

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIO CURRICULAR**

Preservação do membro em cães com osteossarcoma apendicular

Autor: Débora Krüger da Silva
Acadêmica da Faculdade de Veterinária

PORTO ALEGRE
2009/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIO CURRICULAR

Preservação do membro em cães com osteossarcoma apendicular

Autor: Débora Krüger da Silva

**Monografia apresentada Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária.**

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Meller Alievi

Co-orientadora: MSc. Aline Gouvea

PORTO ALEGRE
2009/2

S586p Silva, Débora Krüger da
Preservação do membro em cães com osteossarcoma apendicular. /
Débora Krüger da Silva. – Porto Alegre: UFRGS, 2009.

44 f.; il. – Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, RS-BR, 2009. Marcelo Meller Alievi, Orient.

1. Cirurgia veterinária: cães 2. Osteossarcoma I. Alievi, Marcelo Meller, Orient. II. Gouvea, Aline, Co-orient. III. Título

CDD 619

Catálogo na fonte: Biblioteca da Faculdade de Veterinária da UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, que sempre me incentivaram a seguir meu sonho de ser Médica Veterinária. A vocês dedico esta vitória com a promessa de que darei o meu melhor em função da vida dos animais. Agradeço ao meu irmão, meu grande orgulho, por sempre estar presente nos melhores e piores momentos da minha vida. Ao meu noivo, Vinícius, por todo amor e cuidado que me dedica. Sei que estará sempre por perto quando eu precisar. Com amor sincero e incondicional, agradeço a minha gata Bruna e ao meu cachorro Doguinho pela felicidade de tê-los na minha vida!

Aos meus amigos, muito obrigada por entenderem minhas ausências. Agradeço a vocês pelo amor e carinho que sempre dedicaram a mim.

Ao quarteto de amigas da faculdade, meu muito obrigada por tudo; pela amizade, pela compreensão, pelos trabalhos em grupo, pelas boas risadas... Vocês foram e sempre serão muito mais do que colegas de curso!

Agradeço ao Professor Marcelo Meller Alievi, por todos os ensinamentos, alegria e suporte que prestou a mim e aos seus alunos ao longo da graduação. Igualmente agradeço à Aline Gouvea, por toda ajuda e atenção que me prestou na elaboração desta monografia.

Aos residentes do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel na Universidade Estadual Paulista - Campus Jaboticabal, São Paulo e do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela paciência e dedicação com a equipe de estagiários; vocês foram meus maiores professores.

Às colegas de estágio do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel na Universidade Estadual Paulista - Campus Jaboticabal, São Paulo o meu agradecimento pela amizade, diversão e carinho que cultivamos.

Aos animais, razão desta conquista, agradeço por me ensinarem a amar sem preconceito e respeitar as diferenças.

RESUMO

O osteossarcoma (OSA) ou sarcoma osteogênico é um dos tumores malignos mais frequentemente diagnosticado em cães, e representa cerca de 85% das neoplasias de origem esquelética. Acomete mais cães de raça grande e gigante, com idade média de sete anos, envolvendo, geralmente, a metáfise de ossos longos. As raças mais predispostas à ocorrência deste tumor são o São Bernardo, Dinamarquês, Setter Irlandês, Dobermann, Pastor Alemão, Rottweiler e Golden Retriever. Os principais sinais clínicos são claudicação e edema na região óssea do membro afetado. Ao exame radiológico obtém-se imagens compatíveis com neoplasia óssea, sendo utilizada a biópsia e o exame histopatológico deste tecido como diagnóstico definitivo. A terapêutica comumente indicada é a amputação radical do membro, seguida de quimioterapia. Todavia, a preservação do membro afetado e outras técnicas mais recentes de tratamento têm sido utilizadas com o propósito de aumentar a qualidade de vida e a sobrevivência do animal. Este presente estudo objetiva uma revisão da literatura com relação à etiologia, patologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico do osteossarcoma.

Palavras chave: cão, osteossarcoma, preservação do membro.

ABSTRACT

Osteosarcoma (OSA) or osteogenic sarcoma is a malignant tumor most frequently diagnosed in dogs, and represents about 85% of tumors of skeletal origin. It affects more big breeds of dogs and giant, with a mean age of seven years, involving usually the metaphysis of long bones. Breeds predisposed to the occurrence of this tumor are the St. Bernard, Danish, Irish Setter, Doberman, German Shepherd, Rottweiler and Golden Retriever. The main clinical signs are lameness and swelling in the bone of the affected limb. Radiologically we obtain images consistent with bone cancer and is used to biopsy and histopathology of this tissue as a definitive diagnosis. Therapy is commonly given to radical amputation of the limb, followed by chemotherapy with cisplatin. However, the preservation of limb and other latest techniques of treatment have been used in order to increase the quality of life and survival of the animal. This present study aims to review the literature on the etiology, pathology, diagnosis, treatment and prognosis of osteosarcoma.

Keywords: dog, osteosarcoma, limb sparing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição das lesões de osteossarcoma no esqueleto.....	13
Figura 2- Aumento de volume em membro posterior esquerdo.....	18
Figura 3- Aumento de volume em úmero direito.....	18
Figura 4- Exame histopatológico do osteossarcoma.....	22
Figura 5- Radiografia de osteossarcoma demonstrando proliferação óssea.....	23
Figura 6- Radiografia demonstrando “explosão solar” em fêmur.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Protocolos quimioterápicos.....	30
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AINES- Antinflamatórios não esteróides

°C- Graus Celsius

CO- Cintilografia óssea

BAAF- Biópsia Aspirativa por Agulha Fina

Gy- Gray (quantidade de radiação absorvida- 1 Joule por quilograma de matéria)

Kg- Kilograma

mg/m²- miligrama por metro quadrado

ml- mililitros

OSA- Osteossarcoma

RM- Ressonância magnética

RX- Raio-X

TC- Tomografia computadorizada

UI/L- Unidades Internacionais/ Litro

%- Percentual

°- graus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OSTEOSSARCOMA EM CÃES	12
3 ETIOLOGIA	14
4 PATOLOGIA	15
5 SINAIS CLÍNICOS	17
6 ALTERAÇÕES METABÓLICAS e BIOQUÍMICAS	19
7 DIAGNÓSTICO	19
7.1 Biópsia	20
7.2 Citopatológico	20
7.3 Histopatológico	21
7.4 Exame Radiográfico.....	22
7.5 Exame Laboratorial	24
7.6 Cintilografia Óssea.....	25
7.7 Tomografia Computadorizada.....	25
8 CONTROLE DA DOR EM OSTEOSSARCOMA.....	26
9 TRATAMENTO.....	28
9.1 Amputação do Membro.....	28
9.2 Quimioterapia.....	30
9.3 Radioterapia.....	33
9.4 Preservação do Membro.....	34
9.4.1 Técnica de Autoenxerto.....	35
9.4.2 Técnica de Aloenxerto.....	37
9.4.3 Técnica de Transporte Ósseo Segmentar.....	38

9.4.4 Técnica de Implantes Ósseos.....	39
10 ABORDAGEM EM CASOS CRÍTICOS.....	39
11 PROGNÓSTICO.....	40
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OSA) vem sendo relatado como a neoplasia óssea mais frequentemente diagnosticada em cães, e representa cerca de 85% das neoplasias de origem esquelética. Possui caráter maligno e geralmente afeta os ossos longos em cães de porte grande a gigante, acima de 15 kg e com idade média de 7 anos (HECKLER et al., 2004), sendo mais prevalente nos machos (COUTO, 2006). Com relação à distribuição anatômica, 75% dos osteossarcomas desenvolvem-se no esqueleto apendicular e 25% no esqueleto axial (HEYMANN et al., 1992). Segundo HECKLER et al., os locais de maior ocorrência de osteossarcoma em ordem decrescente são: a parte distal do rádio, a proximal do úmero, a distal do fêmur e a proximal da tíbia, mas podem ocorrer em outros locais. O OSA é uma neoplasia extremamente agressiva, tanto no local do crescimento quanto na formação de metástases. As metástases são muito comuns e geralmente estão presentes na forma subclínica quando no início da doença. Os sinais clínicos mais observados em cães acometidos pelo OSA variam entre dor, claudicação, aumento de volume, tumefação, edema e fraturas espontâneas. A dor é resultado de microfraturas ou da interrupção do periósteo induzido pela lise óssea proveniente do desenvolvimento neoplásico (STRAW, 1996).

O objetivo deste estudo é fazer uma revisão da bibliografia atual acerca das novas técnicas utilizadas para tratamento do osteossarcoma, incluindo drogas, tratamento cirúrgico, quimioterapia, radioterapia e a preservação do membro em casos especiais, nos quais o proprietário não permite a amputação do membro, ou para animais que, além da neoplasia óssea, apresentam alterações neurológicas ou outras afeções ortopédicas que impossibilitem a realização da amputação.

2 OSTEOSARCOMA EM CÃES

Os tumores ósseos que com maior frequência acometem os cães são os osteossarcomas, condrossarcomas, osteocondromas, hemangiossarcomas, fibromas, e lipossarcomas. De todas as neoplasias ósseas, o osteossarcoma é aquele mais frequentemente relatado na referida espécie (NIELSEN, 1976) e, como a maioria dos tumores, sua etiologia é desconhecida. Este tumor pode afetar o esqueleto apendicular, axial, ou mais raramente em tecidos moles. Aproximadamente 75% dos tumores ocorrem no esqueleto apendicular (DERNELL et al. 2007) e é definido como um tumor mesenquimal maligno de células ósseas primitivas, caracterizado pela formação direta de matriz osteóide pelas células tumorais (DERNELL et al., 2001); são geralmente invasivos no local de origem e rapidamente metastizam-se.

O OSA apendicular é observado com maior frequência em cães de raças grandes e gigantes, sendo que a probabilidade do seu desenvolvimento é 61 a 185 vezes maior em cães com peso acima de 36,5 Kg (JONGEWARD, 1995) e 95% dos casos afetando animais com peso superior a 15 Kg (BRODEY, 1979). As raças mais acometidas são: São Bernardo, Dinamarquês, Setter Irlandês, Dobermann, Pastor Alemão, Rottweiler e Golden Retriever. No Brasil, encontra-se grande incidência em cães da raça Fila Brasileiro. Machos e fêmeas podem ser acometidos pelo OSA apendicular, mas os machos são relatados como aqueles em que há maior incidência, na proporção de 1,5: 1 (BRODEY & ABT, 1976; STRAW, 1996).

