

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
MEDICINA VETERINÁRIA

Fernanda Conte

**OSTEOSSARCOMA PAROSTEAL CANINO
RELATO DE CASO**

Curitibanos

2021

Fernanda Conte

OSTEOSSARCOMA PAROSTEAL CANINO
RELATO DE CASO

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Médica Veterinária.
Orientador: Prof. Dr. Rogério Luizari Guedes.

Curitibanos

2021

Ficha de identificação da obra

A ficha de identificação é elaborada pelo próprio autor.

Orientações em:

<http://portalbu.ufsc.br/ficha>

Fernanda Conte

OSTEOSSARCOMA PAROSTEAL CANINO
RELATO DE CASO

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Médica Veterinária.

Curitibanos, 2021

Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rogério Luizari Guedes
Orientador (a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Adriano Tony Ramos
Avaliador (a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Médica Veterinária Alessandra Berri
Avaliador (a)
Mestranda PPGMVCI - Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado para meus pais, irmãs e a todos os amigos e professores que contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter guiado e cuidado de meus passos durante toda minha vida. Por não ter soltado minha mão em nenhuma dificuldade e estar comigo em todos os momentos de conquista. A você meu Deus, dedicarei todos os meus dias de profissão, buscando dar sempre o melhor aos meus pacientes.

Agradeço meus amados pais, Édna e Idanir por apoiarem e incentivarem meu sonho de ser Médica Veterinária desde pequena. Vocês foram essenciais em todos os aspectos para que eu chegasse até aqui, exemplos de perseverança e luta para meu dia-a-dia. Sou quem sou graças a vocês e para vocês. Muito obrigada!

Agradeço as minhas irmãs, Amanda e Tainara por todos os conselhos, conversas e apoio em minha formação pessoal e profissional, sem vocês com certeza não teria chegado aonde cheguei. Amo vocês maninhas.

Agradeço a meu orientador, Prof. Dr. Rogério Luizari Guedes por abrir as portas do mundo da Cirurgia Veterinária desde nosso primeiro dia de aula. Agradeço pela oportunidade de ser monitora e acompanhar toda a rotina do setor cirúrgico. Muito obrigada por todos os ensinamentos, conselhos, assistências e disponibilidade. Você é um excelente profissional, exemplo a ser seguido por todos os amantes da Cirurgia. Minha eterna gratidão professor!

Agradeço imensamente os professores da graduação: Prof. Dr. Adriano Tony Ramos, Prof. Dr. Conrado de Oliveira Gamba, Profa. Dra. Francieli Cordeiro Zimmermann e a Profa. Dra. Marcy Lancia Pereira por me orientarem durante boa parte de minha formação como Médica Veterinária. Vocês foram os grandes responsáveis pela escolha de uma das áreas que amo e pretendo trabalhar, a Oncologia Veterinária. Meu eterno agradecimento a vocês e as equipes do LACIPA e LABOPAVE, lembrarei de vocês com muito carinho, pois fazem parte da família que construí na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Agradeço as irmãs que a Veterinária me proporcionou, Eduarda Munari e Gislaine Santos. Não tenho palavras para agradecer tudo que fizeram por mim, mulheres lindas, batalhadoras e fortes, as quais terão um futuro brilhante pela frente. Vocês foram fundamentais durante estes 5 anos, sem vocês nada disso teria sido tão desesperador e divertido e ao mesmo tempo. De Santa Catarina para o mundo, onde quer que eu esteja levarei vocês comigo.

Agradeço ao grupo de amigos “O pai conhece o gado”, composto pelos grandes profissionais: Alex, Arthur, Eduarda, Fernanda, Gislaine, Júlia, Jean, Mariana, Nathalia e Vinícius. Muito obrigada pelas risadas, brigas, companheirismo e principalmente pela nossa

amizade. Vencemos essa batalha juntos, apesar de todas as dificuldades encontradas. Muito obrigada de coração, vocês estarão sempre em meu coração.

Agradecimento especial ao meu grande amigo Guilherme Serena, o qual foi meu amigo de laboratório e professor da disciplina de Patologia Especial. Que honra poder ter trilhado este caminho contigo. Obrigada por compartilhar momentos tão importantes em minha vida.

Agradeço a minha amiga, irmã, maquiadora e eterna vizinha Barbara Marçal por todos os momentos fantásticos vividos. Você é uma mulher admirável e possui um grande potencial nas mãos. Brilhe linda, obrigada por toda ajuda nesta reta final.

