cirurgia de amputação ou de preservação de membro associados a realização de quimioterapia adjuvante. Todos os pacientes portadores desta neoplasia devem ser avaliados e tratados para dor conforme necessário. A abordagem inicial do manejo da dor é feita tratando-se diretamente a neoplasia, via cirurgia e quimioterapia. A outra abordagem se dá através de tratamentos auxiliares, como métodos farmacológicos e não farmacológicos (LOONEY, 2010).

Tumores espontâneos em cães podem servir de modelos do câncer humano e terapia molecular, tendo maior similaridade que muitos experimentos de modelos tumorais atuais. O osteossarcoma canino é um modelo adequado para osteossarcoma em humanos, devido à algumas características importantes para as pesquisas. Dentre estas, se pode citar a alta incidência do tumor em cães, similaridades no comportamento biológico, características moleculares comuns, tamanho corporal grande das raças mais frequentemente afetadas e mesmo ambiente sendo compartilhado entre ambas as espécies (MORELLO et al., 2001). Cães têm um ciclo de vida mais curto do que os humanos, com progressão da doença mais rápida e disseminação metastática do câncer mais precoce. Isto permite a finalização de estudos clínicos nesta espécie mais rapidamente quando comparada a pacientes humanos. Como não há medicamentos quimioterápicos específicos para a medicina veterinária, os pacientes humanos e caninos utilizam, quando possível, os mesmos fármacos. Infelizmente, os custos altos dos tratamentos para manejo do câncer em cães muitas vezes são proibitivos, principalmente quando se trata de novas terapias.

Estudos foram realizados em outros países relatando os resultados de procedimentos cirúrgicos, aliados ou não, a diferentes protocolos de quimioterapia. Em geral, as pesquisas apontam que o tempo de sobrevida aumenta com a associação de quimioterapia à cirurgia (BERG et al., 1992; CHUN et al., 2000). Não parece haver diferenças quanto ao tipo de cirurgia, se amputação ou preservação de membro, em relação ao tempo de sobrevida (STRAW e WITHROW, 1996). Os protocolos estudados se baseiam em cisplatina, carboplatina e doxorrubicina, de forma única ou combinada (SHAPIRO et al., 1988; KRAEGEL et al., 1991; STRAW et al., 1991; BERG et al., 1992, 1995; THOMPSON e FUGENT, 1992; MAULDIN et

al., 1988; BERGMAN et al., 1996). Em um estudo realizado no Brasil, Silveira et al. (2008) corroboram a hipótese que a cirurgia de amputação associada à quimioterapia com cisplatina proporciona maior tempo de sobrevida aos cães acometidos por osteossarcoma. Entretanto, há uma carência de relatos publicados em nosso país acerca do uso de outros quimioterápicos com propriedades menos tóxicas como a carboplatina.

O propósito deste trabalho é caracterizar a população de pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular, submetidos à cirurgia de amputação de membro atendida no Hospital de Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012. Pretende-se ainda comparar o tempo de sobrevida entre o grupo de cães submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico adjuvante em relação ao grupo de cães tratados somente com cirurgia de amputação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Incidência

Dentre os tumores ósseos primários que mais frequentemente acometem os cães estão incluídos o osteossarcoma, o condrossarcoma, o fibrossarcoma e o hemangiossarcoma. Destes o osteossarcoma é o mais comum, responsável por 85% de todos os tumores ósseos diagnosticados (BERGMAN et al., 1996; MORELLO et al., 2001; MULLINS et al., 2004; MOORE et al., 2007; LANE et al., 2012). Outros autores citam incidência entre 50 e 90% (MAULDIN et al., 1988; KENT et al., 2004). Alguns estudos relatam que o osteossarcoma canino corresponde ainda a 4% do total de neoplasias malignas e que a incidência da doença chega a aproximadamente 8.000 novos casos ao ano nos Estados Unidos (STRAW et al., 1991; BERGMAN et al., 1996; MULLINS et al., 2004). Dobson et al. (2002) estimaram que no Reino Unido a incidência do osteossarcoma canino é de 75 novos casos para cada 100.000 cães ao ano.

2.2 Etiologia

Trata-se de um tumor de causa desconhecida, porém alguns fatores foram identificados como possivelmente envolvidos em sua origem. Em função da grande incidência de osteossarcoma na região metafisária de cães de raças grandes, acredita-se que o tamanho corporal está relacionado às causas desta neoplasia. É possível que devido ao elevado peso corporal, sejam causados micro traumas aos discos interfisários de modo contínuo. Nestes animais o disco interfisário, região de intensa atividade celular, permanece aberto por mais tempo e fica sujeito a induções miogênicas que poderiam levar ao desenvolvimento de osteossarcoma. No entanto, esta teoria ainda não foi corroborada (GELLASCH et al., 2002).

Esta neoplasia tem sido associada a fraturas prévias e a outras doenças ósseas como infartos e cistos. Existem alguns relatos de casos sobre tumores que se desenvolvem em locais que receberam implantes ortopédicos (MURPHY et al., 1997; DUNN et al., 2012). Neste caso, fatores que podem contribuir para o seu desenvolvimento seriam o dano tecidual do

trauma original, a atividade celular alterada associada com o processo de cicatrização óssea, infecção, corrosão do implante e eletrólise dos metais. O osteossarcoma também pode ser induzido por radiação em protocolos envolvendo doses maiores que 3,5 Gy por fração. Outras causas potenciais citadas incluem transmissão viral e predisposição genética (MORELLO et al., 2011).

2.3 Apresentação

Osteossarcoma apendicular é uma doença que afeta mais frequentemente cães de raça grande a gigante. As raças pequenas são 20 vezes menos propensas a desenvolver a doença. Predisposições raciais têm sido relatadas por diversos estudos, no entanto tamanho e particularmente altura são fatores de risco mais importantes (RU et al., 1998; CAVALCANTI et al., 2004; GOMES et al., 2006; MOORE et al., 2007; SILVEIRA et al., 2008). Alguns estudos concluem que não há predisposição por sexo (KENT et al., 2004), enquanto outros apontam maior incidência em fêmeas (WITHROW et al., 1993; MOORE et al., 2007) e outros em machos (CAVALCANTI et al., 2004, GOMES et al., 2006, CHUN, 2005, SILVEIRA et al., 2008). Cães castrados têm duas vezes mais risco para desenvolver osteossarcoma quando comparados a cães intactos independentemente do sexo (RU et al., 1998). Assim como outras neoplasias, a idade da maioria dos cães ao diagnóstico é dos sete aos nove anos, porém existe uma subpopulação de cães com idade entre um e dois anos fazendo com a distribuição seja bimodal (POWERS et al., 1991; WITHROW et al., 1993; CAVALCANTI et al., 2004; CHUN, 2005; GOMES et al., 2006; MOORE et al., 2007; SILVEIRA et al., 2008).

2.4 Sinais clínicos

Os pacientes apresentam aumento de volume, dor e claudicação, edema localizado ou generalizado em membros e fraturas patológicas como sinais mais comuns. O membro afetado muitas vezes apresenta uma massa firme e dolorosa à palpação (CHUN e LORIMIER, 2003; MORELLO et al., 2011). A dor e claudicação têm origem em micro fraturas e ruptura do periósteo, consequências do processo de extensão do tumor e fraturas patológicas. Esta

desorganização do tecido ósseo em função do desenvolvimento tumoral torna o osso frágil e predisposto a fraturas patológicas. O crescimento do tumor pode levar a uma compressão tecidual significativa que impede a drenagem linfática normal e forma o edema por obstrução.

O surgimento dos sinais pode ter início agudo e evolução crônica (MORELLO et al., 2011). Inicialmente, o paciente pode apresentar apenas dor e claudicação. Sinais de afecção sistêmica, como febre, anorexia ou perda de peso, são incomuns no estágio inicial da doença. Os cães que desenvolvem metástases pulmonares podem apresentar apatia, anorexia, perda de peso, fraqueza, tosse e dispnéia, porém estes dificilmente são observados no momento do diagnóstico (CHUN e LORIMIER, 2003).

2.5 Alterações metabólicas e bioquímicas

As alterações metabólicas que ocorrem em pacientes oncológicos, animais e humanos, apenas começaram a ser identificadas (KAZMIERSKI et al., 2001). Em seu trabalho, Mazzaferro (2001) cita que a perda energética é significativamente maior antes e depois da cirurgia, sendo que no período pós-operatório tais cães apresentam uma taxa diminuída de síntese protéica, uma perda excessiva de nitrogênio na urina e um aumento do fluxo de glicose, em comparação com cães saudáveis e jovens. Uma pesquisa realizada por Kazmierski et al. (2001) concluiu que cães com osteossarcoma apresentam concentrações séricas de zinco, cromo e ferro menores do que cães saudáveis.

Os níveis séricos da enzima fosfatase alcalina podem estar elevados em pacientes acometidos por osteossarcoma, devido à elevação na sua isoenzima fosfatase alcalina óssea. Estas alterações não são, contudo, específicas deste tumor, visto que outras neoplasias ósseas ou processos reativos nos tecidos ósseos também podem provocar seu aumento. As concentrações séricas de fosfatase alcalina total podem ser utilizadas como fatores de prognóstico, pois cães com níveis normais pré-cirúrgicos vivem mais. Após a cirurgia, não há consenso sobre a relação das elevações séricas e o surgimento de metástases ou recidiva (SELVARAJAH e KIRPENSTEIJN, 2010).

A investigação de marcadores de reabsorção óssea pode contribuir para o diagnóstico e manejo terapêutico do osteossarcoma canino, pois refletem com mais precisão as mudanças dinâmicas do metabolismo ósseo (SELVARAJAH e KIRPENSTEIJN, 2010). Os resultados

obtidos por Lacoste et al. (2006), sugerem que altos níveis de amino-telopeptídeos excretados na urina podem sustentar o diagnóstico de osteólise focal esquelética e sua redução após o tratamento pode refletir a eliminação ou minimização de reabsorção óssea patológica. Em um estudo conduzido por Lucas et al. (2008), foram estudados cinco marcadores de reabsorção óssea, dentre os quais somente os amino-telopeptídeos séricos e da urina estavam aumentados em cães com osteossarcoma apendicular.