Quanto à anatomia, a extremidade distal do rádio e proximal do úmero são os locais de maior ocorrência do osteossarcoma (MOORE, 2001). Nos membros pélvicos, pode desenvolver-se uniformemente na porção distal do fêmur e da tíbia, porção proximal da tíbia e, menos comumente, na porção proximal do fêmur. A maioria dos osteossarcomas origina-se no canal medular de ossos longos, geralmente na metáfise, alguns na superfície cortical e periósteo. Raramente se desenvolve em sítios extraesqueléticos, tais como nas glândulas mamárias, no fígado, no baço, no trato gastrintestinal, nos pulmões, na pele e em outros locais sem uma lesão óssea primária (HEYMAN, 1992; BERG, 1996; MOORE, 2001; DALECK et al., 2002; JOHNSON & HULSE, 2005).

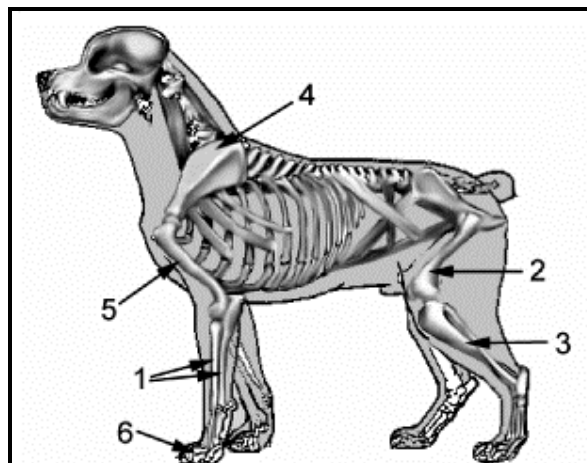


Figura 1- Distribuição das lesões do Osteossarcoma, de acordo com a frequência: 1- rádio e ulna (26,8%), 2- fêmur (24,8%), 3- tíbia (20,3%), 4- escápula (14,3%), 5- úmero (9%), 6- falanges (4,8%).

Fonte: Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science. vol.41 n.5 São Paulo Sep./Oct. 2004

Os sinais clínicos em cães acometidos pelo OSA variam entre dor, claudicação, aumento de volume, tumefação, edema e fraturas espontâneas. A dor é resultado de microfraturas ou da interrupção do periósteo induzido pela lise óssea proveniente do desenvolvimento neoplásico. Algumas vezes há histórico de trauma discreto antes do início da claudicação. Tremores e atrofia muscular por desuso, dificuldade em se levantar, incontinência urinária e fecal, letargia e anorexia também têm sido observadas em pacientes com osteossarcoma no esqueleto axial (DERNELL et al., 2001).

Ao exame radiográfico observa-se lise cortical, algumas vezes causando descontinuidade do córtex. Como em qualquer neoplasia, radiografias torácicas devem ser realizadas para detectar possíveis metástases. Um estudo com 162 cães com diagnóstico de osteossarcoma apendicular revelou focos de metástases em pulmão, miocárdio, intestino e tecido subcutâneo, não sendo identificados pelos autores metástases cutâneas (COSTA et al., 2001). Quanto ao pulmão, menos de 15% dos cães afetados possuem sinais de metástases pulmonares detectáveis pelo raio-X (RX) no momento do diagnóstico do OSA, porém 90% destes animais morrerão com menos de um ano de sobrevida pelo desenvolvimento de metástases pulmonares. Os nódulos metastáticos de OSA são formados de tecido denso e só podem ser visibilizados, ao exame radiográfico, quando apresentam diâmetro maior que 6 a 8 mm. No entanto, exames como tomografia computadorizada (TM) e ressonância magnética

(RM) permitem o diagnóstico muito mais precoce das lesões metastáticas. A maioria dos cães não desenvolve sinais clínicos de metástase até que esta se torne avançada. Sinais de metástases tendem a aparecer de maneira aguda e drástica, podendo causar letargia, anorexia e perda de peso, induzindo o proprietário a optar pela eutanásia (STRAW, 1996; BERG, 1996).

O diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, achados radiológicos, cintilografia óssea (CO) e tomografia computadorizada (TC) sendo a confirmação feita através de biópsia incisional do tecido tumoral e correta interpretação deste tecido pelo exame histopatológico. A biópsia incisional permite uma precisão de resultados, porém essa técnica apresenta como desvantagens o envolvimento de procedimento cirúrgico e risco de complicações pós-cirúrgicas como formação de hematoma, infecção, disseminação do tumor e fratura patológica.

Como tratamento, usualmente se utiliza a amputação do membro, mas esta terapêutica é paliativa e não resulta no aumento da sobrevida, porém a qualidade de vida após a amputação é excelente, pois retira o foco de dor do animal. O uso de quimioterápicos que visam melhorar a condição de bem estar e dar maior sobrevida ao animal. O tratamento quimioterápico, na maioria das vezes, produz um aumento na sobrevida do animal, sendo efetuado em 4 ciclos com duas aplicações medicamentosas diferentes em intervalos de 21 dias em cada ciclo (LARONE e DELPRAT, 2004; BERSANO, 2006).

O prognóstico é dependente do quanto o tumor se desenvolveu, assim como o local de seu surgimento. Quase que invariavelmente, o cão com OSA vai a óbito em virtude das metástases, principalmente nos pulmões (HAMMER et al., 1995; STRAW et al., 2001; BERSANO, 2006).

3 ETIOLOGIA

A etiologia do OSA canino ainda é desconhecida, contudo, cogita-se a origem viral desta neoplasia, pois pode acometer ninhadas e pode ser induzido experimentalmente pela injeção de células neoplásicas em fetos caninos. Porém, nenhum vírus responsável pelo surgimento do OSA canino foi isolado até o momento. Outra teoria aceita se baseia no fato de

que o osteossarcoma tende a ocorrer nos ossos que sustentam os maiores pesos corporais e em sítios adjacentes às epífises de fechamento tardio, portanto, animais de grande porte seriam predispostos a pequenos e múltiplos traumas nas regiões metafisárias, as quais possuem uma maior atividade celular. A sensibilização das células desta região pode iniciar a doença através da indução de sinais mitogênicos, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de linhagem mutante. Os fatores que influenciam a evolução do tumor são as radiações ionizantes, corpos estranhos (incluindo implante metálico, fixadores, enxertos ósseos, transplantes) e também o local de calcificação da fratura (KRAMER et al. 2003; CAVALCANTI, J. N. et al. 2004).

Mutações na expressão de genes como o Rb e p53, que apresentam função associada a supressão tumoral foram identificadas em amostras tumorais. Outros fatores relacionados ao desenvolvimento tumoral são as alterações na produção de fatores de crescimento, citocinas e sinalizações hormonais. A expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) parece estar aumentada nas 13 células tumorais, sendo seu nível de expressão relacionado ao prognóstico (DERNELL et al, 2007).

4 PATOLOGIA

O termo osteossarcoma (OSA) refere-se a um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que afetam a formação de osso ou tecido mesenquimal, sendo caracterizado pela diversidade de aspectos histológicos e de comportamento clínico-biológico. O crescimento do tumor é rápido e doloroso, com diversas formas de manifestação, desde massas grandes, destrutivas, de coloração branco-bronzeada, padrão arenoso até sangüíneo e cístico contêm quantidades variáveis de osso mineralizado. (MITCHELE et al., 2007).

Cânceres são doenças genéticas, resultantes de mutações acumuladas no genoma. Estas mutações estão associadas ao descontrole de programas essenciais como proliferação, morte e diferenciação celular. Acredita-se que o genoma das células transformadas seja instável e desta instabilidade resulte a aquisição acumulativa de mutações que podem converter uma célula normal em uma célula cancerosa (BRENTANI et al, 2003).

Histologicamente, o osteossarcoma é composto de células mesenquimatosas anaplásicas que produzem osteóides. Os subgrupos histológicos incluem osteossarcomas osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, osteoclástico, indiferenciado e telangiectásico, determinados pelo padrão das secreções representativas do tumor, não havendo um padrão isolado dominante (STRAW, 1996; DALECK et al, 2002; JOHNSON & HULSE, 2005). O Osteossarcoma (AO) é o tipo histológico mais comum de sarcomas associados a fraturas, em especial as que passaram por processos de consolidação complicados, assim como fraturas cominutivas que cursam com osteomielite, atraso na consolidação ou não-união. Este tipo de sarcoma pode ser induzido pela presença a longo prazo de um determinado tipo de implante metálico ou enxerto cortical localizado no sítio da fratura (FRANCO, 2002).

As células tumorais começam a promover a angiogênese nas fases iniciais da tumorigênese, isso para que criem-se rotas vasculares de influxo de nutrientes, mas estes vasos também podem dar vazão ao efluxo de células tumorais para a circulação hematogênica ou linfática, resultando assim na disseminação sistêmica do tumor, necessários para a expansão da massa tumoral (BRENTANI et al, 2003). As células do osteossarcoma provocam agregação plaquetária e liberação de tromboxano A₂, facilitando a formação de metástase e potencializando o crescimento do tumor. A agregação plaquetária promove a implantação de agregados celulares tumorais, podendo auxiliar na formação de uma ponte entre as células tumorais e a superfície vascular (DALECK et al., 2002).

A maioria dos osteossarcomas origina-se no canal medular de ossos longos, geralmente na metáfise, alguns na superfície cortical e periósteo. Raramente se desenvolve em sítios extraesqueléticos, tais como nas glândulas mamárias, no fígado, no baço, no trato gastrintestinal, nos pulmões, na pele e em outros locais sem uma lesão óssea primária (HEYMAN, 1992; BERG, 1996; MOORE, 2001, DALECK et al., 2002; JOHNSON & HULSE, 2005). É um tumor extremamente agressivo, tanto no local do crescimento quanto na formação de metástases. Os sinais de metástases tendem a aparecer de maneira aguda e drástica, podendo causar letargia, anorexia e perda de peso, facilitando a opção pela eutanásia (STRAW, 1996; BERG, 1996).

5 SINAIS CLÍNICOS

A queixa principal do proprietário ao levar o animal ao veterinário é aumento de volume, dor na região afetada e claudicação. Algumas vezes há história de trauma discreto antes do início da claudicação (DERNELL et al., 2001). As regiões de maior prevalência do tumor são as metáfises de ossos longos, tais como: região proximal do úmero e tibia e distal do rádio e fêmur (MORRIS e DOBSON, 2007).

