

Adônis Benvenuto Baldasso

OSTEOSSARCOMA CANINO:
REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada à UFMG, como requisito parcial para obtenção do título Especialista - Residência em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica em Animais de Companhia

Tutor: Prof^a Dra. Eliane Gonçalves de Melo

BELO HORIZONTE
ESCOLA DE VETERINÁRIA- UFMG
2015

Baldasso, Adônis Benvenuto, 1989-
B175o Osteossarcoma canino: revisão de literatura / Adônis Benvenuto Baldasso. – 2015.
24 p. : il.
Tutor: Eliane Gonçalves de Melo
Monografia apresentada à UFMG, como requisito parcial para obtenção do título
Especialista – Residência em Medicina Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica em Animais de Companhia.
Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças – Diagnóstico. 2. Osteossarcoma. 3. Ossos – Tumores. I. Melo,
Eliane Gonçalves de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária.
III. Título.

CDD – 636.708 96

Monografia defendida e aprovada em 22 de Dezembro de
2014, pela Comissão Examinadora constituída por:

Dra. Eliane Gonçalves de Melo
Presidente

Dra. Cleuza Maria de Faria Rezende

Dra. Gleidice Eunice Lavalle

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

Friedrich Nietzsche

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotografia de membro torácico direito de um cão da raça Mastiff Inglês de seis anos de idade: verificar aumento de volume em região radio cárpica (seta) fonte Arquivo pessoal. 10

Figura 2. Imagem radiográfica incidência lateral medial (1) e incidência crânio caudal (2) em um paciente diagnosticado com Osteossarcoma em porção distal do rádio. Características radiográficas incluem (a) triângulo de Codman, (b) lise cortical, (c) perda de padrão trabecular na metáfise e, (d) extensão do tumor ósseo para os tecidos moles em um padrão de explosão solar, fonte: Setor de radiologia HV-UFGM. 12

Figura 1. Radiografia torácica em incidência lateral evidenciando nódulos radiopacos caracterizando um quadro de metástase pulmonar, fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do HV-UFGM. 15

SUMÁRIO

RESUMO/ABSTRACT	7
1.Introdução	8
2. Revisão de Literatura	9
2.1 Etiologia e Comportamento Biológico	9
2.2 Sinais Clínicos	10
2.3 Métodos de Diagnóstico do Osteossarcoma Canino	11
2.3.1 Diagnóstico por Imagem	11
2.3.2 Exames Laboratoriais	11
2.3.2.1 Análises Clínicas	13
2.3.2.2 Citologia	13
2.3.2.3 Histopatológico	14
2.4 Metástases	14
2.5 Tratamento e Prognóstico	15
2.5.1 Amputação do membro	15
2.5.2 Cirurgia com Preservação do Membro	16
2.5.3 Quimioterapia	17
3. Considerações Finais	20
4. Referências Bibliográficas	21

RESUMO

Osteossarcoma (OSA) é o tumor ósseo primário mais observado em cães. Atinge principalmente ossos longos e ocorre com maior frequência em cães de raças de grande porte e gigantes de meia idade ou idosos, com uma idade média de sete anos. O local de predileção compreende a região metafisária do rádio distal e úmero proximal para o aparecimento do OSA canino em se tratando de esqueleto apendicular. Comumente os osteossarcomas são apresentados com claudicação aguda ou crônica e edema no membro acometido. O diagnóstico preciso de tumor ósseo primário requer que seja seguido um protocolo estabelecido, que consiste na coleta de anamnese, exame físico, avaliações hematológicas e bioquímicas séricas, exame radiográfico e biopsia para avaliação histológica. Os sinais clínicos, histórico, exame clínico e radiografias são suficientes para estabelecer um diagnóstico provável na maioria dos casos. Pequeno número de animais apresenta acometimento pulmonar na ocasião do diagnóstico sendo as radiografias torácicas necessárias e parte do estadiamento inicial do paciente. O diagnóstico do OSA deve ser realizado o mais breve possível após o aparecimento dos sintomas, pois trata-se de uma neoplasia de caráter agressivo e com alto grau de malignidade. A cirurgia dificilmente resulta em cura quando realizada isoladamente. A Quimioterapia é necessária para diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. A eutanásia muitas vezes é indicada conforme a evolução da doença, o estado do paciente e o prognóstico reservado a desfavorável.

Palavras-Chave: Neoplasia – Metástase – Diagnóstico – Óssea – Quimioterapia

ABSTRACT

Osteosarcoma (OSA) is the primary bone tumor most frequently observed in dogs. Primarily affecting the long bones and occurs more often in dogs of large and giant breeds of middle aged and elderly. The site of predilection includes the metaphyseal region of the distal radius and proximal humerus to the onset of canine OSA in the case of appendicular skeleton. Osteosarcomas are commonly presented with acute or chronic lameness and swelling in the affected limb. Although the diagnosis of appendicular OSA in dogs can be presumed or often by radiographic findings, cytology and histopathology are necessary to confirm the diagnosis. Small number of animals has lung involvement at diagnosis being very important thoracic radiographs and part of the initial staging of the patient. Diagnosis of OSA should be performed as soon as possible after the onset of symptoms, because it is an aggressive neoplasm with a high degree of malignancy. The surgery hardly results in cures when performed alone. Chemotherapy is necessary to decrease the overall tumor burden, prolong the interval free of the disease and improve the quality of life of the patient. Euthanasia can often be indicated as the disease progresses, the patient's condition, and the poor unfavorable prognosis.