Agradeço a todos os amigos que fiz durante o período de graduação na cidade de Curitiba-SC e em todos os locais que tive oportunidade de estagiar. Mesmo não citando nomes neste tópico sintam-se agradecidos, todos possuem um lugar especial em meu coração. Agradeço a todos os professores e profissionais do Ensino Fundamental, Médio e da Universidade Federal de Santa Catarina. Levarei eternamente vocês em meu coração. Tenho muito orgulho da mulher e profissional com a qual estou me tornando, e vocês são responsáveis por isso. Muito obrigada.

Agradeço ao Hospital Veterinário BMVet pela oportunidade de realizar uma parte do estágio curricular obrigatório. Muito obrigada aos médicos veterinários Bruno Marostica, Isabella Zapolla, Lucas Pimenta e Paulo Jark, por todo conhecimento compartilhado e por me ensinarem o valor da humildade profissional. Não há palavras para descrever o quanto evolui durante este período, tanto pessoal quanto profissionalmente. Vocês foram luz em minha vida, muito obrigada.

Agradeço também a toda equipe de profissionais do Hospital Veterinário Vida Pets pela oportunidade de acompanhá-los durante um período do estágio curricular e a todas as amigadas que fiz durante este ciclo. Gratidão a todos vocês.

Por fim, agradeço todos os anjos (pacientes) que pude acompanhar durante a graduação. Onde quer que estejam, espero que São Francisco de Assis esteja iluminando-os.

“Não me deixe rezar por proteção contra os perigos, mas pelo destemor em enfrentá-los.
Não me deixe implorar pelo alívio da dor, mas pela coragem de vencê-la.
Não me deixe procurar aliados na batalha da vida, mas a minha própria força.
Não me deixe suplicar com temor aflito para ser salvo, mas esperar com paciência
para merecer a liberdade.
Não me permita ser covarde, sentindo sua clemência apenas no seu êxito, mas me
deixe sentir a força de sua mão quando eu cair.”

Rabindranath Tagore

RESUMO

O osteossarcoma (OSA) é uma neoplasia de células mesenquimais malignas, o qual representa 85% dos tumores ósseos malignos em cães e 70% em gatos. O Osteossarcoma Parosteal é um subtipo incomum dessa neoformação. Possui crescimento lento e se origina a partir da camada periosteal óssea. Quando comparado as demais apresentações de osteossarcoma, este neoplasma tende a ter baixo potencial metastático e menor agressividade local. A idade média dos cães acometidos pela neoplasia é de 7 anos, afetando principalmente animais de raças grandes a gigantes. O presente trabalho, relata o caso de um canino, fêmea, Shih Tzu, oito anos de idade, com histórico de um episódio de claudicação do membro pélvico esquerdo em janeiro de 2021, sem aumento de volume. Exame radiográfico apresentando área óssea proliferativa, sem envolvimento da camada cortical. O diagnóstico de Osteossarcoma Parosteal foi estabelecido através da associação das informações clínicas da paciente, achados radiográficos e avaliação imunohistoquímica e histopatológica.

Palavras-chave: Neoplasia. Osso. Atípico.

ABSTRACT

Osteosarcoma (OSA) is a neoplasm of malignant mesenchymal cells, which represents 85% of malignant bone tumors in dogs and 70% in cats. Parosteal osteosarcoma is an unusual subtype of this neof ormation. It has slow growth and originates from the bony periosteal layer. When compared to presentations of osteosarcoma, this neoplasm tends to have low metastatic potential and less local aggressiveness. The average age of dogs affected by the neoplasm is 7 years, mainly affecting animals from large to giant breeds. The present work reports the case of a canine, female, Shih Tzu, eight years old, with a history of an episode of lameness of the left pelvic limb in January 2021, without an increase in volume. Radiographic examination responsible for proliferative bone area, without involvement of the cortical layer. The diagnosis of Parosteal Osteosarcoma was established through the association of the patient's clinical information, radiographic findings and immunohistochemical and histopathological evaluation.