O membro pode ter seu tamanho aumentado e estar firme na região afetada, e raramente encontram-se presentes fístulas cutâneas. Pode ter histórico de decréscimo progressivo no apoio do membro e atrofia muscular. Os sinais sistêmicos de enfermidade (por exemplo, febre, anorexia, perda de peso) são incomuns nos estágios agudos da doença. Em alguns animais podem ser observadas anormalidades respiratórias associadas com metástase pulmonar (DALECK et al., 2002; CAVALCANTI et al., 2004, JOHNSON & HULSE, 2005). Fraturas espontâneas podem ser observadas durante o desenvolvimento da doença (STRAW, 1996).

A maioria dos cães não desenvolve sinais clínicos de metástase até que esta se torne avançada. Estes tendem a aparecer de maneira aguda e drástica, podendo causar letargia, anorexia e perda de peso, facilitando a opção pela eutanásia (STRAW, 1996; BERG, 1996).



Figura 2- Can., SRD. Aumento de volume em membro posterior esquerdo.
Fonte: SOTVET- Marcelo Meller Alievi



Figura 3- Can., Rottweiler. Aumento de volume em úmero direito.
Fonte: http://www.utp.br/medicinaveterinaria/jornadaacademica/OSTEOSSARC_EM_CAES.pdf

6 ALTERAÇÕES METABÓLICAS E BIOQUÍMICAS

O tumor causa um aumento significativo da pressão do líquido intersticial e uma redução no fluxo sanguíneo, quando comparado aos tecidos moles íntegros adjacentes. Esses fatores causam uma redução na oxigenação tecidual e como consequência podem impedir ou dificultar a ação dos medicamentos (KLEINER & SILVA, 2003). Em doenças que afetam o tecido ósseo, a enzima fosfatase alcalina (FA) apresenta-se elevada, pois encontra-se em altas concentrações nos osteoblastos. Dessa forma, quando há uma alta atividade da FA plasmática, está ocorrendo deposição de tecido ósseo novo (KERR, 2003). No entanto, como é de conhecimento geral e conforme citado por Kerr (2003), animais jovens que ainda possuem as placas de crescimento ósseo abertas também podem igualmente apresentar FA elevada.

7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do osteossarcoma apendicular em cães é sugerido, frequentemente, pelos achados radiográficos, a história clínica, exame físico e citologia. Quando o diagnóstico citológico é inconclusivo, recomenda-se a confirmação histopatológica (DALECK, 1996).

As células tumorais produzem matriz osteóide, sendo a verificação de tumor osteóide a base para o diagnóstico, diferenciando-o dos outros sarcomas ósseos. Porém, em casos de biópsia de porções pequenas o diagnóstico pode ser errôneo, sendo a avaliação histopatológica do tumor inteiro o melhor modo de confirmação de suspeita (DERNELL et al, 2007).

A presença de ossos reativos, não deve ser interpretada como diagnóstico, e também não descarta a presença de processo patológico. Os tumores ósseos primários são circundados por uma cápsula fibrosa de tecido conjuntivo reativo; se a amostra é retirada da zona periosteal, não será possível realizar diagnóstico preciso (MORRIS & DOBSON, 2007).

7.1 Biópsia

A biópsia pode ser realizada pela incisão da pele, permitindo a obtenção de quantidade ideal de tecido e maior precisão do resultado, porém essa técnica apresenta, como desvantagens, o envolvimento de procedimento cirúrgico, risco de complicações pós-cirúrgicas como formação de hematoma, infecção, disseminação do tumor e fratura patológica. Uma técnica de biópsia fechada que utiliza a agulha de Jamshidi fornece precisão de 91,9% para diferenciação do tumor de outras afecções e 82,3% de precisão para diagnóstico específico de tumor. As amostras devem ser retiradas da zona cortical central da lesão e de uma área de transição. A realização da biópsia não aumenta a taxa metastática, mas pode comprometer o controle local da doença, se a agulha não for posicionada adequadamente; a região a ser puncionada deve ser escolhida cuidadosamente, dando-se preferência à porção central. A incisão de pele deve ser realizada numa posição que seja completamente removida no momento da cirurgia definitiva. Deve-se tomar cuidado para evitar nervos, vasos e espaço articular (STRAW & WITHROW, 1993; DALECK et al., 2002; JOHNSON & HULSE, 2005).

7.2 Citopatológico

Outra técnica que pode ser utilizada é o exame citopatológico. SILVEIRA et al, 2008 relatam que além de ser menos invasiva e apresentar baixo custo, a citologia aspirativa com agulha fina pode propiciar o diagnóstico definitivo da afecção neoplásica, relatando correlação significativa entre o diagnóstico citológico e diagnóstico histopatológico em 94,1% dos casos de tumores ósseos, como afirmou KUMAR et al, ao falar sobre citopatologia e diagnóstico oncológico, que na maioria das vezes é possível estabelecer diagnósticos precisos baseados em achados citológicos.

A biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF) pode ser realizada rapidamente sem anestesia, mas o material obtido pode ser utilizado apenas para o exame citológico (MAHAFFEY, 1999) e pode não promover informação definitiva em todos os casos (REINHARDT et al., 2005). O diagnóstico citopatológico pode ser realizado com ou sem aspiração, raspados, imprints de lesões e esmagamento de tecidos (RASKIN e MEYER, 2003). Nos casos de osteossarcomas, o emprego de agulha calibre 40 x 12 permite obter

material mais adequado para análise citopatológica, visto tratar-se de neoplasias de consistência dura e pouco esfoliativas (O'ROURKE, 1983). O citopatologista, ao avaliar o material coletado, deve observar celularidade baseado na identificação das células presentes na lâmina, avaliando detalhes nucleares e citoplasmáticos além de utilizar critérios morfológicos, possibilitando discriminar processos benignos e malignos (ZUCCARI, 2001; FERIAN, 2006).

Na citologia aspirativa por agulha fina observa-se em geral que as células se esfoliam individualmente, não sendo observados os agregados celulares com muita frequência. Normalmente há células de origem mesenquimal pleomórficas com anisocariose e anisocitose e individualizadas, com abundante material eosinofílico extracelular, podendo também haver células bi ou multinucleadas (RASKIN & MEYER, 2003). Uma característica marcante nos exames de baixa definição é a presença de ilhas de material osteóide cercadas por células tumorais. Este osteóide aparece como um material fibrilar, rosa brilhante na coloração Wright's. Esta estrutura não é encontrada na maioria dos aspirados de osteossarcoma, mas quando presente, evidencia tumor de origem óssea. Células tumorais individuais variam de arredondadas, a ovaladas e até fusiformes, também variando bastante quanto ao tamanho. Elas apresentam muitas das alterações citológicas características de neoplasia, como: cariomegalia, anisocariose, nucléolo alongado, e nucléolos múltiplos que diferem quanto ao tamanho (COWELL et al, 1999).

7.3 Histopatológico

Os tecidos coletados para análise podem ser corados por quatro tipos diferentes de corantes: Hematoxilina e Eosina, Azul de Toluidina, Azul de Alcian e Xylidine Ponceau. Neste exame, pode-se verificar diferentes níveis de produção de osteóide (MARTINELLI A. et al., 2007). Quando realizada a histopatologia, osteossarcomas podem ser classificados de acordo com o tipo celular encontrado no exame histológico, podendo se enquadrar nos seguintes padrões: pobremente diferenciado, osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangectásico e tipo células gigantes. A definição do padrão histológico é dada pelo tipo de matriz e pelas células predominantes no tumor. As células mesenquimais que compõem o tumor variam desde pequenas células, similares a células reticulares da medula óssea, até células pleomórficas de sarcomas indiferenciados. Esses tumores geralmente são agressivos e determinam osteólise. Os osteossarcomas osteoblásticos são constituídos por osteoblastos

anaplásicos e células precursoras de osteoblastos, que assumem morfologia arredondada ou fusiforme. Em relação à matriz óssea produzida, são classificados de acordo com a quantidade de matriz produzida: não produtivo, moderadamente produtivo e produtivo (FISS et al, 2005).

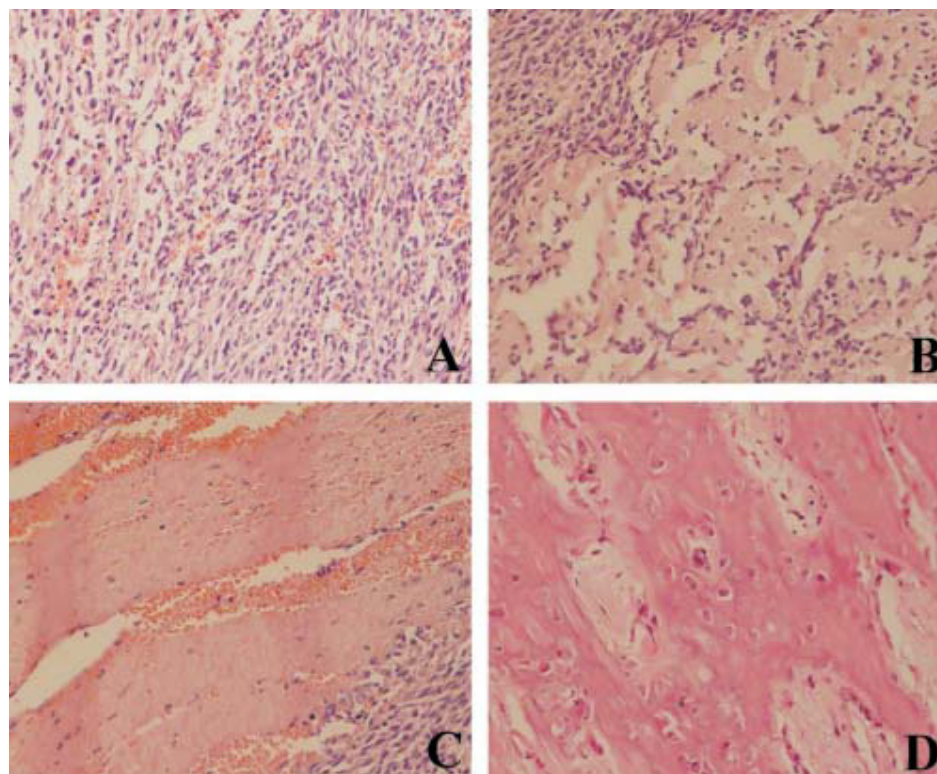


Figura 4 - Osteossarcoma canino corado com Hematoxilina e Eosina. Em A) região de proliferação celular; B) produção de osteoide; C) e D) regiões onde se observam grande quantidade de matriz óssea formada. Aumento final: 200X para D e 100X para as demais figuras.