Keywords: Neoplasia - Metastasis - Diagnosis - Bone - Chemotherapy

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de neoplasias em cães tem aumentando consideravelmente. Os fatores como a nutrição com dietas balanceadas, as vacinações prevenindo mais precocemente as doenças infectocontagiosas, os precisos métodos de diagnóstico e também os protocolos terapêuticos cada vez mais específicos e eficazes, contribuem para a maior longevidade dos cães. (FILHO, 2010)

O OSA é definido como a neoplasia óssea primária mais frequente em cães. Geralmente acomete os ossos de membros de cães de porte grande a gigante com idade média de 7 anos (HECKLER et al., 2004). A incidência em cães é 40 a 50 vezes maior que em humanos (KUMAR et al., 1993).

O OSA é um tumor maligno localmente invasivo, altamente metastático, que apresenta metástases pulmonares microscópicas em mais de 90% dos cães, caracterizando-se como uma doença agressiva e de rápida evolução (O'BRIEN et al., 1993).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura desta patologia com ênfase nas apresentações clínicas, etiologia, epidemiologia, fatores prognósticos e opções de tratamento para o OSA canino.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etiologia e Comportamento Biológico

Osteossarcoma (OSA) é o tumor ósseo primário mais observado em cães, sendo também conhecido como sarcoma osteogênico (SILVEIRA, 2005).

Representa 80% a 95% das neoplasias ósseas diagnosticadas em cães e é observado com maior frequência em cães de raças de grande porte e gigantes (SPODNICK et al., 1992; OGILVIE, 2001).

O OSA é um tumor mesenquimal maligno de células ósseas primitivas que histologicamente é composto de células mesenquimais anaplásicas que produzem osteóides (POWERS et al., 1988)

Foi proposto que os genes Rb e p53 agem como genes de supressão tumoral. O gene supressor p53 parece estar modificado e expressado em excesso no osteossarcoma canino e aparece mais frequentemente em ossos apendiculares do que em ossos chatos, o que pode comprovar que seja um fator na forma mais agressiva da doença (EHRHART et al., 2013).

As raças mais acometidas são: Irish Setters, São Bernardo, Rottweiler (COOLEY et al., 2002), Doberman (JONGEWARD, 1985; COOLEY et al., 2002), Pastor Alemão, Golden Retriever, Boxer, Labrador e Mastiff (MAULDIN et al., 1988).

De acordo com Daleck et al. (2006) a etiologia do OSA ainda não está bem definida, porém diversas causas são identificadas como fatores que contribuem para o seu aparecimento. Essas causas incluem: radiações ionizantes, produtos químicos, corpos estranhos (implantes metálicos e ósseos) e viroses.

Uma teoria simplista é que cães pesados são predispostos a pequenos traumas múltiplos e subsequentes às células sensíveis da região fisária. Isto pode iniciar a doença induzindo sinais mitogênicos e aumentando a probabilidade para o desenvolvimento de uma linhagem mutante (DALECK et al., 2002).

Em 75% dos casos, o OSA acomete o esqueleto apendicular ou membros pélvicos e torácicos e nos 25% restantes afeta o esqueleto axial ou ossos planos (KLEINER e SILVA, 2003; JOHNSON e WATSON, 2004)

Os membros torácicos são mais acometidos que os pélvicos (2:1) (MAULDIN et al., 1988; O'BRIEN et al., 1993). A porção distal do rádio é a mais frequentemente acometida, seguida pela porção proximal do úmero, representando 60% dos casos. Outros locais comuns são as porções distais do fêmur e da tíbia e proximal da tíbia (MAULDIN et al., 1988; STRAW et al., 1996; BURK e ACKERMAN, 1996; CHUN e LORIMIER, 2003)

Seu comportamento biológico é caracterizado por invasão local agressiva dos tecidos subjacentes e disseminação hematogênica rápida (geralmente para os pulmões) (NELSON e COUTO, 2006)

2.2.1 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos geralmente são de rápida evolução e são percebidos facilmente pelos proprietários (KLEINER e SILVA, 2003).

A dor e o aumento de volume podem apresentar inícios agudos, resultando em suspeita de problema ortopédico não neoplásico e, portanto, retardando consideravelmente o diagnóstico e a terapia desta neoplasia (NELSON e COUTO, 2006) (Figura.1).



Figura 1. Fotografia de membro torácico direito de um cão da raça Mastiff Inglês de seis anos de idade: verificar aumento de volume em região radio cárpica (seta) fonte Arquivo pessoal.

Cães com OSA de ossos apendiculares geralmente apresentam-se com claudicação e aumento de volume no local primário. Sinais de afecção sistêmica como febre, anorexia ou perda de peso, são incomuns no estágio agudo da doença (KLEINER e SILVA, 2003).

A dor provavelmente é devido à ocorrência de micro fraturas induzidas por osteólise do osso cortical com a extensão do tumor a partir do canal medular. A claudicação tende a piorar, assim como o aumento de volume local e presença de sensibilidade dolorosa no sítio primário. Cães podem apresentar claudicação grave associada a fraturas patológicas. Essas podem ocorrer durante o desenvolvimento da doença, já que o osso fica extremamente frágil (DALECK et al., 2002).