Keywords: Neoplasia. Bone. Atypical.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Comparação das alterações macroscópicas e radiográficas ocasionadas por OSA apendicular	23
Figura 2 - Radiografia torácica de um cão com metástase pulmonar	23
Figura 3 - Exemplificação de biópsia óssea com trépano (Trefina de Michele) (A) e agulha de Jamshidi (B)	24
Figura 4 -Imagem radiográfica nas projeções latero-lateral esquerda e crânio caudal do membro pélvico esquerdo	31
Figura 5 - Passo a passo da biópsia excisional.....	33
Figura 6 - Fotografia da vista medial do membro posterior esquerdo após a remoção dos pontos de biópsia excisional	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características histológicas dos subtipos de OSA	18
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação histológica dos tumores ósseos benignos	17
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAF	Citologia aspirativa com agulha fina
COX-2	Ciclooxigenase-2
FA	Fosfatase alcalina
H	Horas
L	Litro
MG	Miligramas
M ²	Metro quadrado
ML	Mililitro
OSA	Osteossarcoma
RM	Ressonância magnética
SP	São Paulo
TC	Tomografia computadorizada
UI	Unidades internacionais
VA	<i>Viscum álbium</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 TUMORES ÓSSEOS PRIMÁRIOS	16
2.1.1 Tumores ósseos benignos	16
2.1.2 Tumores ósseos malignos	17
2.2 OSTEOSSARCOMA CANINO APENDICULAR	19
2.2.1 Fisiopatologia	19
2.2.2 Patologia e Comportamento biológico	20
2.2.3 Aspectos Clínicos	21
2.2.4 Diagnóstico	21
2.2.5 Estadiamento e Fatores prognósticos	25
2.2.6 Tratamento	26
2.3 OSTEOSSARCOMA PAROSTEAL	29
2.3.1 Classificação	29
2.3.2 Incidência, Idade, Raça, Sexo	29
2.3.3 Características Clínicas	29
2.3.4 Características Histológicas	30
2.3.5 Tratamento	30
3 RELATO DE CASO	31
4 DISCUSSÃO	34
5 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é constituído por uma ampla variedade de células mesenquimais, incluindo precursores ósseos, cartilagosos, fibrosos, adiposos e vasculares, os quais podem sofrer transformações neoplásicas. Frequentemente, os precursores ósseos e cartilagosos são os mais acometidos por essas modificações. Dentre os animais domésticos, a espécie canina detém a maior prevalência de tumores ósseos, sendo que a maioria destes é maligna (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Os sarcomas ósseos podem ser classificados de acordo com o local de ocorrência em: tumores centrais ou periféricos. A manifestação central detém a maior prevalência, sendo o osteossarcoma (OSA) a principal neoformação (80%), seguido do fibrossarcoma e hemangiossarcoma. O condrossarcoma periosteal, fibrossarcoma periosteal, osteossarcoma periosteal e osteossarcoma parosteal correspondem às apresentações periféricas (GOLD; OLIVEIRA; POOL, 2018; DALECK *et al.*, 2016). O osteossarcoma periosteal tem comportamento biológico maligno semelhante à apresentação central, enquanto que o osteossarcoma parosteal é menos agressivo tendo um prognóstico geral mais favorável que os demais (GOLD; OLIVEIRA; POOL, 2018).

O osteossarcoma parosteal é um tumor ósseo maligno raro que se origina da camada fibrosa do periósteo. Tem como características crescimento lento, menor agressividade e baixo potencial metastático quando comparado as demais apresentações centrais do OSA. Os nódulos apresentam consistência que alterna de firme a dura, superfície lisa e base sésil ou pedunculada (GOLD; OLIVEIRA; POOL, 2018).

Diante da infrequência desta neoplasia na bibliografia, o objetivo deste trabalho é relatar e descrever um caso de Osteossarcoma Parosteal em um canino, evidenciando os achados patológicos que levaram ao diagnóstico tumoral, explorando a parte clínica cirúrgica oncológica a respeito dela.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TUMORES ÓSSEOS PRIMÁRIOS

O Osteossarcoma (OSA) é a principal neoplasia óssea maligna descrita na medicina veterinária. Tumores ósseos benignos são atípicos e pouco reportados quando comparados ao descrito anteriormente (VANEL; BLOND; VANEL, 2013). Além disso, tumores secundários podem acometer o tecido ósseo através de lesões invasivas ou por metástases (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Neoplasias ósseas do sistema esquelético são comuns em cães constituindo 4% a 6% de todos os tumores malignos diagnosticados. Em gatos a aparição é incomum. A maior parte das neoplasias são malignas e usualmente causam a morte do paciente devido a infiltração local responsável por gerar dor extrema, fraturas patológicas ou metástases pulmonares (NELSON e COUTO, 2015)

Podem se desenvolver a partir de qualquer um dos tecidos mesenquimais presentes no osso. Os sítios iniciais são o periósteo, endósteo e a cavidade medular (DITTMER; PEMBERTON, 2021). Segundo Vanel *et al.* (2012), a incidência de tumores ósseos em cães é de 7,9/100.000 e de 3,1-4,9/100.000 em gatos.

A classificação dos tumores é baseada na localização anatômica, morfologia e matriz celular produzida. Devido à alta incidência de tumores ósseos malignos nos animais de companhia é imprescindível um diagnóstico precoce para rápido estabelecimento terapêutico (THOMPSON; DITTMER, 2017).