Fonte: MARTELLI, A. [2007].

7.4 Exame radiográfico

A radiografia é um método importante para a avaliação da extensão do envolvimento ósseo e para distinguir as neoplasias ósseas de outras afecções não neoplásicas como fraturas, osteomielites e doenças ósseas metabólicas (DALECK et al., 2002), além de auxiliar na coleta de amostras de tecido pulmonar ou de massas intratorácicas, para exames histopatológicos e citológicos.

Radiograficamente, os osteossarcomas caracterizam-se por osteólise, neoformação óssea irregular e ao acaso, edema de tecido mole com ou sem calcificação na região da

metáfise do osso acometido. O Triângulo de Codman também pode ser observado, como córtex destruído na área acometida e proliferação do periósteo (NELSON & COUTO, 2009). Como em qualquer neoplasia, radiografias torácicas são imprescindíveis para acompanhamento de metástases pulmonares, com incidências laterais direita e esquerda e uma incidência ventrodorsal (JOHNSON e WATSON, 2004). A extensão e a mineralização do tumor formam espículas periosteais nos tecidos moles adjacentes, dando um aspecto de “explosão solar” nas radiografias (ROSENTAL, 2004).

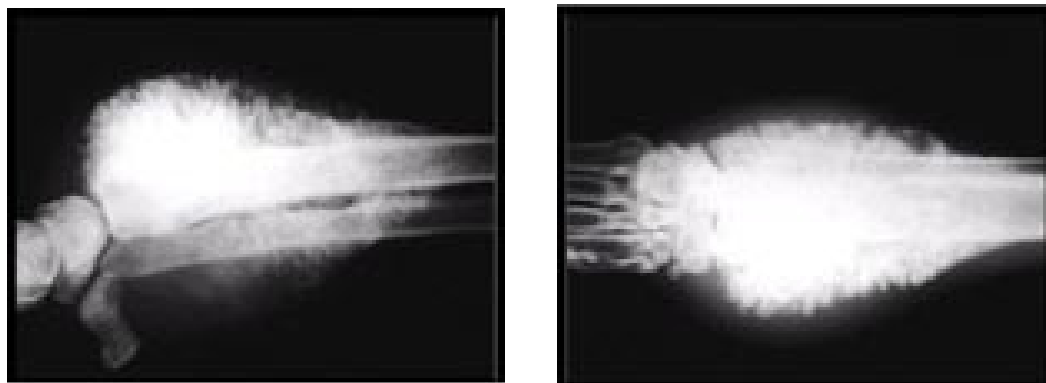


Figura 5: Raio X demonstrando proliferação óssea bem definida de forma irradiada, envolvendo a região distal do rádio. Projeções látero-lateral (fig. esquerda) e crânio-caudal (fig. direita).

Fonte: www.vetweb.com.br

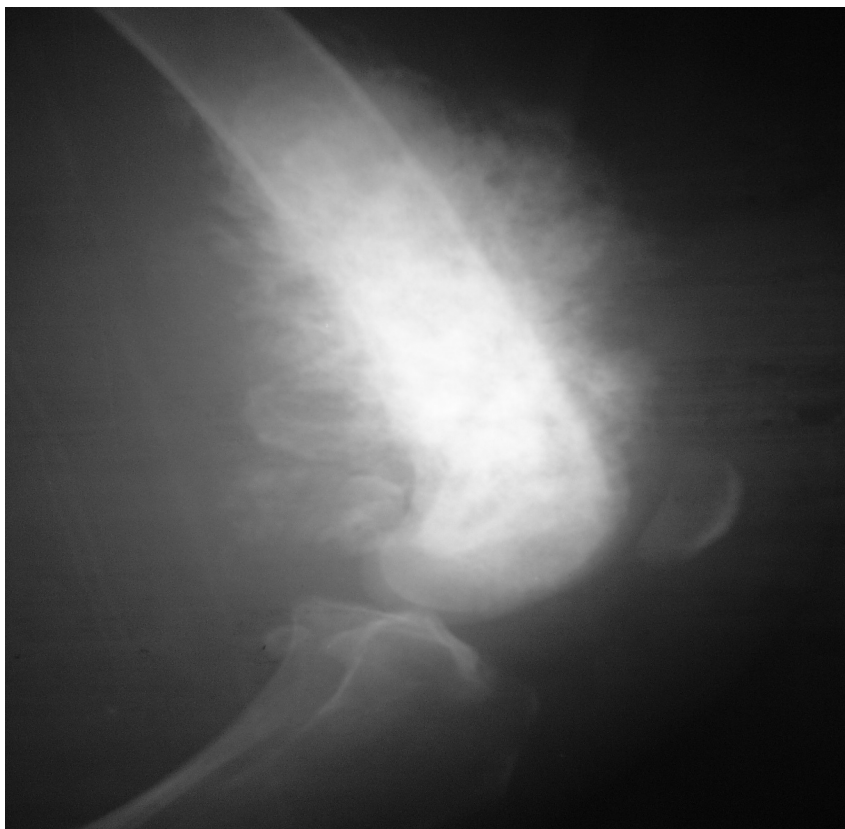


Figura 6- Raio X demonstrando aspecto de “explosão solar” em fêmur.

Fonte: SOTVET- Marcelo Meller Alievi.

7.5 Exame laboratorial

Os parâmetros sorológicos minerais de cães com osteossarcoma tendem a estar fora da normalidade. Com frequência a concentração de cromo e ferro encontram-se extremamente reduzidas, quando comparadas com as de cães saudáveis. O mesmo ocorre com o zinco, embora com menor diferença entre as concentrações de doentes e saudáveis (KLEINER e SILVA, 2003). A dosagem da enzima fosfatase alcalina no soro, pode auxiliar bastante no prognóstico. Quando se apresenta elevada no momento do diagnóstico do tumor ou após o tratamento primário do tumor, pode indicar evidência clínica ou radiográfica de metástases (DALECK et al., 2002; FOSSUM, 2001). A

Fosfatase alcalina (FA) é uma enzima de indução sintetizada no fígado, nos osteoblastos, nos epitélios intestinal e renal. Porém, os hepatócitos respondem pela maior parte da atividade sérica normal da FA. O OA proporciona uma maior atividade sérica desta

enzima devido a proliferação de osteoblastos que acompanha este distúrbio. O aumento de FA de origem óssea é facilmente distinguível dos quadros hepáticos e hepatobiliares pela falta de elevação de enzimas do parênquima hepático (ALT e AST) (Laboratório Veterinário Genesi). Também é importante no que diz respeito a medir a agressividade da quimioterapia adjuvante, pois relata-se que cães com atividades normais desta enzima e também da sua isoenzima óssea antes da quimioterapia sobreviveram por um tempo significativamente maior que aqueles nos quais estas enzimas se encontravam com atividade aumentada (GARZOTTO, 2000).

7.6 Cintilografia óssea

A Cintilografia Óssea (CO) é utilizada no estadiamento da neoplasia de cães com osteossarcoma, na detecção de metástases ósseas e na avaliação de traumas. O exame cintilográfico de animais com tumores ósseos é mais eficiente que o exame radiográfico, especialmente no que se refere à precocidade de detecção de metástases (MARTIN, 1997), podendo preceder em até 6 meses a detecção destas lesões (KLEINER e SILVA, 2003). É uma técnica de elevada sensibilidade para detecção de lesões esqueléticas, ou seja, qualquer região com atividade osteoblástica será identificada pela cintilografia óssea, incluindo osteoartrite e infecção (STRAW, 1996). Nestes casos há a necessidade de se fazer o diagnóstico diferencial destas lesões.

7.7 Tomografia computadorizada

Exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética permitem o diagnóstico muito mais precoce das lesões metastáticas.

Este método diagnóstico pode ser um grande aliado no planejamento da cirurgia, principalmente para tumores localizados no esqueleto axial. A TC pode prover informações essenciais sobre a extensão de tecidos moles envolvidos (KLEINER e SILVA, 2003).

8 CONTROLE DA DOR NO OSTEOSSARCOMA

A dor relacionada ao osteosarcoma é frequentemente subtratada em medicina veterinária. O crescimento tumoral é gradual e sinais de dor são sutis e de difícil detecção (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT; 2005). Estima-se que no homem 45% dos pacientes em estágio iniciais e 75% dos pacientes em estágios avançados de câncer tem dor (LESTER; GAYNOR; 2000). Da mesma forma, a literatura indica que a dor ocorreria em menor grau em estágio iniciais da doença e em maior grau nos estágios avançados, no entanto estaria sempre presente.

Embora o tratamento da dor no câncer seja realizado principalmente com o uso de drogas, o tratamento efetivo da dor também envolve a combinação de terapia com drogas, terapias não farmacológicas e a boa comunicação entre as partes envolvidas, veterinário e proprietário, visando sempre o bem estar e qualidade de vida do paciente (LASCELLES, 2007).

Recentemente foram publicados estudos referentes aos resultados obtidos com alguns testes com finalidade de mensurar a dor em pacientes veterinários. Os testes consistem em questionários fornecidos aos proprietários dos pacientes com indagações a respeito de características próprias de cada animal e suas modificações no decorrer da doença e do seu tratamento. Os resultados são fornecidos na forma de escalas numéricas através das quais é possível identificar se o paciente está acometido por dor e ainda o grau em que esta dor está ocorrendo (YASBEK; FANTONI 2005; WISEMAN et al, 2004; 2006).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a utilização de analgésicos segundo uma escala de dor: não opióides e adjuvantes no caso de dor presente; no caso de persistência ou aumento da dor o uso de opióides fracos associados a não opióides e adjuvantes, e em último estágio a utilização de opióides fortes. Nos animais protocolos semelhantes são recomendados (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). Exceto em casos de dores agudas e intensas, deve-se iniciar o tratamento de forma gradual seguindo o protocolo seguido pela OMS (OLIVEIRA; TORRES, 2003). O alívio da dor é essencial antes, durante e após o tratamento do câncer, mesmo em pacientes apresentando a doença em fase avançada. O tratamento deve ser realizado de maneira menos invasiva possível e adequado a cada caso particularmente (FLÔR, 2006).