Cães de raças gigantes que apresentam claudicação ou aumento de volume localizado em regiões metafisárias devem ser avaliados clinicamente e considerar o OSA como um diagnóstico provável (EHRHART et al., 2013).

2.3 Métodos de diagnóstico do osteossarcoma canino.

Quando se suspeita de uma lesão óssea neoplásica primária, deve-se realizar um diagnóstico diferencial entre: osteomielite bacteriana ou fúngica, infarto ósseo, osteopatia hipertrófica, hipervitaminose A, reações periosteais traumáticas e cistos ósseos aneurismais (KLEINER e SILVA, 2003).

O diagnóstico precoce é de extrema importância na obtenção mais breve possível do tipo de patologia que acomete o paciente e deve ser baseado na história clínica, exame físico, interpretação de exames citológico, histopatológicos e de imagens (EHRHART et al., 2013).

A obtenção de imagens diagnósticas como radiografias, ultra-som, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia vem se tornando cada vez mais sofisticada e importante para a detecção da doença e monitoramento das respostas ao tratamento em pacientes portadores de tumores (FORREST e KRAFT, 2013).

2.3.1 Diagnóstico por imagem

A avaliação inicial do sítio principal envolve a interpretação de radiografias de boa qualidade realizadas nas incidências lateral e crânio caudal. Incidências especiais podem ser necessárias para lesões em outros locais além do esqueleto apendicular (EHRHART et al., 2013)

A radiologia não deve ser empregada sozinha para fazer o diagnóstico definitivo de uma patologia óssea. Entretanto, com os dados colhidos na anamnese, no exame físico do paciente, nos resultados laboratoriais e nas imagens radiológicas, será possível chegar a um diagnóstico com alto grau de certeza. Conhecimento dos sinais clínicos, raças predispostas e idade, contribuem para a orientação do diagnóstico. O diagnóstico definitivo muitas vezes só será possível agregando-se os dados dos exames histopatológicos, onde haverá a classificação e o reconhecimento do tipo de tumor (SPODNICK et al., 1992; OGILVIE, 2001).

A diminuição da densidade óssea traduz o processo osteolítico e o aumento da densidade traduz o processo osteoblástico. A perda dos padrões trabeculares do osso é um dos primeiros sinais radiológicos visíveis nos casos de neoplasia óssea maligna. Há um rompimento periosteal e elevação no local da lesão por neoformação óssea subperiosteal, caracterizando o triângulo de Codman (composto por córtex destruído na área acometida e proliferação do periósteo). Essa neoformação significa o progresso da neoplasia pelo interior do osso (KEALY et al., 2011)

A destruição óssea é acompanhada por uma neoformação óssea desorganizada que pode se expandir para o interior do osso como também invadir os tecidos moles adjacentes. Embora o OSA ocorra com maior frequência na região metafisária dos ossos longos, este pode se apresentar em qualquer região ou em qualquer osso (EHRHART et al., 2013) (Figura 2).

Devido ao crescimento ósseo em razão do processo tumoral, os tecidos moles adjacentes estarão deslocados, o que pode ser percebido nas radiografias por linhas

radiolúcentes que são determinadas pelas fâscias musculares. Em alguns tipos de tumores malignos há mineralização destes tecidos. (DAVIS, 2002).

Raramente os tumores malignos primários se infiltram pelo espaço articular, porém tumores altamente destrutivos podem, em algumas ocasiões, se infiltrar, mas dificilmente haverá envolvimento do osso oposto. Um sinal radiográfico característico das neoplasias malignas de alta agressividade, que não se enquadra perfeitamente nos sinais radiológicos descritos, é o chamado *sunburst*, caracterizado pela perda estrutural óssea completa no local da lesão e a percepção de que ocorre uma “explosão” óssea. Os padrões de destruição óssea estão presentes nas neoplasias ósseas malignas e fornecem dados concretos da agressividade tumoral (EHRHART et al., 2013).



Figura 2. Imagem radiográfica incidência lateral medial (1) e incidência crânio caudal (2) em um paciente diagnosticado com Osteossarcoma em porção distal do rádio. Características radiográficas incluem (a) triângulo de Codman, (b) lise cortical, (c) perda de padrão trabecular na metáfise e, (d) extensão do tumor ósseo para os tecidos moles em um padrão de explosão solar, fonte: Setor de radiologia HV-UFMG.

Segundo Soave et al. (2008), muitos animais com tumor maligno não apresentam metástases no momento da radiografia. Os pulmões são os mais comumente afetados por metástases com o avanço da doença. Podem ser observadas na radiografia como nódulos que possuem opacidade variável. Comumente os focos de metástases que são menores do que cinco mm de diâmetro não são visíveis radiograficamente.

A detecção radiográfica das metástases pulmonares pode ser maximizada pela obtenção das incidências laterais esquerda e direita, e incidência dorsoventral do tórax. As incidências laterais direita e esquerda são obtidas porque as massas no lobo pulmonar dependente podem ser mascaradas pela atelectasia por compressão no pulmão circunjacente (BERG e STRAW, 2004).