2.6 Patologia e comportamento biológico

Os locais de ocorrência do osteossarcoma primário são o esqueleto apendicular, o esqueleto axial e os tecidos extra-esqueléticos como órgãos viscerais, pele e glândulas mamárias. O osteossarcoma apendicular ocorre geralmente na região metafisária dos ossos longos. O membro torácico está envolvido mais frequentemente que o pélvico. O rádio distal é mais acometido que o úmero proximal. No membro posterior ocorre no fêmur e na tíbia em igual frequência (ENDICOTT, 2003).

O osteossarcoma é classificado como simples se o único tipo de matriz extracelular produzida pelas células neoplásicas for óssea ou osteóide. Caso forem produzidos três ou mais tipos de matriz extracelular é classificado como composto, entretanto nenhum destes tipos deve somar mais do que 75% do total da matriz extracelular produzida (LOUKOPOULOS E ROBINSON, 2007). De acordo com a classificação de Slayter et al. (1994), o osteossarcoma canino é classificado histologicamente em subtipos de acordo com a qualidade e quantidade de matriz extracelular produzida, chamados osteoblástico produtivo, osteoblástico não produtivo, condroblástico e fibroblástico. A classificação em osteoblástico produtivo e não produtivo refere-se à quantidade total de matriz produzida pelas células tumorais maior ou menor que 10%, respectivamente. Quando existem lesões císticas com conteúdo sanguíneo é chamado de telangiectático. Quando estão presentes células gigantes em abundância é chamado de subtipo com células gigantes, ou se tiver baixo nível de diferenciação é chamado de indiferenciado.

O esquema de graduação histológica elaborado para osteossarcoma canino se baseia em critérios histológicos como pleomorfismo celular, mitoses, quantidade de matriz, porcentagem de células tumorais e quantidade de necrose (NEWMAN, 2003). Estas características são avaliadas

para gerar um escore que é atribuído ao tumor, cujo valor varia entre um e 10 sendo então convertido à graduação I, II ou III.

O osteossarcoma apendicular canino é um tumor altamente agressivo. Aproximadamente 90% dos cães irão morrer em consequência de metástase dentro de um ano do diagnóstico quando tratados apenas com cirurgia de amputação, no entanto menos de 10% dos cães tem metástases clinicamente detectáveis no momento de diagnóstico inicial (MORELLO et al., 2011). Metástases ocorrem principalmente por rotas hematógenas, particularmente para os pulmões e outros ossos. As metástases pulmonares são consideradas o problema mais grave decorrente do osteossarcoma e ainda não é possível prever o potencial metastático do tumor nos casos individuais (LOUKOPOULOS E ROBINSON, 2007).

Uma pesquisa realizada a partir de 140 casos de cães com osteossarcoma revelou que 35% enquadravam-se histologicamente como grau III, 37 % como grau II e 28% como grau I. Os tumores primários que geraram metástases eram de graduação mais alta do que tumores primários que não geraram metástases. O subtipo histológico osteoblástico não produtivo estava associado a casos de graduação mais alta. Nos casos de osteossarcoma apendiculares os tumores distais apresentaram graduação mais alta em relação aos tumores proximais (LOUKOPOULOS E ROBINSON, 2007).

2.7 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico suspeito é baseado no histórico, exame físico, exames laboratoriais consistindo de hematologia, bioquímica sérica e urinálise e exames de imagem como ultrassonografia, radiografia, tomografia computadorizada e cintilografia óssea. A confirmação é obtida através de biopsia da lesão óssea feita por citologia ou histopatologia (CHUN, 2005). Linfonodos regionais devem palpados e em caso de aumento de volume deve-se proceder com realização de biopsia.

As principais afecções a se considerar no diagnóstico diferencial para tumor ósseo primário incluem a osteomielite fúngica ou bacteriana, cisto ósseo atípico, outras neoplasias primárias e neoplasia metastática. Casos de osteomielite bacteriana são mais comuns em pacientes com histórico de trauma ou procedimentos cirúrgicos. Por meio de da anamnese é possível determinar exposição a áreas endêmicas de doenças fúngicas. Estes pacientes

frequentemente têm doença sistêmica e lesões ósseas afetando mais de um local ao contrário de pacientes com osteossarcoma. É importante no momento do diagnóstico realizar um exame ortopédico para diferenciar processos neoplásicos de outras doenças ortopédicas comuns como osteoartrite, ruptura do ligamento cruzado cranial e displasia do quadril principalmente quando não há aumento de volume externamente visível e o cão demonstra apenas dor e claudicação.

2.8 Radiografia

Conforme Nemanic et al. (2006), a radiografia é o exame de imagem mais difundido para diagnosticar o osteossarcoma apendicular canino e realizar pesquisa de metástase. É um método auxiliar para avaliar o tumor quanto a sua extensão em relação ao envolvimento ósseo e tecidos moles. Pode distinguir as neoplasias ósseas de outras condições ortopédicas não neoplásicas como problemas articulares, fraturas, osteomielites e doenças ósseas metabólicas. As imagens obtidas podem ser fundamentais para o planejamento da coleta de amostras. São recomendadas, além das radiografias regionais, radiografias torácicas em três posições. Radiografias inspiratórias em alto detalhe podem identificar metástases pulmonares a partir de sete milímetros de diâmetro.

O aspecto radiográfico do osteossarcoma apendicular pode variar desde lítico até blástico apresentando muitas vezes uma mistura de ambos os padrões. As lesões típicas se caracterizam por lise cortical e proliferação periosteal, que muitas vezes são severas o suficiente para interromper a camada cortical óssea. Algumas imagens apresentam neoformação óssea perpendicular ao eixo cortical do osso em paliçada, efeito conhecido como explosão solar. É possível encontrar elevação do periósteo, causada por hemorragia, sendo estas formações chamadas de triângulo de Codman, o que não é patognomônico de osteossarcoma. Em geral ocorre a perda do padrão trabecular fino e algumas vezes se observa fratura patológica. As lesões são tipicamente encontradas na região metafisária e o osteossarcoma raramente atravessa a cápsula articular (ENDICOTT, 2003).

2.9 Cintilografia óssea

É um método de diagnóstico por imagem contrastada que realiza uma busca por todo corpo do paciente usando o metileno difosfato marcado com tecnécio 99m. Pode identificar metástases ósseas mais precocemente em relação aos demais em vista da alta sensibilidade para anormalidades esqueléticas, porém não é realizado no Brasil do modo rotineiro. As regiões com atividade osteoplástica são identificadas incluindo lesões ortopédicas inflamatórias entre outras. A cintilografia é mais sensível do que a radiografia para metástases ósseas, pois revela remodelações que se desenvolvem antes que as modificações estruturais possam ser detectadas pelas imagens radiográficas. No caso de uma lesão suspeita ser identificada, há necessidade de radiografias ou biopsia, já que não é um exame específico para o diagnóstico de neoplasia (CHUN E LORIMER, 2003). Assim sendo, a cintilografia é um exame que contribui com informações mais funcionais do que anatômicas.

2.10 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada pode ser considerada como uma das ferramentas mais valiosas dentre técnicas de obtenção de imagens para a neurologia, ortopedia e oncologia. Ao contrario da radiografia, em que a imagem resultante é a soma de estruturas justapostas, a tomografia computadorizada permite imagens em cortes seccionais das estruturas anatômicas com maior resolução. É uma excelente modalidade para avaliação óssea que também pode ser usada para tecidos moles. Muitas vezes, o uso de contraste permite observação de mais detalhes quando comparado a outros métodos (OHLERTH e SCHARF, 2007).

Essa técnica tem auxiliado na detecção precoce de metástases pulmonares, em função da possibilidade de detectar lesões menores que seis milímetros de diâmetro. Este exame permite a correta localização de massas torácicas diferenciando a origem pulmonar, mediastinal ou parietal. Ainda é possível realizar uma avaliação mais precisa quanto à origem da massa ser inflamatória ou neoplásica e também detectar envolvimento dos linfonodos mediastinais e hilares (JOHNSON et al., 2007). Entretanto, a especificidade para detecção de metástases pulmonares pode ser menor que radiografias torácicas, porque nódulos pequenos não neoplásicos e clinicamente sem significado são mais facilmente identificados na tomografia (NEMANIC et al., 2006; LEBLANC E DANIEL, 2007). A tomografia computadorizada também pode ser usada para auxiliar na

biopsia aspirativa por agulha fina de lesões suspeitas através das técnicas descritas para os diversos órgãos (TIDWELL E JONES, 1999; LEBLANC E DANIEL, 2007).

2.11 Ressonância magnética

É uma excelente modalidade para avaliar tumores originados dos tecidos moles, pela superioridade em relação à tomografia computadorizada, pela sua habilidade de diferenciar as estruturas moles do organismo. Hoje em dia ainda se trata de um exame pouco acessível no Brasil por causa de seu alto custo, O aumento da disponibilidade dos equipamentos e o treinamento de profissionais especializados devem ampliar o uso rotineiro desta modalidade para avaliação de neoplasias do sistema musculoesquelético nos pacientes veterinários. Futuramente a escolha entre tomografia computadorizada e ressonância magnética estará largamente baseada em disponibilidade e relação entre custo e benefício. Nos pacientes humanos, é frequentemente usada para obtenção de imagens de extremidades, muito indicada na ortopedia para a avaliação de danos a ligamentos e outros tecidos moles devido ao seu contraste tecidual superior. Na oncologia humana, é a modalidade de escolha para o planejamento de procedimentos de preservação de membro (LEBLANC E DANIEL, 2007). As medidas obtidas pela ressonância magnética são em geral menos precisas do que da tomografia computadorizada, porém a extensão do tumor não é subestimada. Isto é importante, pois a subestimação do tamanho tumoral pode levar diretamente a falhas no tratamento das cirurgias de preservação de membro para osteossarcoma (ENDICOTT, 2003).