2.1.1 Tumores ósseos benignos

Neoplasias benignas de forma geral não formam metástases, apresentam crescimento lento, sendo por muitas vezes delimitadas por uma cápsula de tecido conjuntivo. As células neoplásicas são bem diferenciadas, ou seja, semelhantes ao tecido de origem e raramente realizam migração para tecidos adjacentes. Processos necróticos e hemorrágicos em meio à massa são incomuns (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Os tumores ósseos benignos com frequência são indolores e a apresentação clínica é dependente do local e estruturas acometidas. Geralmente não exigem muita preocupação

clínica devido seu comportamento (VANEL; BLOND; VANEL, 2013). Alguns exemplares neoplásicos e suas características histopatológicas são descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação histológica dos tumores ósseos benignos.

Tumores Ósseos Benignos	Aspectos Histopatológicos
Condroma	Normalmente são lesões discretas, formadas por lóbulos irregulares de células bem diferenciadas. Na cartilagem hialina encontram-se condrócitos incorporados na matriz condroide. A mineralização focal da matriz pode ser uma característica.
Displasia fibrosa	Trabéculas finas e desorientadas de tecido ósseo misturadas a células mesenquimais. Há também proliferação celular nos espaços intertrabeculares.
Fibroma ossificante	Trabéculas de tecido ósseo revestidas por uma única camada de osteoblastos. Espaços intertrabeculares preenchidos com tecido conjuntivo fibroso denso.
Osteocondroma	Apresenta crescimentos bifásico, compreendendo uma capa de cartilagem hialina e uma base óssea esponjosa. Os espaços intertrabeculares contêm tecido adiposo, hematopoiético ou tecido conjuntivo fibroso frouxo.
Osteocondromatose felina	Pode se desenvolver abaixo de cartilagens ou diretamente no periósteo sobrejacente. Os espaços medulares podem conter adipócitos, tecido conjuntivo fibroso frouxo ou ilhas de tecido hematopoiético. O córtex subjacente frequentemente permanece intacto.
Osteoma	Trabéculas de osso lamelar ou tecido revestido por camada única de osteoblastos. As camadas podem ser compactadas (osso cortical denso). Espaços intertrabeculares podem conter tecido adiposo e/ou hematopoiético.

Fonte: adaptado de THOMPSON e DITTMER, 2017.

Outras lesões não tumorais descritas na literatura estão relacionadas a calos exuberantes de fraturas ósseas, fibrodisplasia ossificante progressiva e cistos ósseos (THOMPSON; DITTMER, 2017).

2.1.2 Tumores ósseos malignos

Tumores ósseos primários malignos são diagnosticados com maior frequência. Esse fato pode estar relacionado aos sinais clínicos graves, os quais fazem com que o tutor procure um médico veterinário rapidamente (VANEL; BLOND; VANEL, 2013). Os achados clínicos radiográficos do paciente devem ser vinculados, para o estabelecimento da malignidade da neoplasia, além da avaliação histopatológica (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Raças grandes e gigantes são as mais acometidas por neoplasias ósseas malignas. Animais de pequeno porte podem manifestar tais neofomações, entretanto a frequência é

relativamente menor, possuindo inclusive melhores prognósticos. Alguns sarcomas ósseos tem como fatores desencadeantes lesões pré-existentes como fraturas ósseas de difícil cicatrização ou que contenham implantes metálicos e isquemia local (THOMPSON; DITTMER, 2017).

O OSA possui apresentações centrais, superficiais ou extra-esqueléticas, as quais ainda apresentam subclassificações histológicas, descritas no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1: Características histológicas dos subtipos de OSA.