Embora o exame radiográfico seja o método mais utilizado para o diagnóstico de OSA canino, também é de extrema valia o uso de outros recursos como a cintilografia,

tomografia computadorizada ou ressonância magnética, que mais detalhadamente avaliam a neoplasia quanto a sua característica e extensão (DAVIS et al., 2002)

A tomografia computadorizada permite detalhada discriminação dos contrastes entre diferentes tipos de tecidos. Imagens bidimensionais podem ser construídas nos planos dorsal, sagital e transversal, para que sejam determinadas medidas acuradas dos tumores. A densidade física do tumor pode ser comparada a dos tecidos normais, proporcionando informações da abrangência ou grau de invasibilidade (FORREST e KRAFT, 2013).

2.3.2 Exames Laboratoriais

2.3.2.1 Análises Clínicas

Os parâmetros sorológicos minerais de cães com OSA tendem a se distanciar da normalidade. Geralmente a concentração de cromo e ferro, assim como a capacidade de ligação do ferro, encontra-se extremamente reduzida quando comparadas com as de cães saudáveis. O mesmo ocorre em relação ao zinco, embora com menos diferença entre as concentrações (KLEINER e SILVA, 2003).

A dosagem da enzima fosfatase alcalina no soro pode ser considerada uma ferramenta no prognóstico. Quando se apresenta elevada no momento do diagnóstico do tumor ou após exérese do tumor, pode indicar evidência clínica de metástases (HILLERS, 2005).

Os animais em tratamento devem ter acompanhamento da bioquímica sérica e contagens celulares, pois a terapia adjuvante com antineoplásicos pode afetar a função renal e da medula óssea (JOHNSON e WATSON, 2004).

2.3.2.2 Citologia

O exame citopatológico com base nos achados de um aspirado com agulha fina, possui vantagens, como rapidez nos resultados, baixo custo, eficácia, pouca invasividade e riscos mínimos à vida do animal, já que não é necessária anestesia geral (GUEDES et al., 1997), podendo ser realizado em ambulatório (GUEDES, 2000), além de poder propiciar o diagnóstico definitivo da afecção neoplásica (DALECK et al., 2002)

As células do OSA geralmente são circulares ou ovais, possuem bordas citoplasmáticas distintas, citoplasma azul brilhante granular e exibem núcleos excêntricos com ou sem nucléolos (NELSON e COUTO, 2006).

Quando o diagnóstico citológico é inconclusivo, necessita-se da confirmação histopatológica possivelmente realizada por biópsia incisional (KLEINER e SILVA, 2003).

2.3.2.3 Histopatológico

A biópsia incisional ou excisional é essencial para a confirmação da presença de neoplasia, identificação do tipo histológico e planejamento do tratamento (DALECK et al., 2006).

A biópsia poderá ser aberta ou fechada, sendo que a principal vantagem da aberta é a quantidade de material colhido para exame. Entretanto, há riscos de infecção e produção de hematomas que poderão retardar a utilização de quimioterapia ou radioterapia (DALECK et al., 2002).

As amostras de biópsia para diagnóstico em tumores ósseos devem ser obtidas do centro da lesão, da periferia e tecido adjacente. Múltiplos fragmentos de biópsia aumentam as chances de diagnóstico (OGILVIE, 2001)

Já a biópsia fechada que utiliza a agulha de Jamshidi calibre 13 ou 11 (monoject) é utilizada para obter um mínimo de dois ou preferencialmente três núcleos de tecido, tanto do centro da lesão como da área entre lesões acometidas e não acometida do osso (DALECK et al., 2002; NELSON e COUTO, 2006).

Esse tipo de biópsia fornece precisão de 91,9% para diferenciação entre o tumor e outras desordens, e 82,3% de precisão para diagnóstico específico de tumor (DALECK et al., 2002).

A biópsia pré-operatória não é essencial se a amputação do membro for a única opção para lesões que tenham sofrido fratura ou invadido extensamente os tecidos circundantes, mas uma amostra da lesão deve ser biopsiada após a amputação para se confirmar o diagnóstico (JOHNSON e WATSON, 2004).

2.4 Metástases

Embora nem todas as neoplasias malignas sofram metástases, o OSA canino geralmente apresenta tal característica. Pelo fato de as células tumorais possuírem pouca aderência entre si, grande número de células se separam do tumor primário e atingem a corrente sanguínea e vasos linfáticos. Os novos crescimentos de células tumorais em locais distantes do tumor primário são influenciados pela forma como ocorre a metástase, capacidade intrínseca das células malignas de se alojarem às células endoteliais do hospedeiro e pelo ambiente do tecido nos sítios de instalação (CAMARGO, 2007).

As células do OSA 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 drenagem linfática para os linfonodos regionais é uma via comum para a disseminação metastática da neoplasia. Os pulmões recebem grande quantidade de sangue e este órgão, por ser complexo e possuidor de grande quantidade de capilares,

torna-se abrigo para células tumorais que se alojam na sua árvore vascular (BERG e STRAW, 2004) (figura 3).