2.12 Citopatologia

A biopsia aspirativa por agulha fina é uma técnica útil e minimamente invasiva para diagnosticar neoplasias e diferenciar de outros processos infecciosos ou inflamatórios. Este é um procedimento simples, de caráter ambulatorial que não requer anestesia, com baixas taxas de complicação e baixo custo (BRITT et al., 2007). Em compensação, a baixa celularidade e perda da arquitetura celular do exame citológico pode levar a falhas na interpretação, criação de artefatos e resultados inconclusivos (SHARKEY et al., 2007). Há certa correlação significativa

entre o resultado dos exames citológicos com histopatológicos pré-cirúrgicos e pós-cirúrgicos. Em um estudo conduzido por Loukopoulos et al. (2005), a citologia foi capaz de diferenciar lesões malignas de não malignas em 70% dos casos e capaz de diferenciar sarcoma de outras lesões em 52%.

Recomenda-se obter de duas a quatro amostras do centro da lesão, pois aumenta a chance de diagnóstico devido à natureza heterogênea do osteossarcoma. Amostras removidas da periferia da lesão podem não conter células neoplásicas e apresentar aspecto reativo (WYPIJ, 2011). Havendo lise cortical no tecido ósseo para esfoliar uma quantidade suficiente de células é possível observar grande quantidade de células mesenquimais imaturas, que podem ter osteóide intracitoplasmático ou extracelular. Também podem estar presentes osteoblastos benignos e osteoclastos. As células do osteossarcoma geralmente são circulares ou ovais e tem núcleos excêntricos, com ou sem nucléolos, entre outras alterações características de neoplasia (REINHARDT et al., 2005). Em lesões causadas por osteomielite ainda é possível observar grande quantidade de células inflamatórias e microrganismos (CHUN e LORIMIER, 2003).

2.13 Histopatologia

A biopsia de amostras de tecido ósseo permite uma melhor acurácia em relação à biopsia aspirativa, uma vez que origina maior quantidade de material, com menores artefatos e a arquitetura tecidual é mantida (BERZINA et al., 2008). O exame histopatológico é recomendado para confirmação do diagnóstico principalmente quando a citologia para osteossarcoma é inconclusiva. Com esta técnica, ainda há a possibilidade de classificar o tumor quanto ao padrão histológico dado pelo tipo celular predominante e matriz produzida. Apesar de se extrair um maior número de informações a partir desta coleta, e consequentemente se chegar com maior proximidade ao diagnóstico conclusivo, deve ser considerado que é um procedimento que requer anestesia, tem maior custo e pode gerar mais complicações ao paciente. No pós-operatório é possível ocorrer edema, hematoma e hemorragia, infecção, e fratura iatrogênica (CHUN e LORIMIER, 2003). Existem técnicas abertas ou fechadas, feitas com agulhas ou trépanos. Algumas resultam em menor quantidade de material, mas estão associadas a menores riscos (WYPIJ, 2011). De acordo com o trabalho publicado por Berzina et al. (2008), a correlação foi de 71% comparando biopsia por citologia em relação aos dois dos tipos de coleta realizados para

histopatologia, incisional e excisional. Considerando somente as lesões neoplásicas, o diagnóstico citológico apontava uma correlação de até 92% em relação ao diagnóstico histológico, enquanto para lesões não neoplásicas a correlação era reduzida para 27%.

2.14 Tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico de osteossarcoma, existem algumas opções de tratamento, tanto definitivas quanto paliativas, que podem ser oferecidas ao proprietário. De acordo com Gilson (1998) os tratamentos contra o câncer devem ser definidos de acordo com sua finalidade, ou seja, qualquer tratamento com a intenção de curar deve ser considerado terapia definitiva, enquanto os tratamentos realizados para controlar os sinais clínicos e prolongar a vida devem ser considerados paliativos. É inapropriado utilizar um protocolo paliativo enquanto há possibilidade de controle em longo prazo e vice-versa, podendo resultar em controle inadequado do tumor e qualidade de vida negativa para o paciente. Assim sendo, é vital médicos veterinários clínicos, oncologistas e proprietários discutirem o objetivo da terapia antes de seu início. Para cães com osteossarcoma apendicular, o tratamento com intenção curativa é definido como aquele que almeja controle do tumor local e prevenção ou retardamento de metástases (MORELLO et al., 2011).

A amputação não é mais a única opção que pode ser oferecida como tratamento cirúrgico. Cirurgias de preservação de membro se tornaram mais comuns e protocolos de quimioterapia adjuvante aumentaram significativamente o tempo de sobrevida médio dos pacientes. A presença de metástase detectável por radiografia no momento do diagnóstico influencia significativamente nas opções de tratamento para cães com osteossarcoma. Mesmo que a cirurgia não seja uma opção viável, existem alternativas disponíveis para promover o controle da dor e promover melhor qualidade de vida (ENDICOTT, 2003).

2.15 Cirurgia de amputação de membro

A primeira opção de tratamento que surgiu para cães com osteossarcoma apendicular foi a amputação do membro afetado. Ainda hoje, se mantém como o tratamento de escolha, porque

promove a ressecção completa do tumor primário, elimina o foco de dor e previne fraturas patológicas. Além disto, esta cirurgia é uma maneira eficiente de controle da dor podendo ser usada como terapia paliativa em cães com fraturas patológicas e dor não responsiva a analgésicos. Os pacientes amputados raramente têm dificuldade para se adaptar à perda de um membro. A deambulação sem assistência ocorre entre 12 a 24 horas e a adaptação completa se dá em quatro semanas após a cirurgia. As principais contra-indicações para a cirurgia são problemas ortopédicos pré-existentes, doenças neurológicas concomitantes, obesidade e tamanho corporal excessivamente grande. Para estes pacientes devem ser considerados manejo paliativo ou técnicas de preservação de membro (MORELLO et al., 2011).

As técnicas mais utilizadas são a remoção da escápula para o membro torácico e a desarticulação coxofemoral para o membro pélvico. Possíveis complicações no pós-operatório incluem infecções, formação de seroma, e recidivas. O tempo de sobrevida de cães tratados com amputação somente é significativamente maior do que aqueles recebem apenas terapias adjuvantes. Conforme Chun e Lorimer (2003), quando se realiza somente a cirurgia de amputação em cães sem evidencia de metástases, o tempo de sobrevida médio é de 19 semanas.

2.16 Cirurgia de preservação de membro

Ainda que se obtenham resultados satisfatórios com a cirurgia de amputação de membro, outras opções de tratamento cirúrgico têm sido desenvolvidas ao longo dos últimos anos como técnicas substitutas para viabilizar a manutenção do membro afetado. A escolha deste tipo de cirurgia deve ocorrer no caso de alguma contra-indicação, ou se o proprietário for contrário a cirurgia de amputação. Para realizar a cirurgia, os cães devem ter tumores confinados ao osso, ou extensão mínima ao tecido mole adjacente e envolvimento de menos de 50% do comprimento ósseo. Ao contrário da amputação, a preservação de membro tem custo alto, requer técnicas específicas e dedicação do proprietário que deve estar ciente das complicações possíveis (MORELLO et al., 2001).

Os melhores resultados são obtidos em cães com tumores no rádio e ulna distal, pois outras localizações têm maiores taxas de complicações e função de membro reduzida após a cirurgia. Isto ocorre devido à localização metafisária e periarticular do osteossarcoma apendicular, que frequentemente requer a artrodese da articulação adjacente. Em vista disto, cães

com tumores na porção proximal do úmero também podem ser candidatos a algumas das técnicas desenvolvidas. Já os cães com tumores localizados na tíbia proximal ou fêmur distal representam problemas pela impossibilidade de salvar a articulação do joelho com algumas das técnicas desenvolvidas. Os melhores candidatos para esta cirurgia apresentam tumores pequenos, circunscritos, sem fraturas patológicas e o edema dos tecidos moles não é extenso (WITHROW, 1998)

O princípio da cirurgia de preservação de membro dita que o tumor local seja removido, resultando em membro funcional, sem dor e sem prejudicar a sobrevida do paciente. Certo número de técnicas cirúrgicas foram relatadas para preservar a função do membro. Basicamente, o componente comum a estas técnicas é a ressecção do tumor ósseo com três centímetros de margem. Após, segue-se a colocação de uma prótese metálica, enxerto ósseo autógeno ou enxerto ósseo alógeno. Outras técnicas desenvolvidas são as de transplante ósseo segmentar e ainda a recolocação do próprio osso irradiado ou pasteurizado. As complicações mais comuns com as técnicas de preservação de membro são falha do implante, recorrência do tumor e infecção (MORELLO et al., 2001; ENDICOTT, 2003). Não há diferença significativa no tempo de sobrevida da cirurgia de preservação de membro em relação à cirurgia de amputação, desde que seja administrado um tratamento quimioterápico adequado ao paciente em ambos os casos (STRAW E WITHROW, 1996).