Os três principais princípios do tratamento do câncer , cirurgia, quimioterapia e radiação, podem levar a síndromes da dor crônica. O sucesso de um tratamento oncológico

depende da combinação correta das três modalidades A dor pós-tratamento quimioterápico é descrita em pacientes humanos devido a ocorrência de neuropatia periférica. Os fatores predisponentes para a ocorrência da dor crônica pós cirúrgica são a ocorrência da dor pré operatória, cirurgias repetitivas, dano a nervos, quimioterapia e a radioterapia (BURTON et al., 2007).

A amputação de membros pode acarretar a dor do membro fantasma, descrita como ocorrência de sensações fantasma e dor no coto. Pode existir maior incidência da dor de membro fantasma em pacientes oncológicos do que naqueles não-oncológicos. Essas sensações dolorosas podem estender-se indefinitivamente. Em animais acredita-se que a dor do membro fantasma também ocorra (LASCELLES, 2007).

Pacientes em estágio inicial de doença, apresentando claudicação e dor em graus leves e pouca inflamação de tecidos moles, podem ser tratados com utilização de antiinflamatórios não esteróides como carprofeno ou meloxicam podendo combinar-se opiáceos como butorfanol, morfina ou fentanil para obtenção de analgesia adequada (LÓPEZ; MEJÍA, 2006). Com o avanço da doença pode torna-se necessária o uso diário dos AINEs. Quando a dor tornar-se incontrolável por AINEs a associação a opióides fracos por via oral pode ser necessária. Estas combinações costumam ser bem toleradas, mas sinais como sedação, constipação e outros efeitos colaterais devem ser avaliados para a administração de doses adequadas. As dores intensas estão relacionadas a componentes neuropáticos podem ser administrados morfina ou tramadol por via oral ou ainda fentanil transdérmico. Esta fase se associa a estágios terminais da doença, sendo possível que os efeitos colaterais sejam aumentados (SAITO et al, 2006).

Os AINEs são contra-indicados para pacientes com insuficiência renal, hepática, desidratação, insuficiência cardíaca, coagulopatias e problemas relacionados ao trato gastrointestinal e doenças pulmonares graves (MATHEWS, 2002). Sendo assim o paciente que recebe AINEs por período prolongado deve ser monitorado quanto aos efeitos tóxicos das drogas, bem como a informação ao proprietário sobre estes potenciais e sinais que deverão ser observados como letargia, depressão, vômitos, melena, aumento na ingestão hídrica (LASCELLES, 2007). O paciente deve ser monitorado através de avaliação de parâmetros renais e hepáticos e urinálise, inicialmente a cada 2 a 4 semanas e posteriormente a cada 2-4 meses de terapia. O monitoramento constante de creatinina e alanina amino-transferase deve ser realizado no uso crônico de AINEs (OTERO, 2005; MATHEWS, 2002). Entre os AINEs amplamente utilizados na veterinária estão o carprofeno e o meloxicam (FLÔR, 2006). Se a dor não está sendo controlada pelo uso de AINEs, opióides orais como morfina e tramadol

podem ser utilizados. Acetaminofeno ou acetaminofeno associado a codeína podem ser utilizados. O fentanil transdérmico também pode ser utilizado. Animais que não estão em condições de receber AINEs podem receber apenas opióides (LASCELLES, 2005).

Os opióides são drogas eficazes no tratamento da dor crônica principalmente quando em associação a outros fármacos analgésicos. São drogas que atuam em todos locais da via da dor tendo ação na periferia, central, na medula espinal, e em centros superiores. Segundo Lascelles (2005) “muitos veterinários não estão familiarizados como o uso de opióides além do período perioperatório, porém estes agentes são insubstituíveis no manejo da dor crônica, potencializando a eficácia do tratamento analgésico em situações como a dor dos pacientes oncológicos”. Drogas como a morfina oral, fentanil transdérmico, butorfanol oral, e codeína tem sido utilizadas no controle da dor crônica devido ao câncer, porém ainda não existem estudos a respeito da utilização destes medicamentos por períodos longos. Devido a efeitos adversos dos opióides como diarreia, vômito, sedação e constipação, o acompanhamento do paciente durante o tratamento, bem como a orientação do proprietário são indispensáveis a fim de se ajustar as doses a fim de se obter analgesia adequada sem os efeitos indesejáveis (LASCELLES, 2007).

9 TRATAMENTO

Uma vez confirmado o osteossarcoma (OSA), há muitas opções de tratamento, tanto definitivas quanto paliativas, as quais podem ser oferecidas ao proprietário. Se nenhum tratamento for aceito, há algumas alternativas para, pelo menos, providenciar controle da dor na tentativa de conseguir boa qualidade de vida (ENDICOTT, 2003). Uma decisão terapêutica segura deve estar triada também nos resultados dos exames clínico e físico, hematológico, bioquímico, entre outros, podendo uma doença subjacente ao OSA favorecer um prognóstico ruim ou alteração do tratamento (CHUN & LORIMIER, 2003).

9.1 Amputação do membro

O primeiro tratamento para OSA apendicular em cães foi a amputação do membro afetado (BRODEY, 1976). A cirurgia é uma das medidas mais efetivas no tratamento de

tumores primários, mas a natureza localmente invasiva dos tumores ósseos significa que a remoção do tumor requer margem ampla de excisão, incluindo osso. Em sua maioria, os cães toleram a amputação de modo satisfatório, apresentando pouco ou nenhum decréscimo na atividade em geral, seguida à cirurgia (BRODEY, 1965; DALECK et al., 2002). A principal vantagem da amputação do membro é que o procedimento proporciona a ressecção completa do tumor primário com conseqüente alívio da dor. A cirurgia raramente resulta em cura, e deve ser considerada tratamento paliativo, quando realizada isoladamente (BRODEY, 1965; STRAW, 1996). Cães com OSA apendicular, sem evidência de doença metastática e tratados somente com cirurgia de amputação do membro, apresentam tempo médio de sobrevivência pequeno, variando de quatro (SPODINICK et al., 1992) a sete semanas, raramente sobrevivendo até um ano (BRODEY, 1965). A amputação do membro anterior pode ser realizada por meio de remoção da escápula ou, como alternativa, o membro pode ser removido por ressecção do úmero distal. No membro posterior, a amputação por desarticulação da articulação coxofemoral é mais utilizada (FOSSUM, 2002).

Depois da amputação, 70% a 90% dos cães desenvolvem metástase pulmonar com até um ano de cirurgia (BRODEY & RAISER, 1969; STRAW et al., 1990), sendo que 85% dos cães morrem de doença metastática com sobrevivência média de seis meses. Os 15% restantes são considerados “curados” (OWEN et al., 1977). Embora não muito comum, a metastectomia pulmonar é descrita como um procedimento que pode contribuir significativamente, aumentando o tempo de sobrevivência de cães acometidos por metástase pulmonar (O'BRIEN et al., 1993). Somente são bons candidatos à cirurgia animais que desenvolvem evidência clínica de metástase após oito meses do diagnóstico de OSA e menos de dois nódulos pulmonar radiograficamente aparentes. O tempo de sobrevivência relatado após a metastectomia pulmonar é de 176 dias, aproximadamente (OGILVIE, 2001).

A elevada taxa de metástases colabora com um prognóstico pobre, impondo a necessidade de avaliar o uso de quimioterapia adjuvante ao tratamento após a amputação (BRODEY & ABT, 1976; MEYER et al., 1982; SHAPIRO et al., 1988), visando diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente, fornecendo alívio dos sintomas associados à neoplasia (DALECK et al., 2002).

Os animais com OSA do esqueleto apendicular têm sido tratados na atualidade, em nosso país, apenas com amputação do membro e terapia adjuvante, seja com quimioterapia ou com imunoterapia. Um grande número de proprietários se recusa a autorizar a amputação do membro afetado, impossibilitando, dessa maneira, que o profissional realize uma terapia mais

adequada, o que, conseqüentemente, reduz as chances de proporcionar ao paciente maior sobrevida com melhor qualidade de vida (ZILIOTTO et al., 2003).

9.2 Quimioterapia

Com relação à quimioterapia, a resposta individual de cães à quimioterapia é imprevisível, podendo resultar em insucesso em responder a droga citotóxica. No entanto, administração de uma droga citotóxica é necessária em face da doença metastática para diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente, fornecendo alívio dos sintomas associados à neoplasia (DALECK et al., 2002).

Os agentes quimioterápicos mais comumente usados são a doxorrubicina, a cisplatina, o metotrexato, o etoposídeo e a isofosfamida (SANTOS & MELLO, 2008). A carboplatina também pode ser utilizada (MORRIS & DOBSON, 2007). O protocolo quimioterápico pode ser elaborado com apenas um agente citostático –monoquimioterapia ou com associações de quimioterápicos – poliquimioterapia. (Tabela 1)

Tabela 1: Alguns protocolos quimioterápicos adjuvantes realizados associados à cirurgia, e média de sobrevida, segundo WITHROW & VAIL, 2007:

Droga	Dose, Frequência e Número de Administrações	Sobrevida Livre da Doença	Sobrevida
Cisplatina	70mg/m ² IV A cada 21 dias 4 ciclos	177-226 dias	1 ano: 38 – 43% 2 anos: 16- 18% Média: 262 – 17
Cisplatina + Limb Sparing	60mg/m ² IV A cada 21 dias 2- 6 ciclos	Não relatado	1 ano: 45,5% 2 anos: 20,9% Média: 325 dias

Carboplatina	300mg/m ² IV A cada 21 dias 4 ciclos	Média de 257 dias	1 ano: 35,4% Média: 321 dias
Doxorrubicina	30mg/m ² IV A cada 14 dias 5 ciclos	Não relatado	1 ano: 50,5% 2 anos: 9,7% Média: 366 dias
Doxorrubicina e Cisplatina (alternados sequencialmente)	Dox.: 30mg/m ² IV Cis.: 60mg/m ² IV	Média de 210 dias	1 ano: 37% Média: 300 dias
Doxorrubicina e Cisplatina (associados)	Dox.: 15-20mg/m ² IV Cis.: 60mg/m ² IV	Não relatado	1 ano: 48% 2 anos: 28% Média: 345dias
Doxorrubicina e Carboplatina (alternados sequencialmente)	Car.: 300mg/m ² IV Dox.: 30mg/m ² IV A cada 21 dias 6 ciclos	Média de 227dias	1 ano: 48% 2 anos: 28%
Doxorrubicina e Carboplatina (associados)	Car.: 175mg/m ² IV (dia 1) Dox.: 15mg/m ² IV (dia 2) A cada 21 dias	Média de 195dias	Média: 235dias
Loboplatina	35 mg/m ² A cada 21 dias 4 ciclos	21,8% dos casos livre de doença	Acima de 1 ano: 31,8%

Dois fármacos, a cisplatina e a doxorrubicina, têm proporcionado resultados satisfatórios em aumentar a taxa de sobrevida de cães com osteossarcoma (BERG, 1996; DALECK, 2002).