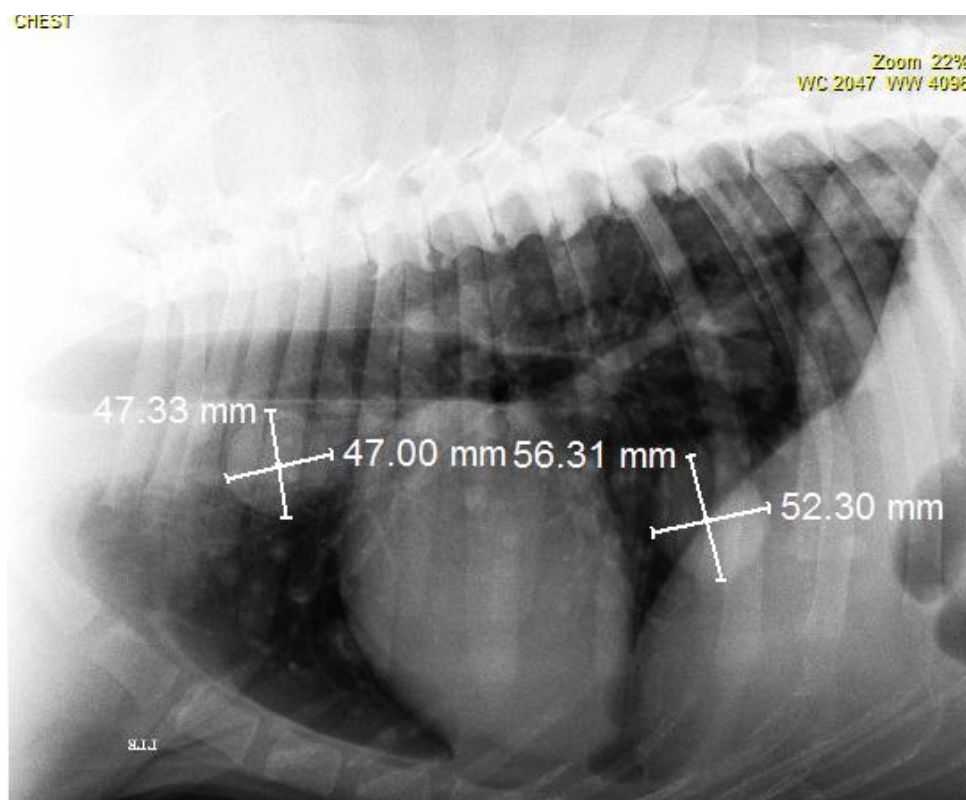


Figura 3. Radiografia torácica em incidência lateral evidenciando nódulos radiopacos caracterizando um quadro de metastase pulmonar, fonte Setor de radiologia do HV-UFGM.

Os pulmões são os locais mais comuns de aparecimento de metástase, embora estas sejam vistas ocasionalmente em outros ossos, linfonodos regionais e outros locais (SANTOS et al., 2007).

2.5 Tratamento e prognóstico

2.5.1 Amputação do membro

A amputação do membro é o tratamento tradicional para cães com OSA apendicular. Porém, apesar do alívio do desconforto local, raramente esta modalidade terapêutica resulta em cura. A cirurgia deve ser considerada tratamento paliativo, quando realizada isoladamente (ENDICOTT, 2003). A amputação do membro ainda é o tratamento de escolha de cães com OSA, possui vantagens imediatas, incluindo alívio

de dor, melhor mobilidade e conseqüentemente melhor qualidade de vida (CHUN e LORIMIER, 2003)

O tempo médio de sobrevivência de cães com OSA apendicular tratados apenas com amputação é de aproximadamente quatro meses (NELSON e COUTO, 2006).

Quando o OSA acomete os membros pélvicos, a amputação pode ser realizada no terço proximal do fêmur, pela desarticulação coxofemoral ou hemipelvectomia (EHRHART et al., 2013).

No entanto, 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 animal melhor qualidade de vida (EHRHART et al., 2013).

2.5.2 Cirurgia com preservação do membro

A técnica de preservação de membro foi desenvolvida para os casos em que o proprietário não permite a amputação do membro, ou para animais que além da neoplasia óssea, apresentam alterações neurológicas ou outras afecções ortopédicas que impossibilitem a realização da amputação. Em estudos sobre sua viabilidade prática, foi concluído que ela promove de boa a excelente a função do membro (DALECK et al., 2002).

Os cães com tumores confinados a uma única localização, com menos de 50% do osso radiograficamente afetado, são candidatos potenciais. Um envolvimento maior que 50% torna a fixação do implante ao osso hospedeiro remanescente mais difícil, aumentando a chance de falha ortopédica (OGILVIE, 2001).

Os melhores resultados após a cirurgia tradicional de preservação de membro foram limitados às lesões metafisárias de rádio e ulna. A cirurgia de preservação de membro para o úmero proximal resulta em função ruim principalmente devido à necessidade de artrodese em uma articulação de amplos movimentos e na tíbia distal devido à alta taxa de infecção por causa da pequena cobertura de tecidos moles (BERG, 1996; EHRHART et al., 2013)

Tumores ósseos primários normalmente ocorrem em região metafisária e a articulação vizinha deverá ser submetida à artrodese após a ressecção do tumor, que quando localizados na tíbia proximal ou fêmur distal representam problemas pela infuncionalidade da articulação do joelho (STRAW e WITHROW, 1996).

Originariamente, a técnica conservadora consiste na remoção da área afetada pelo tumor, com margem de segurança. Após a remoção realiza-se a fixação de um implante ósseo alógeno congelado com auxílio de uma placa de autocompressão e parafusos na qual o canal medular do implante é preenchido com cimento ósseo estéril (polimetilmetacrilato) (EHRHART et al., 2013).

Complicações que podem ocorrer no pós-operatório incluem: infecção, fraturas, falha de fixação e recidiva local (STRAW e WITHROW, 1996).