2.17 Quimioterapia

A administração de fármacos antineoplásicos na terapêutica do osteossarcoma apendicular canino pode ser realizada de modo curativo ou paliativo. A principal modalidade aplicada é a terapia adjuvante na qual objetiva-se prevenir o desenvolvimento de micrometástases após a cirurgia de ressecção do tumor primário. Na maioria das práticas oncológicas, a quimioterapia é iniciada no momento da remoção da sutura, cerca de 21 dias após a realização da cirurgia de amputação. O início do tratamento quimioterápico pode variar, contudo, desde antes da cirurgia ao pós-operatório imediato, até 21 dias após a cirurgia. Para casos em que a cirurgia não é uma alternativa viável, a quimioterapia pode ser utilizada de modo paliativo. Em nenhuma das modalidades, no entanto existe ação sobre focos de metástases já implantados. O princípio da quimioterapia antineoplásica é administrar a maior dose que pode ser tolerada por um indivíduo,

durante o menor tempo possível. Para os pacientes veterinários, se busca ajustar doses para que os efeitos colaterais sejam os mínimos possíveis, objetivando a qualidade de vida acima de tudo. O intervalo entre as aplicações resulta do período de recuperação dos tecidos saudáveis, como epitélio gastrointestinal ou medula óssea, que varia conforme o fármaco aplicado (MUTSAERS, 2009).

Os protocolos de quimioterapia utilizados atualmente se baseiam na cisplatina, carboplatina e doxorubicina tanto como agente único como em combinação. Estudos não têm mostrado diferenças no tempo de sobrevida entre os diferentes protocolos usando agentes únicos ou múltiplos (MORELLO et al., 2001). Na prática, o protocolo é selecionado conforme o custo e disponibilidade do fármaco, possibilidade efeitos adversos, presença de doenças concomitantes e intensidade desejada do tratamento. O uso de cisplatina incorre na necessidade de diurese forçada com solução fisiológica para minimizar o risco de nefrotoxicidade. A carboplatina apresenta menor nefrotoxicidade, mas tem custo mais elevado. A doxorubicina tem sido associada com toxicidade miocárdica particularmente com doses maiores que 180mg/m² sendo recomendada avaliação cardíaca antes de cada administração. Após a administração da quimioterapia são realizados exames hematológicos no nadir para averiguar presença e grau de mielossupressão. A administração de quimioterapia deve ser adiada, ou a dose reduzida, se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 2.000/mL, ou a contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mL (RODASKI e DE NARDI, 2008).

Tabela 1. Protocolos quimioterápicos utilizados para o tratamento de osteossarcoma em cães.

Dia	Cisplatina	
1°	X	
22°	Repetir o ciclo num total de 4 vezes a cada 21 dias	
	Cisplatina	Doxorubicina
1°	X	
15°		X
29°	X	
43°		X
57°	X	
71°		X
	Carboplatina	
1°	X	
22°	Repetir o ciclo num total de 4 vezes a cada 21 dias	
	Doxorubicina	Carboplatina

1°	X	
22°		X
43°	Repetir o ciclo num total de 4 ciclos	

Fonte: RODASKI e DE NARDI, 2008

Tabela 2. Classificação de toxicidade hematológica utilizada no tratamento quimioterápicos em pacientes veterinários.

Graus de toxicidade	Células x 10 ³ /μl			%
	Leucócitos	Granulócitos	Plaquetas	Hematócrito
Normal	5-17	4-10	150-500	28-50
Leve	3-15	2-4	80-15	28-50
Moderado	2-3	1-2	40-80	15-28
Intenso	<2	<1	<40	<15

Fonte: RODASKI e DE NARDI, 2008

Diversos estudos foram realizados visando identificar o protocolo de quimioterapia adjuvante ideal, para prolongar a sobrevida dos pacientes portadores de osteossarcoma. Para protocolos de monoquimioterapia que utilizam a cisplatina, as médias de tempo de sobrevida obtidas situaram-se entre 262 e 413 dias (SHAPIRO et al., 1988; KRAEGEL et al., 1991; STRAW et al., 1991; THOMPSON e FUGENT, 1991; BERG et al., 1992). Para os que utilizam a carboplatina, os resultados para a média de tempos de sobrevida foram 307 e 321 dias (BERGMAN et al., 1996; PHILLIPS et al., 2009). Os protocolos que utilizam a doxorubicina revelaram médias de tempo de sobrevida de 240 e 366 dias (BERG et al., 1995; MOORE et al., 2007).

2.18 Radioterapia

A acessibilidade a unidades de radioterapia tem permitido o tratamento de uma serie de neoplasias que não poderiam ser tratadas com cirurgia ou quimioterapia. A radioterapia definitiva pode ser usada como tratamento único ou em combinação para gerar resultados mais efetivos. A principal modalidade de radioterapia utiliza uma fonte externa que emite radioatividade e ao atingir as células tumorais danifica o DNA celular, levando a apoptose. Contudo, os raios

penetram o tecido sadio até atingir o tumor gerando certa toxicidade que pode aguda ou tardia. Os danos da toxicidade aguda ocorrem durante ou logo após a sessão, compreendem tecidos proliferativos, como mucoepiteliais e são reversíveis. A toxicidade tardia não se manifesta antes dos seis meses, os tecidos afetados são ósseo e nervoso, de cunho frequentemente irreversível (MCNEIL E LARUE, 1998; FARRELLY E MCENTEE, 2003).

O tratamento do osteossarcoma com a radioterapia tem sido realizado de modo limitado. Isto ocorre por causa da aparente inabilidade desta terapia em eliminar tumores ósseos e pelo fato de altas doses atrasarem a incorporação dos aloenxertos ou próteses e aumentarem as taxas de complicações (WITHROW et al., 1993). Owen, (1984) ressalta que o tecido ósseo tem baixa sensibilidade aos efeitos da radioterapia e que, em geral, as neoplasias originadas do tecido ósseo também se comportam da mesma maneira. Assim sendo, a radioterapia é mais frequentemente usada para cuidados paliativos, para controle do tumor em casos em que há impossibilidade de excisão cirúrgica.

2.19 Controle da dor e cuidados paliativos

A terapia paliativa tem indicação para cães com doença metastática ou quando proprietários preferem opções de tratamento menos agressivas. A terapia paliativa é direcionada ao manejo da dor e claudicação, melhorando a qualidade de vida, mas não objetiva aumentar o tempo de sobrevivência, por isto a analgesia é base deste tratamento. Opções de manejo dentro da terapia paliativa incluem controle da dor com antiinflamatórios e analgésicos, bifosfonados, radioterapia paliativa e terapia metronômica. Segundo Chun e Lorimier (2003), o tempo de sobrevivência de cães tratados apenas com terapias paliativas varia entre três e 10 meses.

Inicialmente, a dor pode ser aliviada como antiinflamatórios não esteroidais e analgésicos leves. À medida que a intensidade da dor evolui, devem ser utilizados analgésicos mais potentes ou combinação de fármacos para obter seu alívio. Associações de fármacos são mais eficazes para dor refratária, porque diferentes aspectos da via da dor são atingidos e resultam em um efeito analgésico aditivo ou sinérgico. Segundo Lamont (2008) até pouco tempo atrás, os protocolos de manejo da dor eram baseados em analgésicos tradicionais, como antiinflamatórios não esteroidais e opióides. À medida que novas pesquisas foram realizadas e a patofisiologia da dor foi mais estudada, à estes agentes foram adicionadas outras alternativas de tratamento referidas como

terapias analgésicas adjuvantes. Esta pode ser separada em duas categorias: a farmacológica, e a não farmacológica. Na terapia analgésica adjuvante farmacológica são utilizados fármacos cuja indicação primária não é o controle da dor, como por exemplo, os alfa-dois-agonistas, os antagonistas N-metil-D-aspartato, os anticonvulsivantes e os antidepressivos. A terapia analgésica adjuvante não farmacológica compreende modalidades de tratamento como a acupuntura e técnicas utilizadas em fisioterapia.

Os bifosfonados são uma família de fármacos caracterizados pela habilidade de inibir a reabsorção óssea. Os aminobisfosfonados, como pamidronato e alendronato, representam uma nova geração de medicamentos e são caracterizados por sua grande capacidade antireabsortiva (LAMONT, 2008). Esta classe de fármacos inibe a reabsorção óssea sem interferir no processo de mineralização da matriz. Este efeito resulta em estabilização e até aumento da densidade mineral óssea em áreas de remodelação ativa. Os bifosfonados inibem a reabsorção óssea principalmente através de redução da atividade dos osteoclastos e indução de sua apoptose (FAN, 2007; GRUBB, 2010).

Apesar de terem sido usados extensivamente para manejo de distúrbios ósseos não neoplásicos como osteoporose em humanos por anos, o interesse em aplicação na oncologia aumentou na última década. As aplicações clínicas dos bifosfonados em oncologia são amplas e incluem a terapia para hipercalcemia e inibição de metástase óssea. Para uma parcela de pacientes veterinários que tem câncer, estes medicamentos podem ter potencial significativo como analgésicos adjuvantes (LAMONT, 2008).

Uma modalidade de tratamento usada na terapia paliativa é a radioterapia. A radiação reduz a inflamação local, minimiza a dor, e melhora a funcionalidade do membro. Pode reduzir a progressão de lesões metastáticas e aumenta a qualidade de vida em cães com lesões primárias e metastáticas. A média de tempo de sobrevivência para cães que utilizam esta terapia é de 313 dias. A radioterapia paliativa não é associada com efeitos agudos e, deste modo não influencia negativamente a qualidade de vida (MOORE, 2002). Para tanto, é utilizada um número menor de frações, com uma dose mais alta de radiação por fração. Esta modalidade é recomendada para pacientes com tumores que não tem expectativa de resposta favorável à maioria dos tratamentos ou pacientes com doença metastática avançada e ainda com sintomas locais do tumor. Para alívio da dor em pacientes com osteossarcoma apendicular, a radioterapia paliativa promove analgesia

em até sete a 14 dias após a primeira sessão, com duração de aproximadamente dois a três meses (FARRELLY E MCENTEE, 2003).

A administração de radioterapia paliativa resulta em necrose da célula tumoral, substituição por tecido fibroso e formação e calcificação de osso maciço que é gradualmente substituído por osso lamelar. O alívio da dor imediata tem sido atribuído a redução do processo inflamatório, que em resposta ao processo neoplásico afeta as células normais e libera mediadores citotóxicos como prostaglandinas. Esses mediadores químicos modulam a percepção da dor através da estimulação de nociceptores localizados no periósteo. A redução da dor a longo prazo parece coincidir com a recalcificação e reparo das lesões osteolíticas (CHUN E LORIMIER, 2003).