Pelo fato da cisplatina ser nefrotóxica, recomenda-se a avaliação da função renal do paciente, antes de se estabelecer o tratamento, e análise dos parâmetros hematológicos e renais, antes de cada sessão de quimioterapia. Os exames hematológicos, anteriores à administração da cisplatina, devem apresentar taxas superiores a 3000 neutrófilos/dl, 75000

plaquetas/dl, níveis normais de nitrogênio uréico não-protéico sanguíneo (BUN), creatinina e densidade urinária em torno de 1035, sem que haja sedimentos anormais. Sob essas circunstâncias, a probabilidade de complicações decorrentes do tratamento torna-se menor (STRAW & WITHROW, 1993; BERG, 1996; DALECK et al., 2002; RODASKI & DE NARDI, 2004). A dose recomendada de cisplatina é 70mg/m² de superfície corporal, sendo recomendado protocolo de diurese salina para prevenir nefrotoxicidade. Apesar de existirem vários protocolos de diurese salina, o esquema de quatro horas de hidratação ainda é o mais seguro. Nesse protocolo, solução salina é administrada, ao cão, por via intravenosa (IV) a 25 ml/kg/hora por quatro horas. Cisplatina é administrada na dosagem máxima de 70 mg/m² IV por aproximadamente 20 minutos, usando esquema de infusão intravenosa lenta, seguido por administração de salina a 25 ml/kg/hora por mais uma hora. Esse protocolo deve ser repetido a cada 3 semanas num total de 4 a 6 sessões, sendo determinado, mais frequentemente, pela condição financeira do proprietário. A função renal deve ser monitorada com cuidado. As náuseas e vômitos são efeitos colaterais graves e são indicativos da suspensão do tratamento (BERG, 1996; DALECK et al., 2002; RODASKI & DE NARDI, 2004).

A eficácia da doxorubicina no osteossarcoma é similar à da cisplatina (BERG, 1996). A doxorubicina é um antibiótico antitumoral antraciclínico, cujas propriedades citotóxicas estão relacionadas com a intercalação dos seus anéis planos entre os pares de bases nucleotídicas. A intercalação ao DNA inibe a replicação nucleotídica e pode desencadear a quebra do DNA, originando distúrbios sérios à sua estrutura, RNA e síntese protéica. A principal vantagem da doxorubicina sobre a cisplatina é a relativa facilidade de administração, por via IV lenta e sem necessidade de protocolo de diurese salina. Porém, deve-se assegurar que o cateter esteja adequadamente posicionado no leito vascular evitando-se, desta forma, necrose tecidual. A dose de doxorubicina é de 30 mg/m², a cada 2 semanas. Pode ocorrer supressão da medula óssea, mas na maioria dos casos, o fármaco é bem tolerado (BERG, 1996).

Um sistema de liberação da cisplatina foi desenvolvido sendo que pode liberar altas doses do quimioterápico no sítio da ferida cirúrgica e liberação de baixas concentrações sistemicamente. O sistema constitui-se de um polímero biodegradável denominado OPLA-Pt (ácido polilático contendo cisplatina). Quando o OPLA-Pt foi implantado em animais sadios não se observou nenhuma toxicidade sistêmica em doses superiores a 80,6 mg/m² (STRAW & WITHROW, 1993). A concentração local de cisplatina na ferida cirúrgica foi 50 vezes maior que aquela atingida por uma dose intravenosa única de cisplatina. Esse sistema de liberação lenta de cisplatina pode ser importante no controle do tumor microscópico no sítio

primário da doença, visto que este fármaco pode ser incorporado ao leito tumoral após a ressecção cirúrgica incompleta. Também é indicado por controlar doença metastática à distância, já que a cisplatina é liberada do implante e penetra nos vasos sanguíneos (STRAW, 1996). Trinta e nove cães com osteossarcoma no esqueleto apendicular foram tratados com amputação e uma dose de OPLA-Pt implantado na musculatura local da amputação no momento da cirurgia (WITHROW et al., 1993). O tempo médio sem manifestação clínica da doença foi de 256 dias e a taxa de sobrevida, em um ano, foi de 41,2% (DALECK et al., 2002).

A carboplatina é um composto platina de segunda geração que é menos nefrotóxico que a cisplatina, com efeito antineoplásico similar (DERNELLE et al., 2001). A média de sobrevida após amputação e quatro aplicações da carboplatina foi de 321 dias, e 35,4% dos cães permaneceram vivos durante um ano (BERGMAN et al., 1996). A vantagem da carboplatina em relação à cisplatina é que não há necessidade de diurese salina. A dose recomendada é de $300\text{mg}/\text{m}^2$, administrada a cada 3 semanas, totalizando 4 aplicações (DERNELLE et al., 2001).

A loboplatina, composto platina de terceira geração, num estudo de 28 cães tratados com $35\text{ mg}/\text{m}^2$, a cada três semanas, por um máximo de 4 aplicações, apresentou taxa de sobrevida de 32% em um ano (KIRPENSTEIJN et al., 1999).

A ressecção não só do membro afetado, mas também das metástases pulmonares e a quimioterapia adjuvante têm aumentado a sobrevida dos pacientes (WITHROW & VAIL, 2007). A metastasectomia pulmonar parece prolongar a sobrevida, o tempo de sobrevida médio após a metastasectomia foi de 176 dias (ROSENTHAL, 2004). Em cães com metástase clinicamente ou radiograficamente detectável, a quimioterapia parece ser usualmente inefetiva (OGILVIE et al., 1993; OGILVIE, 2001).

9.3 Radioterapia

A radioterapia é um método bastante útil para o tratamento de osteossarcomas apendiculares e axiais, assim como de outros tipos de neoplasias (GREEN, 2001). Pode ocasionar o alívio ou até uma remissão da dor por longos períodos e o retardo no crescimento neoplásico sendo, portanto, o procedimento indicado em casos onde há impossibilidade de excisão cirúrgica tumoral (AAS, 1999). Apesar de existirem casos de osteossarcoma induzido por radiação em animais, a combinação com a da radioterapia e cirurgia pode prolongar

significativamente a sobrevivência dos pacientes, podendo, às vezes, ser curativa (DICKINSON, 2001). Mesmo assim, a radioterapia não deve ser vista como medida efetiva no tratamento do tumor (MORRIS & DOBSON, 2007), pois trata-se de um tumor radorresistente; podendo ser usada pré e pós-operatória, o que poupa o membro para melhorar o controle local em casos onde apenas a ressecção marginal do tumor primário é possível (MORRIS & DOBSON, 2007).

9.4 Preservação do membro

A preservação do membro está indicada, particularmente, nos cães com tumores ósseos nos membros torácicos apresentando distúrbios ortopédicos ou neurológicos concorrentes. Ainda, naqueles cujos proprietários rejeitem a possibilidade de amputação, bem como nos animais com osteossarcoma confirmado clinicamente, cujo tumor primário esteja afetando menos que 50% do osso ao exame radiográfico (STRAW & WITTHROW, 1993; BERG, 1996; DERNELL et al., 2001; JOHNSON & HULSE, 2005). A cirurgia de preservação, denominada “Limb-sparing”, envolve a ressecção do tumor e a reconstrução da coluna óssea, com ou sem artrodese da articulação adjacente (DERNELL et al., 2001, LIPTAK et al., 2006a). Tem sido descrita para as regiões distal do rádio, proximal do úmero, distal da tíbia, e proximal do fêmur em cães com osteossarcoma, mas a técnica para tumores distais do rádio tem os resultados mais favoráveis (STRAW, 1996; DERNELL et al., 2001; DALECK et al., 2002). A preservação do membro no caso de lesões umerais proximais não tem obtido sucesso considerável (JOHNSON & HULSE, 2005) e, em cães com tumores localizados na porção distal do fêmur ou da tíbia, há elevada taxa de infecção decorrente da escassez de recobrimento muscular. Tumores localizados na tíbia proximal ou fêmur distal representam problemas pela impossibilidade de salvar a articulação do joelho. A função insatisfatória e as taxas de complicação desencorajam a indicação da técnica nestes locais. A artrodese do carpo é bem tolerada em cães, entretanto em outros locais (ombro, coxofemoral, joelho e tarso) está diretamente associada à função insatisfatória do membro (STRAW, 1996; BERG, 1996; DERNELL et al., 2001; DALECK et al., 2002; LIPTAK et al., 2006b). Visto que os tumores ósseos primários ocorrem em locais metafisários, a articulação vizinha deverá ser submetida à artrodese após a ressecção do tumor (STRAW, 1996).

Os cuidados após a técnica de preservação do membro incluem (JOHNSON & HULSE, 2002):

- drenagem da região onde o enxerto foi colocado e remoção do mesmo geralmente após um dia da cirurgia, pois é quando o líquido drenado diminui de volume;

- o membro deve ser envolvido por uma atadura acolchoada, a fim de controlar o edema pós cirúrgico;

- a incisão de pele deve ser protegida com ataduras e uso de colar elisabetano para impedir que o animal se automutile;

- o exercício controlado ou a fisioterapia podem ser necessários para evitar que haja contratura de flexura dos dedos. Nas primeiras três a quatro semanas da cirurgia deve-se diminuir a frequência e intensidade dos exercícios.