O principal risco da cirurgia com preservação do membro é a recidiva local resultante da ressecção incompleta do tumor primário. Geralmente a recidiva local está intimamente associada ao desenvolvimento de metástases (LIPTAK, 2006).

Diferentes técnicas de cirurgia conservadora foram desenvolvidas, como aloenxerto, implante metálico, auto-enxerto dos tecidos tumorais pasteurizados, osteogênese e transporte de osso longitudinal, transposição de ulna e representam alternativas à amputação (WITHROW et al., 2004).

A infecção representa o maior risco após a cirurgia com preservação do membro, por razões como campo cirúrgico extenso, tempo cirúrgico prolongado, emprego de enxertos grandes, inclusive aloenxerto e mínimo revestimento por tecidos moles, principalmente nos tumores distais dos membros (DALECK et al., 2002).

Berg e Straw (2004) afirmam que o prognóstico para a sobrevivência dos cães tratados pela cirurgia com preservação do membro e quimioterapia é similar ao de cães tratados com amputação e quimioterapia, a menos que ocorra recidiva local.

2.5.3 Quimioterapia

A excisão do tecido acometido com margem de segurança assegura o principal controle do tumor, mas o ganho de sobrevivência permanece baixo. A sobrevivência média sem a cirurgia para exérese tumoral do OSA é em torno de 2 meses. A quimioterapia adjuvante constitui um coadjuvante ao ato cirúrgico, seja amputação ou conservativo (EHRHART et al., 2013).

A terapia sistêmica contra o câncer fundamenta-se na utilização de quimioterápicos citotóxicos que inibem ou matam células que estão em rápida divisão. Esses fármacos podem ser administrados em dose única ou em ciclos de terapia. São utilizadas as doses mais altas possíveis sem causar níveis de toxicidade potencialmente fatais, referido como “Dose Máxima Tolerada” (DMT) (KERBEL, 2004).

O objetivo da quimioterapia é a cura total da afecção, embora este propósito nem sempre seja alcançado (ROSENTHAL, 2004).

A presença de metástase, detectada no momento do diagnóstico do OSA, é reconhecida como um fator de prognóstico desfavorável, sendo o tratamento menos efetivo em aumentar o tempo de sobrevivência nestes casos (EHRHART et al., 2013).

Mesmo se a cura total não puder ser alcançada, existem outros benefícios adquiridos pelo uso da quimioterapia, como: auxiliar no controle de afecções generalizadas e rapidamente progressivas não tratáveis pela cirurgia ou radioterapia; auxiliar no controle da disseminação de neoplasias (ao controlar as metástases precoces que se encontram em rápida proliferação); também pode beneficiar os pacientes, ao proporcionar alívio sintomático de problemas afins, e a restauração temporária de determinadas funções deterioradas (ROSENTHAL, 2004).

A quimioterapia consiste em administrar moléculas citotóxicas que bloqueiam o ciclo celular ou causam danos irreversíveis ao DNA. As células mais sensíveis aos agentes quimioterápicos são as células em divisão, como células neoplásicas e células com alta taxa de renovação. Os agentes quimioterápicos apresentam uma toxicidade hematológica durante 5 a 7 dias seguidos à sua administração, além de uma toxicidade digestiva. Essas toxicidades não são específicas, ou seja, cada família de agentes apresenta uma forma de ação e toxicidade próprias. Por isso, um acompanhamento hematológico, bioquímico e clínico do animal é necessário durante a quimioterapia,

realizado antes de cada administração e uma semana após, momento em que sua toxicidade é máxima (MORELLO et al., 2001).

A cisplatina é empregada no tratamento de OSA apendicular em cães, reduzindo a incidência de doenças pulmonares metastáticas (RODASKI e DE NARDI, 2004).

A cisplatina é nefrotóxica, sendo recomendado o controle da função renal, utilizando protocolos diuréticos após sua administração. Existem vários protocolos de diurese salina mas o esquema de quatro horas de hidratação ainda é o mais seguro. Nesse protocolo, solução salina é administrada, ao cão, por via IV a 25 ml/kg/h por quatro horas. A 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 por mais uma hora (LANORE e DELPRAT, 2004). Esse protocolo deve ser repetido a cada três semanas, e em cada sessão monitorar o paciente quanto à função renal e êmese (DALECK et al., 2002).

A doxorrubicina é um agente eficaz de quimioterapia adjuvante para cães portadores de OSA. Porém, não tanto como as platinas, quando utilizada sozinha. A utilização de doxorrubicina sozinha permite uma sobrevida de 7,5 meses (BERG, 1996). A posologia recomendada é de 30 mg/m² a cada 3 semanas para cães com mais de 10 kg e de 1mg/kg para cães com menos de 10 kg, com uma dose acumulada máxima de 180 a 240 mg/m² (KIN et al., 2007).

A carboplatina também pode ser associada às drogas acima ou ser empregada de maneira isolada (KLEINER e SILVA, 2003), é menos nefrotóxica que a cisplatina, com efeitos antimetastáticos aparentemente semelhantes. Ela pode ser administrada por via intravenosa, não sendo necessária induzir diurese salina. A dose utilizada é de 300 mg/m² (IV), repetida em intervalos de 21 dias por quatro sessões desde que não ocorra nenhum sinal grave de supressão de medula óssea (RODASKI e DE NARDI, 2004).