A terapia metronômica é definida como a administração contínua de fármacos quimioterápicos em doses significativamente menores que as utilizadas na terapia convencional, que busca a dose máxima tolerada, sem intervalos de descanso prolongados (TRIPP et al., 2011). O princípio da quimioterapia tradicional baseia-se na ação direta dos efeitos citotóxicos dos fármacos, enquanto a administração de baixas doses de quimioterápicos inibe a angiogênese tumoral. O crescimento tumoral depende da formação de novos vasos e conseqüentemente a estagnação do leito vascular é uma importante alternativa de tratamento. A estratégia desta modalidade se baseia no fato que as células endoteliais são mais sensíveis à contínua exposição em baixas doses de quimioterápicos e menos predispostas a desenvolver mutações genéticas que as células tumorais, que rapidamente adquirem resistência (ELMSLIE et al., 2008).

Existem três mecanismos pelos quais a quimioterapia metronômica age sobre a angiogênese. Ocorre o efeito citotóxico direto sobre as células do endotélio dos vasos sanguíneos. Há uma diminuição da angiogênese por efeito indireto, causada pelo balanço relativo entre fatores promotores e inibidores, portanto prevenindo a expansão do leito vascular. Finalmente, o aumento dos vasos tumorais também requer ou pelo menos é influenciada, pelo recrutamento de células endoteliais progenitoras provenientes da medula. Não somente os tecidos saudáveis são poupados dos efeitos da terapia metronômica, mas também ocorre uma ausência de perturbação na angiogênese fisiológica (MUTSAERS, 2009). Além das propriedades antiangiogênicas, existem evidências que a terapia metronômica modula o sistema imune dos pacientes portadores de tumor através de efeitos inibitórios nos linfócitos T regulatórios (BURTON et al., 2011).

Em um estudo conduzido por Tripp et al. (2011), 81 cães foram submetidos a um protocolo de quimioterapia metronômica que consistia da administração diária de 2.84 mg/m² de lomustina. Destes cães, havia uma subpopulação de 18 cães com osteossarcoma, dos quais 16 já haviam sido submetidos a algum tipo de tratamento. Foi observado um tempo de sobrevida médio de oito meses para o subgrupo de cães com osteossarcoma, entretanto 22 cães do total tratado descontinuaram tratamento devido a efeitos adversos.

2.20 Fatores prognósticos

Alguns fatores foram identificados como sendo prognósticos em cães com osteossarcoma apendicular. Fatores que afetam adversamente a sobrevida são qualquer elevação da fosfatase alcalina no momento do diagnóstico, localização no úmero proximal ou escápula, idade menor que sete anos ou maior que 10, presença de metástases, subtipo histológico, grau histológico III e tamanho tumoral grande (CHUNN, 2005).

3 ESTUDO RETROSPECTIVO

3.1 Materiais e métodos

Foi realizado um levantamento retrospectivo de pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro. Os dados foram obtidos através dos registros clínicos dos animais tratados no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012. Os cães foram atendidos por médicos veterinários da clínica geral, do Serviço de Ortopedia Veterinário ou do Serviço de Oncologia Veterinário.

O diagnóstico foi estabelecido através de exame clínico, radiografia e biópsia. Nos casos em que o exame citológico não apresentou resultados conclusivos, os pacientes foram encaminhados para biópsia incisional, para coleta de material para exame histológico prévio à cirurgia. Quando a citologia apresentou forte indício de processo neoplásico, a histopatologia foi realizada posteriormente à cirurgia de amputação para confirmação. Foram selecionados cães com diagnóstico de osteossarcoma confirmado por meio de exame radiográfico, citológico e/ou histopatológico. Casos com dados clínicos ou histórico inadequado para análise foram excluídos do estudo. Foram coletados dados de cada paciente no momento da primeira consulta, tais como idade, sexo, raça, peso e membro acometido.

As cirurgias de amputação foram realizadas de maneira rotineira, a técnica empregada para o membro torácico foi a remoção completa da escápula e para o membro pélvico a desarticulação coxofemoral. Para pacientes submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante à cirurgia, foram registrados os dados do protocolo quimioterápico realizado. Foi avaliado o protocolo padrão utilizado pelo Serviço de Oncologia baseado em fármacos platinados. Foi empregada carboplatina na dose de 300 mg/m² ou cisplatina na dose de 60 mg/m² por via intravenosa a cada 21 dias por quatro aplicações. O protocolo quimioterápico foi iniciado no pós-cirúrgico imediato ou uma semana após a retirada de pontos. Cães que receberam pelo uma dose de quimioterapia foram considerados como tendo iniciado o tratamento.

Adicionalmente os pacientes realizaram, sempre que possível, exames laboratoriais consistindo de hemograma e bioquímicos e radiografias torácicas para estadiamento. Aos pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante, foram solicitados exames laboratoriais

compreendendo hemograma e bioquímicos, antes do início do primeiro ciclo e no período do nadir.

A data do óbito foi obtida através das fichas dos pacientes, quando ocorreu no Hospital De Clínicas Veterinárias, ou através de contato com os proprietários quando ocorreu em casa ou em clínica veterinária. O tempo de sobrevida compreendeu o período entre a data do diagnóstico e do óbito de cada paciente. A análise estatística foi feita através do programa BioEstat 5.0, com comparação entre os grupos pelo teste Logrank e elaboração de uma curva de sobrevida de Kaplan-Meier.

3.2 Resultados

O grupo de pacientes investigados era composto de 40 cães, a maioria destes animais eram fêmeas (25 cães) em relação aos machos (15 cães). Em relação à idade, 60% dos pacientes encontravam-se acima dos sete e 45% entre sete e nove anos. A média de idade dos cães acometidos por osteossarcoma foi de nove anos e a variação encontrada foi de dois a 14 anos. A distribuição dos pacientes conforme idade está apresentada na figura 1.

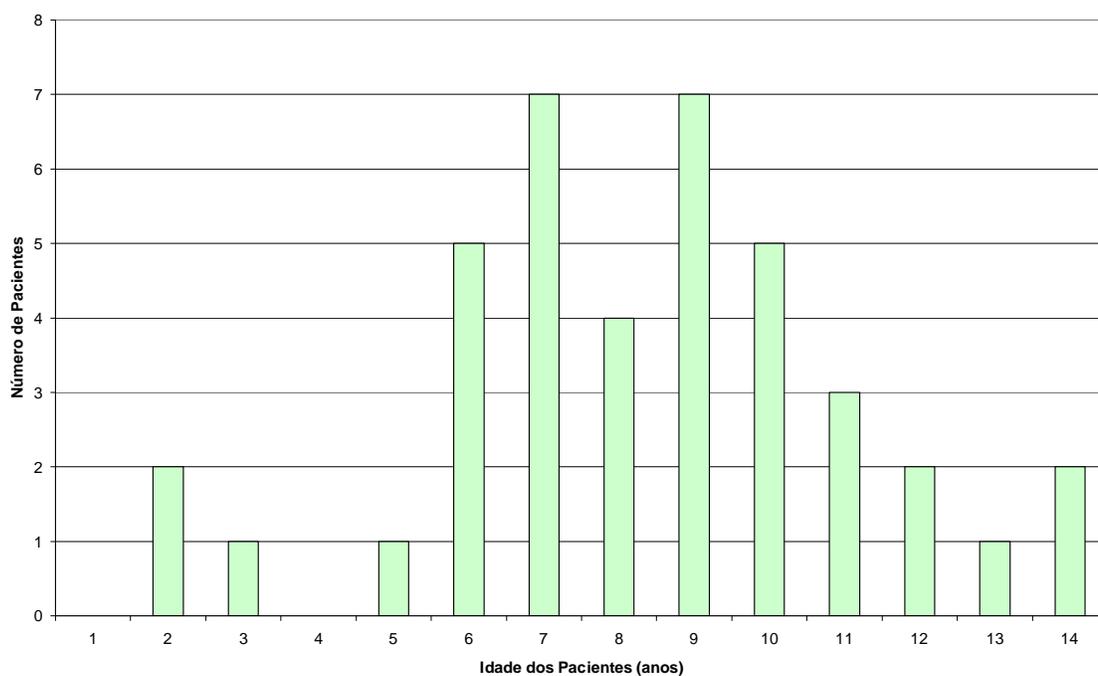


Figura 1. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por idade atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012.

Os cães da raça Rotweiller formaram a maioria nesse grupo, com 16 animais, seguida de cães sem raça definida, com nove animais, e cães da raça Labrador com três animais. As raças Fila Brasileiro, São Bernardo e Poodle, somaram dois animais cada e outras raças somaram seis animais. A distribuição dos pacientes conforme a raça está apresentada na figura 2.