9.4.1 Técnica de utilização de autoenxertos

Variações da técnica têm sido descritas em osteossarcoma acometendo outros ossos apendiculares com exceção do rádio e/ou ulna, além de tentar diminuir a incidência de complicações pós-operatórias, particularmente a infecção (LIPTAK et al., 2006). Estas técnicas incluem autoenxertos vascularizados, pasteurizados, irradiados, uso de transporte ósseo intercalado com fixador externo circular. A maioria destas técnicas é limitada pelo treinamento cirúrgico e habilidade (ex. osteogênese por distração e autoenxertos vascularizados), acesso a equipamentos especializados e facilidades (ex. autoenxertos vascularizado e irradiados), e experiência do cirurgião (LIPTAK et al., 2006). O autoenxerto ou autógeno é o transplantado de uma área para outra em um mesmo indivíduo (WEIGEL, 1996). O enxerto autógeno é o mais comumente utilizado na prática clínica, obtendo resposta mais rápida, potencial máximo de osteogênese (ALEXANDER, 1987) sem rejeição ao tecido; entretanto, sua coleta é realizada no transcurso do ato cirúrgico, o que aumenta o tempo e o risco cirúrgico, além da quantidade poder não ser suficiente (PERMATTEI & FLO, 1999). O enxerto autógeno é rapidamente incorporado pelo receptor do osso, além de não possuir diferença quanto à histocompatibilidade (MARTINEZ, 1999). O local escolhido para coleta são áreas ósseas que podem ser removidas sem afetar a funcionalidade do membro. Entre eles podem ser citados: as costelas, a asa ilíaca, a ulna distal e a fíbula.

Existem dois tipos de autoenxerto: o autoenxerto esponjoso e o autoenxerto cortical.

A descrição da colheita do autoenxerto esponjoso foi feita por Fossum *et al.* (2005). Para a coleta da região proximal do úmero deve-se proceder à antissepsia do local, promove-

se a incisão subcutânea crânio-lateral, afasta-se o músculo deltóide e a seguir faz-se um orifício redondo no córtex. A seguir, é realizada então a curetagem de tecido ósseo esponjoso, que pode ser depositado imediatamente no leito receptor ou ele pode ser armazenado embebido em uma esponja com sangue do paciente para posterior uso. O local a ser enxertado deverá ser lavado com solução fisiológica e depois ser envolvido pelo enxerto, a seguir sutura-se o tecido subcutâneo e posteriormente a pele. Após a enxertia, a revascularização tecidual óssea inicia em dois dias, sendo concluída em um intervalo de tempo igual a duas semanas (FOSSUM *et al.*, 2005). As células do enxerto evoluem para osteoblastos e produzem osteóide, que se mineraliza e forma um novo tecido ósseo no leito do tecido receptor. Os núcleos necróticos são reabsorvidos por osteoclastos, ocorrendo em seguida à substituição do enxerto por tecido ósseo do hospedeiro (FOSSUM *et al.*, 2005). Essa técnica pode ter algumas complicações, tais como formação de seroma, deiscência de suturas, infecções, mas raramente ocorrem fraturas conforme referido por (FOSSUM *et al.*, 2005). Conforme referido por Fossum *et al.* (2005), o autoenxerto de tecido esponjoso reduz o tempo cirúrgico e está disponível no próprio paciente. Entretanto, o custo e ausência de propriedades osteogênicas em lascas de tecido ósseo esponjoso são as maiores desvantagens na utilização desse tipo de enxerto. Para aumentar as propriedades osteogênicas pode-se acrescentar ao auto enxerto, enxerto ósseo alogênico ou medula autóloga (FOSSUM *et al.*, 2005).

No autoenxerto cortical, o local escolhido para coleta são áreas ósseas que podem ser removidas sem afetar a funcionalidade do membro. Entre eles podem ser citados: as costelas, a asa ilíaca, a ulna distal e a fíbula. Para Fossum *et al.* (2005) as complicações decorrentes do uso de autoenxertos corticais podem ser: falha no reparo da fratura, fratura do enxerto, infecção e rejeição de enxerto. Os sinais de rejeição podem ser falha na união do tecido ósseo hospedeiro e do enxerto em se unir, reabsorção do enxerto sem reposição de tecido cortical. Contudo, essas alterações raramente são observadas clinicamente.

A realização de osteotomia acima e abaixo do tecido afetado e remoção dos tecidos moles, com margens adequadas do tumor ósseo é uma das alternativas descritas. O fascículo neurovascular é posicionado longe do osso afetado, e o tumor girado e submetido à dose única direcionada de radiação. O osso então é recolocado, e fixado *interlocking nail* ou placa de compressão dinâmica. A vantagem dessa técnica é a manutenção da função articular, o maior fator limitante da técnica em outros locais. Recentemente, uma técnica ainda mais inovadora foi descrita pelo Colégio Americano de Cirurgiões Veterinários para o tratamento do osteossarcoma apendicular (Kleiner & Silva, 2003). Trata-se de uma ressecção e pasteurização da área neoplásica afetada, através da permanência do enxerto em uma caixa

estéril impermeável em meio de solução salina pré aquecida a 65°C e imersa em água por 40 minutos, a uma temperatura de 65°C. Obtém-se, então, uma esterilização com morte das células tumorais, propiciando a este enxerto autólogo um comportamento similar a um enxerto verdadeiro. Estudos mostram que, com o tratamento concomitante de cisplatina, foram apresentados casos com período livre de alterações de 56 meses (BURACCO, 2002).

9.4.2 Técnica de utilização de aloenxertos

O aloenxerto ou enxerto alógeno envolve dois indivíduos da mesma espécie, porém sem parentesco.

Os aloenxertos podem ser usados quando se deseja preservar o membro em casos de neoplasias ósseas. Todavia, alguns critérios devem ser analisados para que o enxerto tenha sucesso. Segundo Bouvy (2003) pode-se usar os aloenxertos quando as seguintes situações estiverem presentes:

- quando o tumor tiver um envolvimento nulo ou mínimo de tecidos moles e possuir menos de 50% do comprimento de um osso longo;
- não há evidências de metástases;
- a neoplasia é benigna ou não agressiva, diagnosticada pela biópsia;
- o proprietário recusa-se a autorizar a amputação do membro;
- o aloenxerto esterilizado está disponível e seu doador é um animal sadio;
- a indicação é compatível com a localização do tumor (os tumores no rádio e ulna distais) são os mais indicados a utilizar os aloenxertos.

Esse enxerto é coletado do animal doador e rapidamente transplantado a fresco, ou pode ser conservado em um banco de ossos (PERMATTEI & FLO, 1999). Segundo FOSSUM et al. (2002), os aloenxertos normalmente são tratados por congelamento, congelamentosecagem, autoclave, preservação química ou irradiação para fiquem livres da atividade celular. Para a coleta do osso do doador é preciso sacrificar o animal, e retirar de maneira asséptica o fêmur, a tíbia e/ou o úmero. A diáfise do osso é seccionada com uma serra óssea oscilatória, e em seguida o canal medular é limpo e lavado com solução salina. Após essa medida, o osso pode ser transplantado ou ser armazenado em um banco de ossos. Os enxertos destinados ao banco de ossos devem ser embalados duplamente em recipientes

préesterilizados preenchidos com solução salina. Quando armazenados na temperatura de 0°C podem durar de 6 a 12 meses (FOSSUM et al. 2002).

A criobiologia demonstra que, através do congelamento a -70°C, destrói-se os antígenos de histocompatibilidade existentes nos componentes celulares do enxerto, preservando-se porém os feixes de fibras colagenas. Estudos histológicos têm demonstrado que o aloenxerto sofre alterações semelhantes às já observadas no autoenxerto (DALECK et al., 2002).

O tecido ósseo do receptor proximal e distal do enxerto deve estar íntegro para proporcionar a colocação de três parafusos ósseos (FOSSUM *et al.*, 2005). O local onde o enxerto será inserido no receptor também deve ser preparado de maneira asséptica, para minimizar os riscos de infecções.

A infecção representa o maior risco após a cirurgia com preservação do membro, por diversas razões: campo cirúrgico extenso, tempo cirúrgico é de 2 a 3 horas, emprego de enxertos grandes, inclusive aloenxerto não viável, e mínimo revestimento por tecidos moles, principalmente nos tumores distais dos membros (DALECK et al., 2002). O uso de aloenxertos corticais é associado a taxas de infecção de até 70%, falência na construção em 11% a 60% dos casos, e recorrência local do tumor em até 28% dos cães (LIPTAK et al., 2006).

As principais complicações relacionadas com a doença são recorrência local do tumor, e infecção do aloenxerto (DERNELL et al., 2001).

9.4.3 Técnica de transporte ósseo segmentar

O transporte ósseo segmentar, técnica que consiste em corticotomia proximal ou distal para liberar fragmento ósseo viável que será conduzido por tração lenta, é alternativa a ser aplicada após a ressecção tumoral e tem apresentado sucesso na preservação do membro de casos selecionados. Técnicas de transporte ósseo eliminam a necessidade de aloenxerto cortical, reduzindo a incidência de infecção e eliminando preocupações sobre a falha do enxerto. No entanto, os cuidados posteriores com o fixador circular e a tração contrária constante são intensos e requerem dedicação dos proprietários e numerosas reavaliações para se obter sucesso (JOHNSON & HULSE, 2005). O transporte de osso ulnar transversal proporciona os benefícios da osteogênese do transporte de osso radial longitudinal, permitindo resolução de amplo defeito radial em um tempo substancialmente mais curto

devido o encurtamento da distância de transporte, minimizando a convalescença dos cães e maximizando a qualidade de vida (JEHN et al., 2007).

9.4.4 Técnica de implantes ósseos

O uso dos implantes ósseos vem se expandindo e na busca de novos métodos de conservação de tecidos a glicerina pura foi adotada na conservação de fragmentos ósseos (COSTA, J.L.O., 1996). A glicerina mostrou preservar as funções osteocondutoras e osteoindutoras destes implantes e atuou como um bom meio conservador por ter poder de redução da antigenicidade, baixo custo, preparo simples e facilidade de estocagem e utilização (LEITE J.B.F., et al. 1979; COSTA NETO J.M., 1997). Porém, foi observada uma redução na resistência dos fragmentos ósseos, semelhante ao que ocorre quando outros métodos de conservação são utilizados. Com o intuito de se aumentar a resistência dos implantes, especialmente na técnica de preservação do membro, foi adotado o uso de polímeros em seu canal medular (O'BRIEN M.G., et al., 1993; STRAW R.C., 1995). Em 1984, Chierici desenvolveu a resina poliuretana extraída do óleo da mamona, que se mostrou compatível com as propriedades de um biopolímero. Esta poliuretana mostra ser biocompatível e biotolerante, sem que ocorra sua osteointegração (OHARA G.H., et al. 1995; IGNÁCIO H., et al. 1996).