Osteossarcoma		
Apresentação	Subclassificação	Apresentação histológica
Central	Osteoblástico	Osteoblastos anaplásicos, volumosos, células fusiformes com citoplasma basofílicos e, núcleos hipercromáticos. Variações na quantidade de matriz osteóide são subclassificado sem: - Produtivos (células tumorais com quantidade abundante de matriz osteóide dispostas em trabéculas). - Improdutivo (lesões ósseas líticas e discreta quantidade de osteóide tumoral permeando às células osteoblásticas atípicas).
	Condroblástico	Células tumorais mesenquimatosas e produção em abundância de matriz condróide.
	Fibroblástico	Predomínio de células tumorais fusiformes e, extensas áreas de matriz osteóide envolvendo aglomerados de células tumorais.
	Telangiectásico	Apresenta quantidade mínima de osteóide típico, presenças de canais vasculares e ausência de trabéculas de osso tumoral, células neoplásicas volumosas e pequenas.
	Misto	Produção de matriz óssea maligna com ausência de predomínio celular.
	Células gigantes	Exibe escassa produção de matriz óssea e predomínio de grandes áreas contendo inúmeras células gigantes multinucleadas tumorais e presença de osteóide.
Superficial	Periosteal	Formação de nódulos de cartilagem circundados por células fusiformes atípicas e pouca matriz osteóide formada e osso tumoral, predominando padrão cartilaginoso.
	Parosteal	Bem diferenciado, com tecido maligno ósseo, cartilaginoso ou fibroso, podendo ocorrer os três padrões no mesmo tumor.
Extra-esqueletal	-	Tumores mesênquimais produtores de matriz osteóide, sem envolvimento ósseo primário. Locais acometidos: glândula mamária, trato gastrointestinal, fígado, baço, vesícula urinária, pele, tecido subcutâneo, músculos, tireóide, olhos.
Síncrona	-	

Fonte: adaptado de Vexenat, 2016.

Outros neoplasmas ósseos malignos com menor prevalência reportados são: condrossarcoma (subtipos central, periosteal ou extra-esquelético), fibrossarcoma (subtipos central, periosteal, maxilar/mandibular), hemangiossarcoma, tumor ósseo de células gigantes, tumor ósseo multilobular, lipossarcoma, mieloma múltiplo e linfoma ósseo.

Tumores ossos ainda podem ser secundários a lesões infiltrativas de tecidos adjacentes ou metástases de outros sítios neoplásicos (THOMPSON; DITTMER, 2017).

2.2 OSTEOSSARCOMA CANINO APENDICULAR

A apresentação mais frequente de OSA, correspondendo a 75% dos casos é a apendicular, afetando os ossos longos. Deste percentual, 74% estão associados aos membros torácicos, havendo ainda uma correlação de 3:1 a respeito dos membros pélvicos. Os outros 25% são referentes ao esqueleto axial e crânio (DALECK *et al.*, 2016).

A maioria dos casos tem crescimento a partir da porção medular em metáfise óssea, contudo a apresentação em superfície cortical, periósteo e sítios extra-esqueléticos já foram reportadas (glândula mamária, fígado, baço, intestino, vagina, tecido subcutâneo, olhos e glândula adrenal) (SILVEIRA, 2008), correspondendo a 1% de todos os casos (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008).

2.2.1 Fisiopatologia

A etiologia do OSA ainda é desconhecida, porém há algumas especulações de fatores desencadeantes. Os membros torácicos suportam cerca de 60% do peso corporal em cães. Devido a isso, existe uma predisposição destes membros terem neofomações ósseas quando comparados aos membros pélvicos, visto que estes animais podem sofrer pequenos a múltiplos traumas nas regiões metafisárias durante o desenvolvimento (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). Além disso, a região metafisária óssea apresenta maior acometimento devido à alta atividade mitótica celular nesta região, viabilizando o rápido crescimento e desenvolvimento tumoral (GARDINALLI; MARTELLI, 2015). A extremidade distal do rádio e proximal do úmero são os locais de maior ocorrência (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Há também uma forte associação entre a raça e predisposição a neoplasia, isso devido à herdabilidade de alterações genéticas observadas em cães portadores da enfermidade. A inativação de genes supressores tumorais está relacionada ao

desenvolvimento neoplásico. No OSA há uma mutação no gene p53, responsável pela manutenção da integridade genética celular. A inativação impossibilita sua ação sobre o crescimento tumoral e apoptose celular (GARDINALLI; MARTELLI, 2015).

Outro ponto importante é referente à presença de lesões ósseas preexistentes, como a displasia fibrosa, infecções ósseas, infarto medular e fraturas ósseas sem fixação interna (DALECK *et al.*, 2002). Daleck *et al.*(2002), cita que implantes metálicos para estabilização de fraturas associados a osteomielite crônica também podem predispor o desenvolvimento do OSA. Em um estudo feito por White *et al.* (1993), com a utilização da radiação ionizante para o tratamento de sarcoma de tecidos moles, 3 dos 87 cães do estudo desenvolveram OSA nas regiões que foram expostas ao procedimento, num intervalo de 1,7 a 5 anos após a terapia. Ademais, fatores virais também foram mencionados na literatura, devido à ocorrência em ninhadas e por já ter sido induzido experimentalmente pela injeção de células neoplásicas em fetos caninos (GARDINALLI; MARTELLI, 2015). Todavia, até o momento nenhum vírus foi isolado (DALECK *et al.*, 2002).