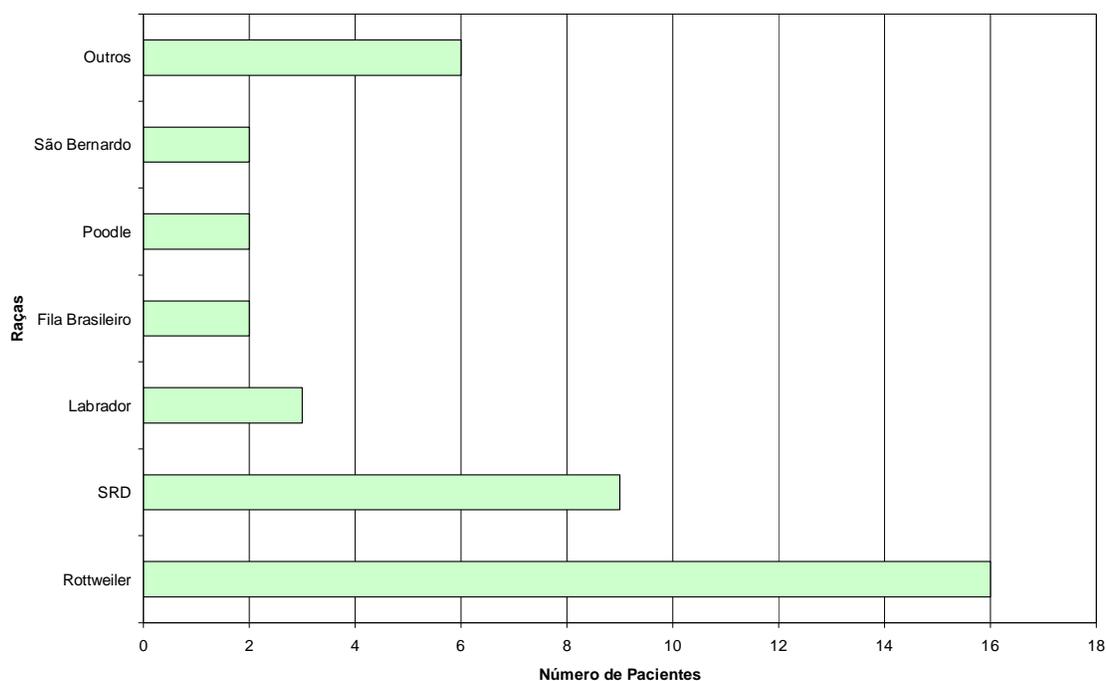


Figura 2. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por raça atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012.

A média de peso entre os cães incluídos no estudo foi de 34,3 kg, variando entre cinco e 75 kg. Dentre estes animais, 55% dos cães pesavam entre 20 e 39,9 kg. A distribuição dos pacientes conforme o peso está apresentada na figura 3. A maioria dos pacientes desenvolveu o tumor nos membros torácicos, totalizando 26 animais em comparação ao membro pélvico que totalizou 14 animais. Na figura 4 encontra-se a distribuição dos pacientes de acordo com a localização do tumor.

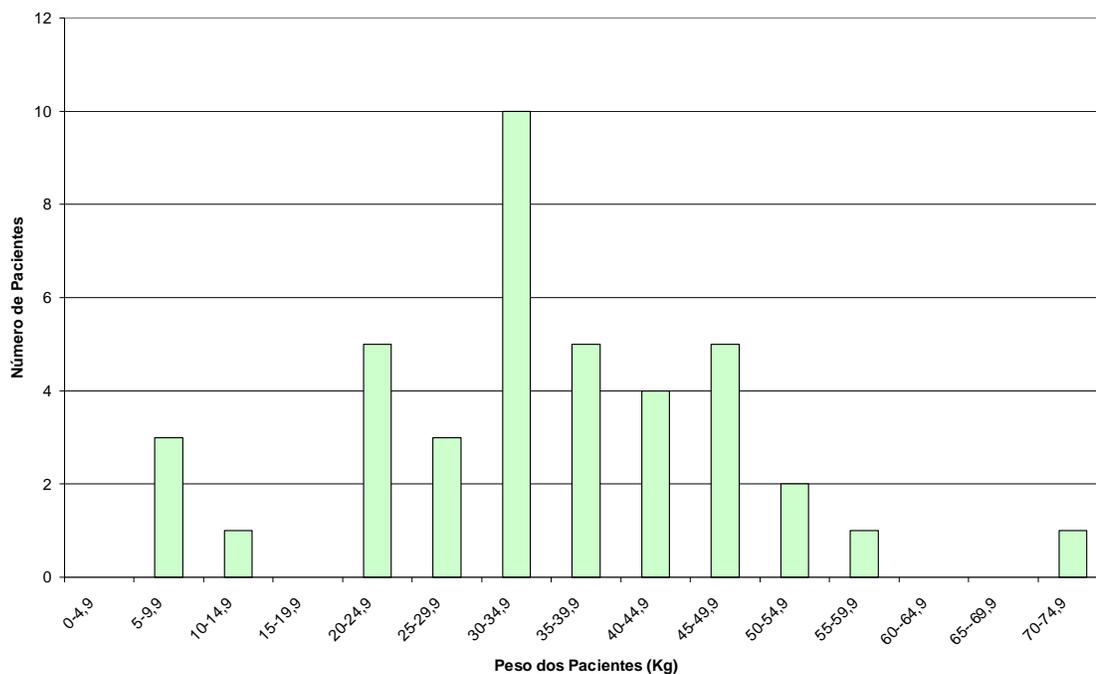


Figura 3. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por peso atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012.

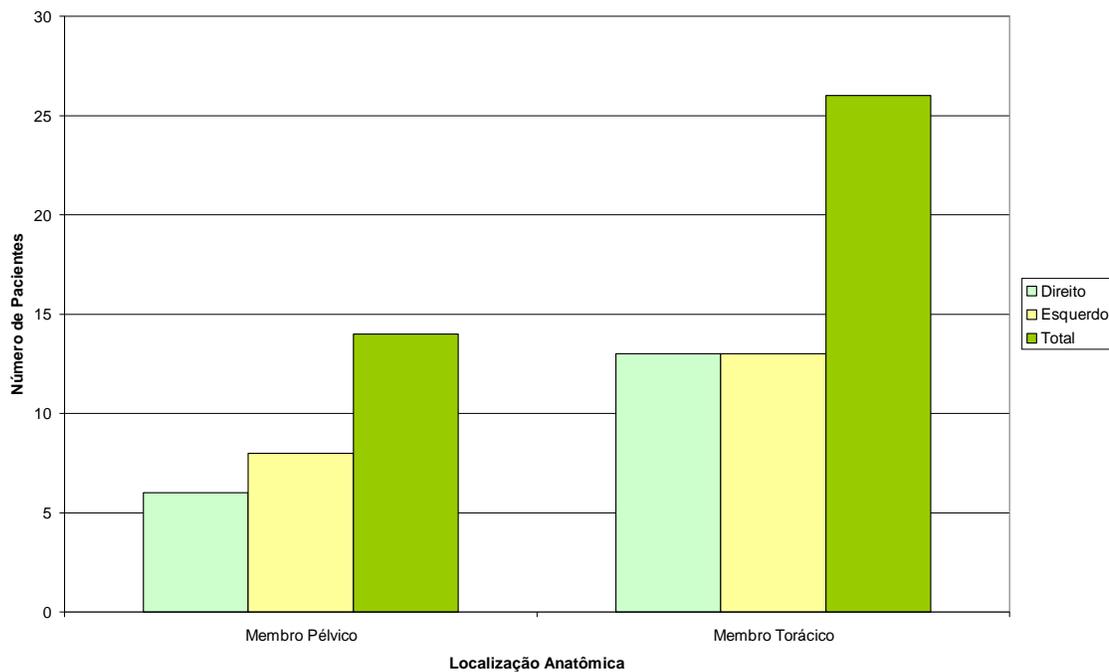


Figura 4. Distribuição dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro por local acometido atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade

de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012.

Foi possível averiguar o tempo de sobrevida de 33 animais pertencentes ao total de pacientes investigados. Destes, 28 têm a data de óbito conhecida, três já finalizaram as sessões de quimioterapia e seguem realizando acompanhamento, e dois ainda estão em tratamento quimioterápico. A média de sobrevida do grupo foi de 213,9 dias e a taxa de sobrevivência ao primeiro e segundo ano foram de 18,18% e 3,03%, respectivamente. Dez animais foram tratados apenas com cirurgia apresentando média de sobrevida de 123,2 dias enquanto 23 animais foram tratados com cirurgia e quimioterapia, apresentando média de sobrevida de 253,4 dias ($p=0,0015$). A curva de sobrevida dos pacientes tratados e não tratados com quimioterapia após a cirurgia de amputação está demonstrada na figura 5.

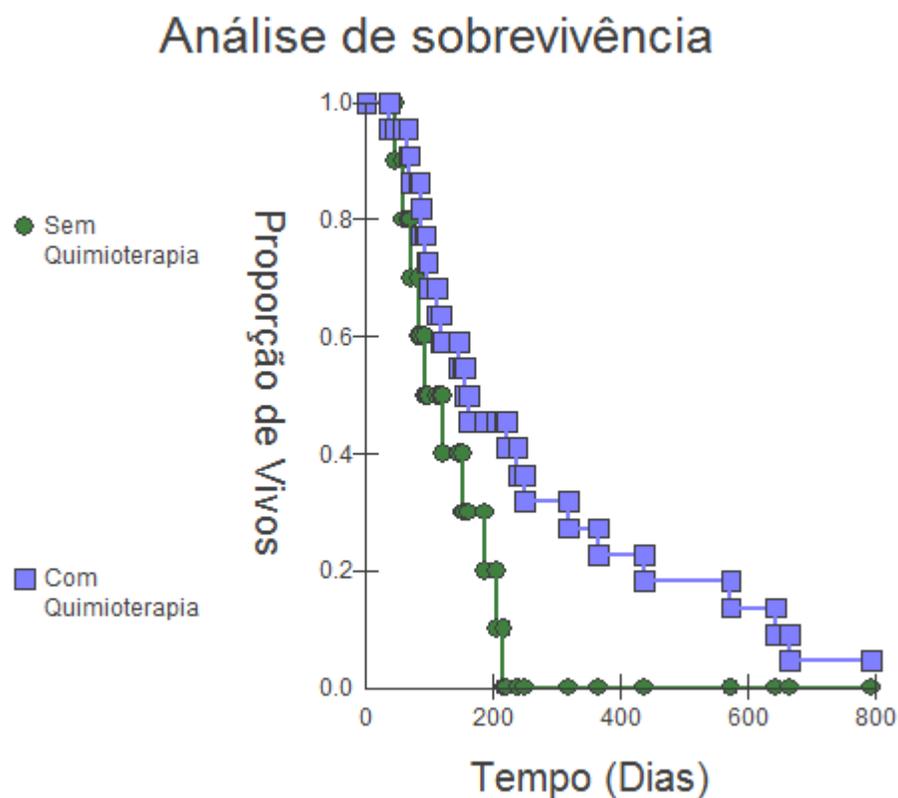


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier dos pacientes caninos com diagnóstico de osteossarcoma apendicular submetidos à cirurgia de amputação de membro, tratados ou não com quimioterapia adjuvante, atendidos no Hospital De Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre o período de agosto de 2006 e dezembro de 2012.