10 ABORDAGEM EM CASOS CRÍTICOS

A abordagem ao paciente criticamente doente envolve aspectos relacionados a ética do cuidado médico que tem lugar proeminente. As ações de saúde são marcadas pelo paradigma da cura. A situação limite, experimentada pela relação do profissional com paciente e seus responsáveis é a impossibilidade de curar (PESSINI, 2000). Deve haver comprometimento considerável por parte do clínico responsável em relação ao paciente que apresenta um estado crítico porém com índices de qualidade de vida dentro do aceitável. Oferecer situação de conforto é o mais importante neste momento, como a manutenção em ambiente aconchegante, oferecer tratamento fisioterápico, e em casos extremos de algia incontrolável o uso de infusão

continua de opióides e até a polêmica situação de indução do coma, como vem sendo utilizado em alguns países. (BECKER, P., 2007).

Quando a terapia médica não consegue atingir os objetivos de preservar a saúde ou preservar ou aliviar o sofrimento surge a obrigação de parar o que pode ser identificado como obstinação terapêutica. Alguns proprietários destes pacientes tem dificuldades nestas decisões. O oncologista deve ser cuidadoso em não colocar o interesse do proprietário em prolongar a vida do paciente acima do sofrimento deste (ROLLIN, 2003). Numa visão da ciência eticamente responsável, a morte passa a ser vista como desfecho natural e inevitável, sendo muitas vezes bem vinda (KIPPER, 1998).

11 PROGNÓSTICO

Embora a raça e o sexo não sejam reconhecidos como importantes para o prognóstico, cães jovens com OSA parecem apresentar a doença biologicamente mais agressiva e um tempo de sobrevida mais curto (BRODEY & RISER, 1969; SPODNICK et al., 1992). Quando localizados na porção proximal do úmero ou em animais com peso superior a 40Kg, parecem estar também associados a menor taxa de sobrevida (BERGMAN et al., 1996).

O prognóstico para osteossarcoma apendicular é muito reservado e depende do grau de agressividade e malignidade do tumor. Embora apenas 5% dos animais tenham metástases pulmonares detectáveis no momento do diagnóstico, 90% deles morrem ou são submetidos à eutanásia em um ano, devido a metástases (SPODNICK *et al.*, 1992). A média de sobrevida é em torno de 5-6 meses (SPODNICK *et al.*, 1992).

A confirmação de diagnóstico para tumor benigno contribui para um prognóstico favorável. Em casos de malignidade, a excisão completa do tumor e a ausência de metástases conduzem a um prognóstico razoável. Neste caso, a associação da excisão tumoral com a quimioterapia pode prolongar a vida do animal em até 10-13 meses. Em contrapartida, em situações onde o tumor é biologicamente agressivo e há ocorrência de metástases para órgãos distantes, a expectativa de sobrevivência é de apenas seis meses (BOUVY, 2003).

Para WITHROW & VAIL, 2007 os animais que fazem apenas a excisão cirúrgica do apêndice acometido têm sobrevida de aproximadamente 3 meses, o que também defende ROSENTAL, 2004. E quando além da excisão, utiliza-se também a quimioterapia esta média

aumenta para cerca de 8 meses. Já SILVEIRA et al, 2008 relata que cães tratados somente com cirurgia (amputação radical do membro) têm intervalo livre da doença e sobrevida mais curtos (média de 183 e 218 dias), do que se comparados com os tratados com cirurgia e quimioterapia (média de 330 e 415 dias).

No trabalho de SILVEIRA et al, 2008 é relatado que cães com osteossarcoma apendicular, sem evidência de doença metastática e tratados somente com cirurgia de amputação do membro, apresentam tempo médio de sobrevida pequeno e que depois da amputação, 70% a 90% dos cães desenvolvem metástase pulmonar com até um ano de cirurgia. Já WITHROW & VAIL, 2007 relata que embora 15% dos cães já têm metástases pulmonares ou ósseas detectáveis radiograficamente no momento do diagnóstico, aproximadamente 90% morrerão com a doença metastática pulmonar, em menos de um ano, quando a amputação for o único tratamento.

Em um estudo conduzido por Larue *et al.* (1989) em que os animais eram tratados através da preservação do membro, a porcentagem de recidiva local do tumor foi de aproximadamente 21%, enquanto que a possibilidade de infecção pós cirúrgica foi de 31%. O risco de infecção é mais elevado devido ao tempo cirúrgico de 2-3 horas, utilização de grandes enxertos, escassez de revestimento de tecido mole e campo cirúrgico extenso. Na infecção, vários sinais clínicos estão associados, tais como: drenagem purulenta pela incisão, claudicação branda a grave e lambadura persistente no local da incisão. Nas situações em que há drenagem de líquido do local do aloenxerto, o mesmo deve ser aspirado por técnica cirúrgica e cultivado aerobicamente e anaerobicamente procedendo-se a testes de sensibilidade aos antibióticos. Nas infecções graves é necessária a remoção do material purulento e necrosado, para posterior drenagem e em situações mais críticas a amputação do membro deverá ser realizada (BOJRAB, 1996).

Segundo WITHROW & VAIL, 2007, quando os osteossarcomas caninos estão localizados na escápula, tem-se percebido um mau prognóstico mesmo quando tratados com cirurgia e quimioterapia, e a sobrevida dos cães com osteossarcoma nas articulações cárpicas e társicas tem sido maior que as dos cães acometidos nas localizações apendiculares mais comuns, com média de 466 dias. Além disso, WITHROW & VAIL (2007) afirma, nos casos de osteossarcoma vertebral ou axial, que a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia permite uma média de 4 meses de sobrevida. Apesar de existirem casos de osteossarcoma induzido por radiação em animais, a combinação entre a radioterapia e a cirurgia pode prolongar significativamente a sobrevida dos pacientes, podendo, às vezes, ser curativa (KLEINER e SILVA, 2003).

CONCLUSÃO

A incidência dos casos de osteossarcoma apendicular é elevada na clínica de pequenos animais, por isso é tão importante saber diagnosticar e tratar corretamente o paciente, além de manter o animal sem dor e confortável. Cães das raças de grande porte e gigantes são predispostos ao desenvolvimento do osteossarcoma apendicular. A importância das neoplasias ósseas em cães tem aumentado devido à frequência com que tais neoplasias surgem na clínica dos animais de companhia e devido às semelhanças que têm com as neoplasias ósseas em humanos, sobretudo nos parâmetros biológicos e histopatológicos, localização, resposta a agentes citotóxicos, entre outros.

Nos últimos anos, estudos constantes têm sido realizados para se chegar à perfeita abordagem clínica, quimioterápica e cirúrgica, em prol da diminuição da incidência de metástases. Na grande maioria dos casos, percebe-se que quando o animal começa a apresentar os sintomas, já há alteração radiográfica sugestiva do processo, indicando que a radiografia é fundamental para a elaboração das suspeitas diagnósticas. Sendo que o acompanhamento radiográfico pode, e deve, ser feito num curto intervalo de tempo, para que as lesões não aumentem muito, retardando a progressão da doença e o tempo de permanência do tumor no organismo do animal, o que diminui não só sua interferência no metabolismo orgânico, mas também o aumento do risco de metástases.

Em casos de osteossarcoma apendicular, o médico-veterinário poderá optar pela preservação do membro, desde que sejam obedecidos os critérios de avaliação médico clínico e laboratorial do animal. Contudo, vários aspectos da doença ainda são desconhecidos e requerem investigação mais detalhada a fim de garantir um incremento na sobrevivência do animal, melhorar sua qualidade de vida e reduzir os casos de recidiva tumoral. É provável que com o progresso no conhecimento científico, em um futuro próximo o tratamento conservador para o osteossarcoma apendicular será realizado rotineiramente em vários centros clínico-cirúrgicos e hospitais para animais de companhia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERSANO, P.R.O. et al. Osteossarcoma em um Fila Brasileiro: relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**, v.15, n.3, dez., p.69-71, 2008.

BONAFINE, R. Manifestações clínicas da dor em pequenos animais. In: OTERO, P. **Dor : avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano : Interbook, 2005. Cap .6, p. 88-95.

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

COUTO, C. G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna dos Pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap. 84, p.1105-1118, 2006

COSTA, F.S. et al. Metástase cutânea de osteossarcoma em um cão - relato de caso. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v.38, n.5, p. 240-242, 2001.

COSTA, T.C. et al. Osteossarcoma apendicular em cão: relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**, v.15, n.3, dez., p.63-65, 2008.

SILVA, C.E.V., CAMACHO, A.A. Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.57, n.3, p.300-306, 2005

DALECK,C.R. et al. Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário dos ossos da pelve em cães em um período de 14 meses. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.43 , n.1, p..125- 131, 2006.

DALECK, C.R. Osteossarcoma canino. **Clínica Veterinária**, v.1, n.5, p.26-27. 1996.

FOSSUM, T.W. et al. Outras osteopatias e artropatias. In: **Cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005. 1390p. Cap.37. p. 1160-1183.

GOMES, L. *et al.* Osteossarcoma canino: revisão. **Veterinária e Zootecnia** v.15, n.2, ago., p.204-219, 2008.

HELLEBREKERS, L.J. Tratamento analgésico prático em cães. In: **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. cap.7 , p. 109-119.

CAVALCANTI, J. N. *et al.* Osteossarcoma em cães: estudo clínico-morfológico e correlação prognostica. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v.41, n.5, Sep./Oct. 2004.

KLEINER, J.A.; SILVA, E.G. Tumores Ósseos em Pequenos Animais. *Revista MedVep*, v.1; n.3 – Jul/Set. – 2003

MARTELLI, A. *et al.* Histopathological and Histochemical Aspects of Osteosarcomas in Dogs. *Estud. Biol.* 2007 abr/jun;29 p.179-189

MENDONÇA, F. S. *et al.* Osteossarcoma vertebral em cão. *Revista Atualização Científica Veterinária e Zootecnia*. CRMV/RJ, n.207, Out. – 2008.

OLIVEIRA, F. *et al.* Osteossarcoma em Cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano VI, n.10, Jan. 2008

PARREIRA, I. M. *et al.* As Neoplasias em Cães. **Enciclopédia Biosfera**, n.01, p. 1-32, 2005

SCHERDING, R.G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais** 2. ed. São Paulo: Roca, cap 135, p. 1303-1309, 2003.

ZILIOTTO, L. *et al.* Utilização de implante ósseo cortical alógeno conservado em glicerina para preservação de membro torácico. Estudo experimental em cães. **Acta Cir Bras** [serial online] 2003 Mar-Abr;18. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.

[http://www.laboratorioinesi.com.br/artigos/ Fosfatase alcalina.pdf](http://www.laboratorioinesi.com.br/artigos/Fosfatase%20alcalina.pdf)