2.2.2 Patologia e Comportamento Biológico

O OSA é um tumor mesenquimal maligno de células ósseas primitivas. Essas células são responsáveis pela produção de matriz celular osteóide, a qual a presença é utilizada para diferenciação de outros sarcoma ósseos (condrossarcoma e fibrossarcoma). O padrão histológico é variável até mesmo referente a um mesmo tumor, por isso torna-se importante uma amostra considerável da massa, para que seja feita uma varredura completa da neoplasia (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). As subclassificações histológicas do OSA estão descritas no Quadro 1.

Osteossarcomas raramente ultrapassam articulações, isso por que os inibidores de colagenase presentes no líquido sinovial limitam a progressão tumoral. Metástases são comuns e acontecem com frequência no início da doença, mesmo que ainda de forma subclínica (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). A principal via metastática é a hematogena atingindo principalmente os pulmões, todavia linfonodos regionais, outros ossos e tecidos moles por vezes podem ser acometidos (EHRHART; RYAN; FAN, 2013; DALECK *et al.*, 2002).

Segundo EHRHART *et al.*(2013), somente 15% dos pacientes apresentam metástases pulmonares detectáveis no momento do diagnóstico. O autor ainda cita que após a remoção do

sítio tumoral primário pode haver um rápido desenvolvimento de lesões metastáticas, ainda que imperceptíveis nos exames de imagem (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

2.2.3 Aspectos Clínicos

Acomete principalmente animais de raças grandes a gigantes, como Rottweiler, Pastor Alemão, Boxer, Doberman, Setter Irlandês e Golden Retriever de meia idade a idosos (6 a 10 anos). Apresenta crescimento rápido e agressivo, que facilmente metastatiza para outros órgãos. Cães com OSA apendicular apresentam na maioria das vezes inchaço local e claudicação (aguda ou crônica) devido à dor e atrofia muscular. O processo doloroso geralmente é ocasionado por microfraturas locais, rupturas de periósteo e osteólise da cortical, a qual pode se estender até o canal medular (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Fraturas espontâneas podem ser vistas com frequência, principalmente nos animais que apresentam no exame radiográfico osteólise e osteomielite. Outras manifestações clínicas podem ser relatadas como assimetria e deformidade de membros, linfonodos regionais aumentados, dificuldade na locomoção e sinais sistêmicos como febre, anorexia e perda de peso (STRAW, 1990). Quando o paciente manifesta dificuldade respiratória, é importante a investigação do parênquima pulmonar com o auxílio da radiologia, em busca de possíveis metástases. Contudo, cães raramente exibem sinais respiratórios como primeira evidência clínica de metástase pulmonar (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

A região metafisária de ossos longos é a mais acometida no OSA apendicular. Em ordem de prevalência, a porção distal do rádio abrange 60% dos casos, posteriormente a região proximal do úmero é mais afetada. A porção distal do fêmur e tíbia, proximal da tíbia e distal de ulna também são regiões que merecem destaque (DALECK *et al.*, 2016). Com relação ao sexo, machos possuem maior predominância quando comparados as fêmeas, porém na apresentação axial o contrário é observado (DALECK *et al.*, 2002).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico do neoplasma tem como base a história clínica, exame físico detalhado, exames radiográficos e citológicos, sendo a confirmação feita através da avaliação histopatológica e imunohistoquímica (THOMPSON; DITTMER, 2017).

A radiografia é um exame primordial quando existem suspeitas de OSA. Através dela, pode ser avaliada a extensão do acometimento ósseo e principalmente realização da distinção entre processos neoplásicos e não neoplásicos, como nos casos de fraturas, doenças ósseas metabólicas e osteomielite (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Radiograficamente, as lesões ósseas podem variar desde áreas líticas ósseas até alterações escleróticas, podendo haver uma associação de ambas. Os osteossarcomas são classificados na radiografia em: líticos, proliferativos ou mistos, sendo possível haver calcificações nos tecidos adjacentes. Quando há suspeita de neoplasia óssea primária é comum a presença de lise em cortical (alteração mais comum), margens teciduais fracas entre a parte neoplásica e não neoplásica, áreas proliferativas e reação periosteal. Nos pontos líticos, há a maior incidência de fraturas ósseas (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