Dos animais com data de óbito conhecida, 10 foram eutanasiados no Hospital de Clínicas Veterinárias, nove foram eutanasiados em outras clínicas e nove foram óbito em casa. Dos animais encaminhados ao Hospital de Clínicas Veterinárias e que foram eutanasiados, os sinais relatados foram prostração, anorexia, tosse, dispnéia, dor, perda de propriocepção e dor profunda em membros, vocalizações e perda da qualidade de vida. Dos animais que foram a óbito em casa ou em outras clínicas, os proprietários também relataram que os cães apresentavam sinais de recidiva da doença, metástase pulmonar ou queda na qualidade de vida.

3.3 Discussão

Dentre os diversos estudos acerca do osteossarcoma canino, há muitas divergências sobre a proporção de machos e fêmeas acometidos por esta afecção, como apontam Chun e Lorimier (2003). Os resultados obtidos por Kent et al. (2004) apontam igual proporção. Já Bergman et al. (1996) e Bailey et al. (2003) identificaram que machos foram mais acometidos. O presente trabalho está de acordo com resultados de outros estudos, que mostram que fêmeas desenvolveram mais osteossarcoma que machos (MAULDIN et al., 1988; GOMES et al., 2006; SILVEIRA et al., 2008; MCMAHON et al., 2011; LANE et al., 2012). É possível que as variações observadas quanto aos resultados sejam apenas diferenças relacionadas ao baixo número amostral e não uma predisposição de determinado sexo para desenvolver a doença. Uma pesquisa que avaliou os fatores de risco envolvidos no osteossarcoma canino determinou que há uma leve predisposição para que os machos desenvolvam a doença (RU et al., 1998).

Comparando-se a idade média dos cães investigados neste estudo com dados apresentados por outros autores (GOMES et al., 2006; SILVEIRA et al., 2008) verifica-se um valor superior apresentado por pacientes incluídos nesta pesquisa. Ainda assim, a idade da maioria dos cães acometidos por osteossarcoma neste estudo é corroborada pelos trabalhos de Spodnick et al. (1992) e Straw (1996), que afirmaram maior incidência em cães de meia-idade e idosos. A média de idade obtida por este estudo se aproxima aos valores relatados nos trabalhos de Bergman et al. 1996 e Mauldin et al. (1988). Este valor mais elevado encontrado pode estar em parte relacionado ao baixo número de cães de raças gigantes, já que estes tendem a desenvolver osteossarcoma em idade precoce (MAULDIN et al., 1988). Mesmo com um baixo número amostral foi possível verificar a distribuição binomial relatada para esta neoplasia como descrito por Dernell (2007).

Durante a avaliação dos dados epidemiológicos destes animais, foi observada uma maior predisposição para as raças de grande porte. A observação de maior número de cães da raça Rottweiler corrobora os dados descritos por Gomes et al. (2006) e Silveira et al. (2008). Outra pesquisa apresenta dados semelhantes, estando os cães da raça Rottweiler em segundo lugar e os de raça mista em primeiro (KENT et al. 2004). Já para outros autores, as raças puras são mais acometidas e há certa variedade entre as raças descritas pelos os estudos (BERGMAN et al. 1996, MAULDIN et al., 1988). É bem possível que estas frequências observadas sejam apenas um reflexo de variações regionais das raças existentes, uma vez que não são conhecidas ou pelo menos apresentadas as frequências totais dos pacientes por raça nas instituições onde estes estudos são realizados. Contudo, os dados quanto à predisposição racial estão de acordo com a literatura, na qual esta doença ocorre mais freqüentemente em cães de porte grande a gigante.

Os valores registrados para o peso dos pacientes mostram uma tendência de maior número de cães com elevado peso corporal portando esta neoplasia. Este resultado assemelha-se ao descrito por JONGEWARD (1995), o qual verificou maior probabilidade do desenvolvimento do OSA apendicular em cães com mais de 36,5 kg. Segundo Gomes et al. (2006) o tamanho parece ser um fator mais importante de predisposição que a raça. Em seu estudo, Ru et al. (1998) relacionam o desenvolvimento do osteossarcoma com peso corporal, porém o risco é mais relacionado à altura do propriamente ao peso.

Em relação à localização anatômica mais afetada nos cães avaliados no presente estudo está de acordo com diversos estudos (BAILEY et al., 2003; MCMAHON et al., 2011). Os membros torácicos podem ser mais suscetíveis a desenvolver esta neoplasia em relação aos membros pélvicos por suportarem mais da metade do peso corporal de um cão.

Um estudo que utilizou o um protocolo quimioterápico a base de carboplatina obteve resultados superiores para a sobrevida média, porcentagem de vivos após um ano e após dois anos para o grupo que recebeu a quimioterapia adjuvante (BERGMAN et al. 1996). Já em outras publicações, nas quais os autores relatam a utilização de protocolos com poliquimioterapia adjuvante a base de cisplatina, carboplatina e doxorubicina, a sobrevida média é relativamente próxima a encontrada no presente estudo (MAULDIN et al., 1988; BAILEY et al., 2003; LANE et al., 2012). É possível ter ocorrido alguma interferência nos resultados encontrados devido a muitos proprietários não terem encaminhado seus animais ao Hospital de Clínicas Veterinárias para realização de avaliações após finalizar o tratamento quimioterápico. Desta forma, não há

como eliminar a ocorrência de doenças concomitantes, as datas de óbito nem sempre são precisas e não há registro de necropsia de nenhum dos pacientes incluídos neste estudo, sendo apenas possível inferir a causa da morte destes animais. A censura de animais com óbitos associados a outras causas e animais ainda em segmento ou tratamento poderia modificar os dados de sobrevida deste trabalho.

Estudos retrospectivos tem a vantagem de ser de fácil execução, de curta duração, de baixo custo e se aplicam melhor em doenças de baixa incidência, como o osteossarcoma. Há que se considerar, no entanto, que um estudo retrospectivo não permite aleatoriedade na atribuição do tratamento. Para grupo investigado nesta pesquisa, a quimioterapia adjuvante foi uma indicação do médico veterinário atendente, mas nem sempre houve aceitação do proprietário para realização do tratamento. A maneira como foi conduzida esta pesquisa também não permitiu a atribuição de um grupo controle, composto de cães que não realizaram a cirurgia de amputação. Outro problema inerente aos estudos retrospectivos é que todas as informações provêm de bancos de dados, que podem estar incompletos, e informações que são obtidas a partir da memória de informantes. Bergman et al. (1996) acredita que estas limitações podem ser minimizadas uma vez que os dados relativos a populações reportadas neste estudo estão de acordo com resultados obtidos com as populações reportadas em outros estudos de osteossarcoma canino.

Alguns dos pacientes não realizaram o protocolo completo, mas neste estudo não foi avaliada a influência do número de ciclos na sobrevida dos animais. Também não coube ao âmbito deste trabalho pesquisar fatores de prognóstico, efeitos adversos, entre outros, principalmente devido a falta de uniformidade nas informações coletadas. É reconhecida a necessidade de estudos prospectivos delineados com grupos aleatórios para testar questões não abordadas por este estudo.

4 CONCLUSÃO

Os dados epidemiológicos dos animais avaliados neste estudo se parecem com os de estudos semelhantes realizados por outros autores. Ao que tudo indica, o osteossarcoma apendicular é uma neoplasia que acomete prioritariamente cães de grande porte com idade entre sete e nove anos, com peso superior a trinta quilos. Há maior apresentação desta doença em cães da raça Rottweiler. Existe maior ocorrência do tumor envolvendo os membros torácicos em relação aos membros pélvicos. A intervenção cirúrgica por meio de amputação do membro afetado, associada à quimioterapia adjuvante, é o tratamento que proporcionou maior sobrevida para cães com osteossarcoma apendicular.

Em função das características deste estudo, ocorrem limitações que não permitem aprofundar o nível de detalhamento dos dados explorados. A investigação de fatores prognósticos em pacientes com osteossarcoma apendicular pode ser realizada com a possibilidade de obtenção de mais detalhes relativos aos registros destes cães. Estudos prospectivos, no entanto, são os mais indicados para se obter informações mais precisas sobre a influência de tratamentos específicos na sobrevida, e o papel de outros possíveis determinantes.

REFERÊNCIAS

BERG, J.; et al. Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation and limb sparing: 22 cases (1987–1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 200, p. 2005–2008, 1992.

BERG, J.; et al. Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 206, p. 1555–1560, 1995.

BERGMAN, P. J.; et al. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 Cases (1991 to 1993). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 10, n. 2, p. 76–81, mar, 1996.

BRITT, T; et al. Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, p. 145–150, 2007.

BURTON, J. H. ; et al. Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 920–926, 2011.

CAVALCANTI J. N.; et al. Osteosarcoma em cães: estudo clínico-morfológico e correlação prognóstica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 41, p. 299-305, 2004.

CHUN, R. et al. Cisplatin and Doxorubicin Combination Chemotherapy for the Treatment of Canine Osteosarcoma: A Pilot Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, p. 495–498, 2000.

CHUN, R. ; LORIMER, L. P. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 33, p. 491–516, 2003.

CHUN, R. Common malignant musculoskeletal neoplasms of dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Amsterdam, v. 35, p. 1155–1167, 2005.