Para a administração segura de quimioterapia (especificamente drogas derivadas da platina), os cães devem ter mais de 3000 leucócitos polimorfonucleares por μ L, mais de 150000 plaquetas por μ L, creatinina e uréia séricas normais e densidade urinária específica de 1,030, sem proteinúria ou cristais no sedimento urinário (BITTENCOURT e BRUNSTEIN, 2004).

Embora os pacientes possam se beneficiar com o uso de um único medicamento quimioterápico, o uso de medicamentos combinados é mais vantajoso. Os medicamentos podem ser utilizados em combinação para que ataquem partes diferentes do ciclo celular (ROSENTHAL, 2004).

A quimioterapia com DMT exige intervalos prolongados entre os ciclos sucessivos de administração, para que o paciente possa se recuperar dos efeitos colaterais, com destaque para a recuperação da medula óssea, quase todos os quimioterápicos demonstram potencial antiangiogênico, devido ao fato de que o endotélio associado ao tumor também está se dividindo rapidamente. Porém quando os quimioterápicos são administrados em DMT, durante o intervalo entre as doses, há uma recuperação da microvasculatura do tumor, de forma a superar o benefício antiangiogênico conferido pelos quimioterápicos (KERBEL e KAMEN, 2004).

A quimioterapia metronômica consiste na administração frequente, até mesmo diária, de quimioterápicos em doses significativamente abaixo da DMT, sem intervalos prolongados entre as doses (KERBEL e KAMEN, 2004).

O advento da quimioterapia metronômica possibilitou novas formas de administração de agentes citotóxicos. Essa alteração na forma de administração apresenta uma importante estabilização do crescimento tumoral, estando relacionada com a inibição da angiogênese e pela redução das células progenitoras endoteliais responsáveis pela regeneração vascular (LEACH et al., 2011).

A quimioterapia metronômica não substitui o tratamento convencional, mas pode ser utilizada como alternativa no tratamento paliativo de pacientes com neoplasias metastáticas, tumor inoperável ou em casos de resistência ao quimioterápico (NUNES et al., 2013).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Espera-se que, em decorrência de uma melhor compreensão sobre o curso agressivo do OSA, seja possível a obtenção de um diagnóstico precoce, com o intuito de se adotar uma terapêutica adequada desde a fase inicial da doença, evitando a dor inerente ao processo da doença e diminuindo a incidência de metástases.

A individualidade dos pacientes deve ser respeitada e reflete positivamente na escolha do tratamento a ser empregado, resultando em maior tempo livre de manifestação clínica da doença, qualidade e expectativa de vida.

É importante que os veterinários estejam preparados para dar todas as informações e suporte necessários aos proprietários, para que a eutanásia precoce do animal não seja a melhor escolha.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERG, J. Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. *Vet. Clin. N. Am. Small*, v. 26, p. 111-119, 1996.
- BERG, R. J.; STRAW, R.C. Cirurgia para os tumores ósseos primários com preservação do membro. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) *Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do Cão e do Gato*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. Vol. 1, Cap. 101, p. 568-573.
- BITTENCOURT, H.N.S.; BRUNSTEIN, C.G. Fármacos antineoplásicos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B. (Ed.) *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. Cap.42, p. 502-531.
- BURK, R.; ACKERMAN, N. *Small animal radiology and ultrasonography: a diagnostic atlas and text*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. 740p.
- CAMARGO, O.P. Neoplasias musculoesqueléticas. *Rev. I. Med. Trop.*, v. 86, p. 71-81, 2007.
- CHUN, R., LORIMIER, L.P. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. In: KITCHELL, B.E. (Ed.) *The veterinary clinics of north america: small animal practice*. 1. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2003. p. 492-516.
- COOLEY, D. M.; BERANEK, B. C.; SCHLITZER, D. L. et al. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *CancerEpidem. Biomar.*, v.11, p.1434-1440, 2002.
- DALECK, C. R., FONSECA, C. S., CANOLA, J. L. Osteossarcoma canino revisão. *Rev. Educ. Cont.*, v. 5, n. 3, p. 233-242, 2002.
- DALECK, C.R.; CANOLA, J. C.; STEFANES, S. A. et al. Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário dos ossos da pelve em cães em um período de 14 meses. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 43, n. 1, p. 125-131, 2006.
- DAVIS, G.J. Comparison of radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 220, n. 8, p. 1171-1176, 2002.
- EHRHART, N. P.; RYAN, S.D.; FAN, T.M. Tumors of the skeletal system. In: WITHROW, S.; VAIL, D.; PAGE, R. (Ed.) *Withrow&MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. St. Louis: Saunders, 2013. p. 463-503.
- ENDICOTT, M. Principles of treatment for osteosarcoma. *Clin.Tech. Small An. P.*, v. 18, p. 110-114, 2003
- FILHO, J. C. O. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesq. Vet. Bras.* n. 30, v. 2, p. 177-185, 2010.