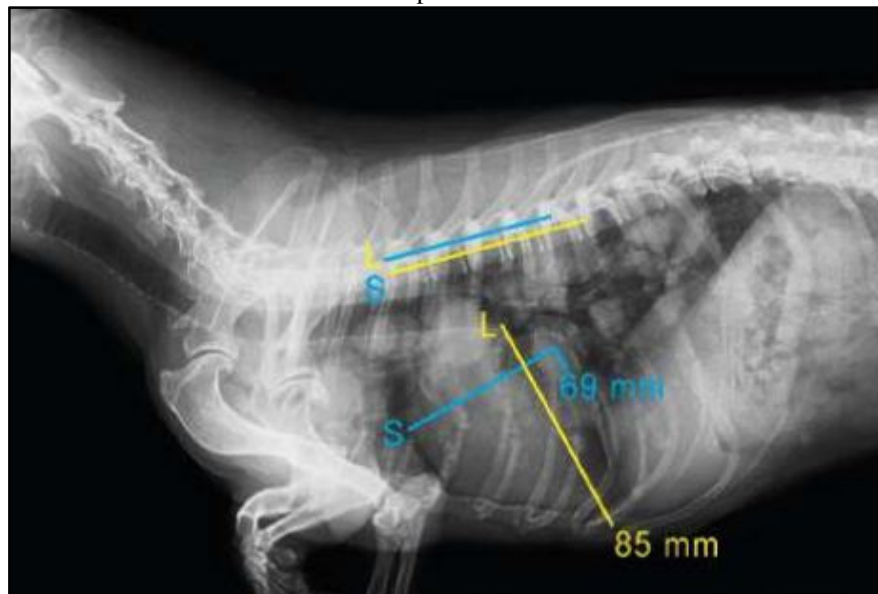
A topografia acometida é um dos pontos chaves na suspeita clínica. A região metafisária de ossos longos é comumente afetada. O tumor tende a se originar no canal medular estendendo-se para cortical. Quando há invasão da camada cortical ocorre elevação periosteal podendo haver a produção de osso reativo entre o perióstio e o córtex (VANEL; BLOND; VANEL, 2013). Segundo DALECK *et al.* (2016), a neoformação tende a apresentar aspecto de “raios de sol” com triângulo de Codman: formação óssea densa na zona periférica da lesão, lise trabecular metafisária e em casos mais agressivos, destruição óssea com aspecto permeável. Ainda, são descritos “comida de traça”, caracterizada por bordas ósseas irregulares e contorno ósseo alargado ao longo da epífise. Na Figura 1, podem ser vistas algumas características descritas acima. Ademais, a radiografia é empregada para detecção de metástases pulmonares (Figura 2).

Figura 1- Comparação das alterações macroscópicas e radiográficas ocasionadas por OSA apendicular. A: Membro posterior de um cão, região femoral proximal (corte longitudinal) com áreas de destruição da cortical óssea e dos tecidos moles adjacentes além de componentes osteóides neoplásicos. B: Radiografia lateral da região proximal do fêmur (descrição A), com características radiográficas de Triângulo de Codman (a), Lise da cortical (b), Perda do padrão trabecular metafisário (c), Infiltração neoplásica óssea para tecidos moles (d).



Fonte: EHRHART; RYAN; FAN, 2013.

Figura 2 - Radiografia torácica de um cão. Presença de múltiplas nodulações radiopacas metastáticas, devido OSA apendicular.



Fonte: DALECK *et al.*, 2016.

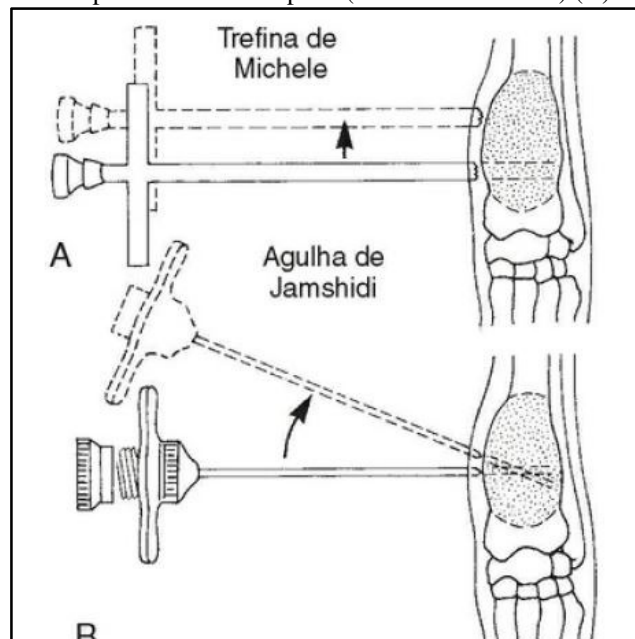
A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são exames complementares indispensáveis na medicina. A RM permite que seja realizado o estadiamento tumoral devido a ótima qualidade das imagens, tornando-se o melhor método para avaliação

pré-cirúrgica em casos onde optou-se pela preservação do membro. Já a TC consegue avaliar a extensão do envolvimento ósseo e comprometimento de tecidos moles adjacentes (DALECK *et al.*, 2016). Contudo, são métodos usados com menor frequência na veterinária devido à disponibilidade dos equipamentos e custos elevados para realização (VANEL; BLOND; VANEL, 2013).