DERNELL, W.S., et al. Tumors of the skeletal system. In: Withrow, S.J., Vail, D.M. (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Saunders, Elsevier, St. Louis, MI, USA, 2007. p . 540–582

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

DUNN, A.; et al. Osteosarcoma at the site of titanium orthopaedic implants in a dog. **Australian Veterinary Journal**, v. 90, n. 1–2, jan/feb, 2012.

ELMSLIE, R. E. ; et al. Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 1373–1379, 2008.

ENDICOTT, M. Principles of Treatment for Osteosarcoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, mai, p. 110-114, 2003.

FAN, T. M. The Role of Bisphosphonates in the Management of Patients That Have Cancer. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 37, p. 1091–1110, 2007.

FARRELLY, J. ; MCENTEE, M. C. Principles and Applications of Radiation Therapy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2 mai, p. 82-87, 2003.

GAYNOR, J. S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 38, p. 1429–1448, 2008.

GELLASCH, K. L.; et al. Fatigue microdamage in the radial predilection site for osteosarcoma in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, p. 896 –899, 2002.

GILSON, S. D.; PAGE, R. L.; GAMBLIN, R. M. Principles of Oncology. In: BIRCHARD, S. J. (Ed.). **Saunders's manual of small animal practice**. 3rd ed. Saint Louis, Elsevier, 2006. cap 26, p. 283-291.

GILSON, S. D. Principles of Surgery for Cancer Palliation and Treatment of Metastases. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 1, fev, p. 65-69, 1998.

GOMES, C.; et al. Estudo epidemiológico de cães com imagens radiográficas compatíveis com neoplasias ósseas. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 34, n. 2, p. 159-162, 2006.

GRUBB, T. What Do We Really Know About the Drugs We Use to Treat Chronic Pain? Topics in Companion Animal Medicine, v. 25, n.1, fev, 2010.

JOHNSON, G. E.; et al. Advances in Respiratory Imaging. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 37, p. 879–900, 2007.

JONGEWARD, S.J. Primary bone tumors. *Veterinary Clinics North American: Small Animal Practice*, v. 15, n. 3, p.609-637, 1995.

KENT, M. S.; et al. Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 540 - 544, 2004.

KRAEGEL, S.A; et al. Osteogenic sarcoma and cisplatin chemotherapy in dogs: 16 cases (1986–1989). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, p. 1057–1059, 1991.

LANE, A. E.; BLACK, M. L.; WYATT, K. M. Toxicity and efficacy of a novel doxorubicin and carboplatina chemotherapy protocol for the treatment of canine appendicular osteosarcoma following limb amputation. **Australian Veterinary Journal**, v. 90, p. 69–74, 2012.

LEBLANC, A. K.; DANIEL, G. B. Advanced Imaging for Veterinary Cancer Patients. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 37, p. 1059–1077, 2007.

LEIGH, A. L. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 38, p. 1187 - 1203, 2008.

LOUKOPOULOS, P. ; ROZMANEC, M. ; SUTTON, R. H. Cytological versus histopathological diagnosis in canine osteosarcoma. **Veterinary Record**, v. 157, p. 784-791, 2005.

LOUKOPOULOS, P. ; ROBINSON, W. F. Clinicopathological Relevance of Tumour Grading in Canine Osteosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, v. 136, p. 65-73, 2007.

LUCAS, P. W.; et al. A comparison of five different bone resorption markers in osteosarcoma-bearing dogs, normal dogs, and dogs with orthopedic diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 1008–1013, 2008.

MAULDIN, G. N.; et al. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and and cisplatin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 2, p. 177–180, 1988.

MAZZAFERRO, E. M.; et al. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 8, p. 1234-1239, 2001.

MCNEIL, E. A. ; LARUE, S. M. Principles of Adjunctive Radiation Therapy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 1, fev, p. 33-37, 1998.

MCENTEE, M. C. Reproductive Oncology. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 17, n. 3, ago, p 133-149, 2002.

MOORE, A. S. Radiation Therapy for the Treatment of Tumours in Small Companion Animals. **The Veterinary Journal**, v. 164, p. 176 – 187, 2002.

MOORE, A. S.; et al. Doxorubicin and BAY 12-9566 for the Treatment of Osteosarcoma in Dogs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 783–790, 2007.

MORELLO, E.; et al. Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p. 61 - 66, 2001.

MORELLO, E.; et al. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v. 189 p. 268–277, 2011.

MULLINS, M. N.; et al. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 859 - 865, 2004.

MURPHY, S. T.; et al. Osteosarcoma following total hip arthroplasty in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 30, p. 263-267, 1997.

MUTSAERS, A. J. Metronomic Chemotherapy. **Topics in Companion Animal Medicine**. v. 24, n. 3, ago., 2009.

NEMANIC, S.; et al. Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical ct for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 508–515, 2006.

NEWMAN, S. J. Diagnostic Pathology for the Cancer Patient. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, mai, p. 139-144, 2003.

OHLERTH, S. ; SCHARF, G. Computed tomography in small animals – Basic principles and state of the art applications. **The Veterinary Journal**, v. 173,p. 254–271, 2007.

OWEN, L. N. Neoplasms in older dogs with particular Reference to management. *British Veterinary Journal* v. 140, p. 159, 1984.

PHILLIPS, B.; et al. Use of single agent carboplatin as adjuvant or neoadjuvant therapy in conjunction with amputation for appendicular osteosarcoma in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 45, p. 33–38, 2009.

POWERS, B. E.; et al. Percent Tumor Necrosis as a Predictor of Treatment Response in Canine Osteosarcoma. **Cancer**, v. 67, p. 126-134, 1991.

REINHARDT, S.; et al. Assessment of cytological criteria for diagnosing osteosarcoma in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, p. 65–70, 2005.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. 3ª ed, São Paulo Medvet, 2008. 305p

RU, G.; et al. Host Related Risk Factors for Canine Osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v. 156, p. 31-39, 1998.

SELVARAJAH, G. T. ; KIRPENSTEIJN, J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v. 185, p. 28–35, 2010.

SHAPIRO, W.; et al. Use of cisplatin for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 192, p. 507–511, 1988.

SHARKEY, L. C. ; et al. Maximizing the Diagnostic Value of Cytology in Small Animal Practice. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 37 p. 351–372, 2007.

SILVEIRA, P. R., et al. Estudo retrospectivo de osteossarcoma apendicular em cães. **Ciência Animal Brasileira**, Belo Horizonte, v. 9, n. 2, p. 487- 495, abr./jun. 2008

SLAYTER, M. V.; et al. Histological Classification of Bone and Joint Tumors of Domestic Animals. Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology and World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington. 1994.

STRAW, R. C.; et al. Amputation and cisplatin for treatment of canine osteossarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 5, n. 4, p. 205-21-, 1991.

STRAW, R. C. ; WITHROW, S. J. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 26, p. 135–143, 1996.

TIDWELL, A. S.; JONES, J. C. Advanced Imaging Concepts: A Pictorial Glossary of CT and MRI Technology. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, n. 2, mai, p. 65-111, 1999.

THOMPSON, J. P. ; FUGENT, M. J. Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979–1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 200, p. 531–533, 1992.

TRIPP, C. D. ; et al. Tolerability of Metronomic Administration of Lomustine in Dogs with Cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 278–284, 2011.

WITHROW, S. J.; et al. Intra-Arterial Cisplatin with or without Radiation in Limb-Sparing for Canine Osteosarcoma. **Cancer**, v. 71, n. 8, 1993.

WITHROW, S. J. Surgery for Skeletal Sarcomas. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n.1, fev, p. 53-58, 1998.

WYPIJ, J. M. Getting to the Point: Indications for Fine-needle Aspiration of Internal Organs and Bone. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 26, n. 2, mai, 2011.

ANEXO A – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE TUMORES ÓSSEOS

Tabela 1: classificação histológica dos tumores ósseos e articulares dos animais domésticos (adaptado de Slayter et al, 1994).

Tumores benignos	Osteoma
	Fibroma ossificante
	Mixoma de mandíbula
	Osteocondroma
	Osteocondromatose felina
	Condroma
	Hemangioma

Tabela 2: classificação histológica dos tumores ósseos e articulares dos animais domésticos (adaptado de Slayter et al, 1994).

Tumores malignos	Centrais	Osteossarcoma	Pouco diferenciado	
			Osteoblastico não produtivo	
			Osteoblastico produtivo	
			Condroblastico	
			Fibrossarcoma	
				Hemangiossarcoma
				Telangiectatico
				Tipo celular gigante
				Condrossarcoma
				Fibrossarcoma
				Hemangiossarcoma
				Tumor ósseo de célula gigante
				Tumor ósseo multilobular
				Condrossacoma periosteal
				Fibrossarcoma periosteal
	Periférico			Fibrossarcoma maxilar
				Osteossarcoma periosteal
				Osteossarcoma parosteal
	Articular			Sarcoma sinovial
	Diversos			Lipossarcoma
Mesenquimoma maligno				
Outros				
Medulares			Mieloma	
			Linfoma maligno	

Tabela 3: classificação histológica dos tumores ósseos e articulares dos animais domésticos (adaptado de Slayter et al, 1994).

Lesões semelhantes a tumores	Displasia fibrosa
	Cisto ósseo solitário
	Cisto ósseo justacortical
	Cisto epidermoide da falange
	Miosite ossificante
	Sinovite vilonodular

ANEXO B – ESTADIAMENTO DOS TUMORES ÓSSEOS

Tabela 1 – Tabela de estadiamento clínico das neoplasias ósseas segundo o sistema TNM preconizado pela União Internacional contra o Câncer.

Tumor primário	
T1	Tumor contido no córtex ou medula
T2	Tumor estende-se além do perióstio
Linfonodo regional	
N0	Sem metástase
N1	Envolvimento do linfonodo regional
Metástase	
M0	Sem metástase
M1	Com metástase