- FORREST, L. J.; KRAFT, S.L. Imaging in Oncology. In: WITHROW, S.; VAIL, D.; PAGE, R. (Ed.) *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. St. Louis: Saunders, 2013. p. 98-110.
- GUEDES, R.M. C.; NOGUEIRA, R.H. G.; TUDURY, E.A. Diagnóstico citológico de lesões proliferativas e inflamatórias através da técnica de punção de tecidos com agulha fina. *Hora Vet.*, v. 16, p. 15-21, 1997.
- GUEDES, R.M. C.; ZICA, K.G. B.; COELHO-GUEDES, M.I.M. et al. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoo.*, v. 52, p. 437-439, 2000.
- HECKLER, M. C. T.; FRUET, C. L.; FREITAS, G. C.; MONTOYA, M. A. M. Osteossarcoma canino: relato de caso. In: XXV Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de pequenos Animais, 2004, Gramado. *Anais...* Gramado: Anclivepa, 2004, p.66.
- HILLERS, K.R. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1983-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 226, p. 1364-1367, 2005.
- JOHNSON, K. A.; WATSON, A. D. J. Doenças esqueléticas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) *Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do Cão e do Gato*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. Vol. 2, Cap. 184, p. 1988-2019.
- JONGEWARD, S.J. Primary bone tumors. *Vet. Clin. N. Am. Small*, v.15,n.3,p.609-637,1995.
- KEALY, J. K.; MCALLISTER, H.; GRAHAM, J. P.; Bones and Joints. Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat. 5 th edition. Missouri: Elsevier, p. 428- 430. 2011.
- KERBEL, R.S.; KAMEN, B.A. Antiangiogenic basis of low-dose metronomic chemotherapy. *Nat.Rev. Cancer*, v. 4, p.423-436, 2004.
- KERBEL, R.S., The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat.Rev. Cancer*, v.4 p.423-436, 2004
- KIM, S. E.; LIPTAK, J. M.; GALL, T.T. et al. Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 231, p. 1550-1557, 2007.
- KLEINER, J. A.; SILVA, E. G. Tumores ósseos em pequenos animais. *MEDVEP, Rev. Cientif. Med. Vet. Pequenos Anim. Anim. Estim.*, v.1, n.3, p.193-200, 2003.
- KUMAR, R. V.; RAO, C. R.; HAZARIKA, D. et al. Aspiration biopsy cytology of primary bone lesions. *Acta Cytol.*, v. 37, n. 1, p. 83-89, 1993.

- LANORE, D.; DELPRAT, C. *Quimioterapia anticancerígena*. São Paulo: Roca, 2004. 191p.
- LEACH, T. N.; CHILDRESSI, M. O.; GREENE S. N. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, n. 2, p. 102-12, 2012.
- LIPTAK, J.M. Cortical Allograft and Endoprosthesis for Limb-Sparing Surgery in Dogs with Distal Radial Osteosarcoma: A Prospective Clinical Comparison of Two Different Limb-Sparing Techniques. *Vet. Surg.*, v. 35, p. 518-533, 2006.
- MAULDIN, G.N.; MATUS, R. E.; WITHROW, S.J. et al. Canine osteosarcoma: treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 2, n. 4, p. 177-180, 1988.
- MORELLO, E.; BURACCO, P.; MARTANO, M. et al. Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 2, n. 2, p. 61-66, 2001.
- NELSON, R. W.; COUTO, C.G. Neoplasias específicas em cães e gatos. In: _____. *Medicina Interna dos Pequenos Animais*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap. 82, p. 1197-1210.
- NUNES, F. C.; CAMPOS, C. B.; LAVALLE, G.E. Quimioterapia metronômica. *Cad. Tec. Vet. Zootec.*, v. 70, p. 60-65, 2013.
- O'BRIEN, M. G.; STRAW, R. C.; WITHROW, S. J. et al. Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983-1992). *Vet. Surg.*, v. 22, p.105-109, 1993.
- OGILVIE, G. K. Bone tumors. In: ROSENTHAL, R. C. (Ed.) *Veterinary oncology secrets*. 1. ed. Philadelphia: Hanely & Belfus, 2001. p.139-147.
- POWERS, B. E.; LARUE, S. M.; WITHROW, S. J. et al. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.193, n.2 p.205-210, 1988.
- RODASKI, S.; DE NARDI, A.B. *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. 1. ed. Curitiba: MedVet, 2004. 320p.
- ROSENTHAL, R.C. *Segredos em oncologia veterinária*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 295p.
- SANTOS, M.C. S.; ROMÃO, M.A. P.; FERREIRA, M. L. et al. Uso da radiologia na pesquisa de metástase pulmonar em cadelas portadoras de nódulos mamários. *Acta Sci. Vet.*, v. 35, p. 564-566, 2007.
- SILVEIRA, P. R. *Estudo retrospectivo de osteossarcoma apendicular em cães, no período de janeiro de 2001 à janeiro de 2004*. 2005. Xxf. Dissertação (Mestrado)

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

SOAVE, T.; SOUSA, O. P.; MORENO, K. et al. A importância do exame radiográfico torácico na abordagem de animais portadores de neoplasias. *Semina*, v. 29, p. 399-406, 2008.

SPODNICK, G. J.; BERG, J.; RAND, W. M. et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.200, p.995-999, 1992.

STRAW, R.C., POWERS, B. E., KLAUSNER, J. et al. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 32, p. 257-262, 1996

STRAW, R. C.; WITHROW, S.J. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet. Clin. N. Am. Small*, v. 26, p. 135-143, 1996.

WITHROW, S.J.; LIPTAK, J.M.; STRAW, R.C.. et al. Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann. Surg. Oncol.*, v. 11, p. 705-713, 2004.