O diagnóstico definitivo da neoplasia requer a realização da biópsia e análise histopatológica do tecido, as características dos subtipos de OSA estão listadas no Quadro 2. A biópsia incisional pode ser aberta ou fechada ou pode ser feita coleta tecidual por meio da agulha de Jamshidi ou trépano (Trefina de Michele). Com a abordagem incisional aberta, uma grande amostra é obtida, sendo possível estabelecer um diagnóstico histopatológico preciso. Contudo, o risco da formação de hematomas, infecções e fraturas patológicas são elevados nesse método (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

A taxa de precisão com o emprego da agulha de Jamshidi, segundo Ehrhart *et al.* (2013), chega a 91,9%, porém o sucesso diagnóstico depende também do nível de experiência do patologista com a análise de pequenas amostras teciduais, as quais podem ser heterogêneas. Devido a isso é indicado a coleta de diversas amostras. A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) é utilizada como método de triagem, todavia deve sempre ser associada à biópsia (VANEL; BLOND; VANEL, 2013).

Figura 3 - Exemplificação de biópsia óssea com trépano (Trefina de Michele) (A) ou agulha de Jamshidi (B).



Fonte: SCHULZ, 2014.

É importante saber que os tumores ósseos podem ser circundados por uma cápsula fibrosa de tecido conjuntivo produtora de tecido periosteal, dessa forma coletas teciduais superficiais podem induzir um falso diagnóstico (DALECK *et al.*, 2016).

Marcadores imunohistoquímicos podem ser utilizados para diferenciação do OSA com relação a outros sarcomas ósseos, porém a classificação de sua origem é baseada na morfologia celular e matriz óssea, pela avaliação histopatológica. Os principais biomarcadores do painel de identificação do tumor são os sinalizadores expressos por osteoblastos responsáveis pela regulação da mineralização da matriz óssea, são eles: osteoponina, osteocalcina, RANK-L e osteonectina (VEXENAT, 2016).

A cintilografia óssea é um exame de imagem usado para identificação de alterações patológicas no esqueleto como pontos de inflamação (artrite, fraturas, distúrbios circulatórios, processos neoplásicos). Através dela, são detectadas áreas de atividade osteoblástica, o que não é específico para diferenciação de processos neoplásicos ou não (DALECK *et al.*, 2016).

2.2.5 Estadiamento e Fatores prognósticos

A realização do estadiamento clínico do paciente com OSA é importantíssima, pois através dela consegue-se determinar a localização e a extensão do neoplasma. Embora seja raro o envolvimento dos linfonodos regionais, ambos devem ser palpados e examinados no exame físico. Na detecção de um possível aumento de volume, é necessária a aspiração com agulha fina e consecutiva análise citológica (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Além disso, recomenda-se a palpação abdominal associada ao exame ultrassonográfico e raio x torácico com três projeções: latero-lateral-direita, latero-lateral-esquerda, e ventro-dorsal. No entanto, nodulações só são detectáveis na radiografia a partir de 6mm. A cintilografia óssea é um método empregue principalmente para descobertas de sítios ósseos neoplásicos secundários. A TC e RM podem ser associadas ao raio x, ou substituírem a radiografia (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

O estadiamento proposto por Enneking *et al.* (1980) é baseado no grau histológico, local acometido pelo tumor primário e presença de metástases regionais ou à distância.

- Estágio I: Baixo grau histológico sem presença de metástases.
- Estágio II: Alto grau histológico, sem presença de metástases.
- Estágio III: Presença de metástases regionais ou à distância, independente do grau histológico.

Os estágios são divididos ainda de acordo com a configuração anatômica da neoplasia.

- A: intracompartimental: Restrito ao compartimento ósseo.
- B: extracompartimental: Há destruição do compartimento ósseo e invasão de tecidos moles.

Com relação aos fatores avaliados, neoplasias de tamanho elevado com alto índice mitótico e maior grau histológico (III) têm piores prognósticos quando comparados as situações contrárias. A média de sobrevivência em cães com OSA apendicular é variável e depende do estadiamento do animal (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). Boston *et al.* (2006) em seu estudo avaliando o tempo de sobrevivência de 90 pacientes no estágio III, inferiu que estes apresentam sobrevida média de 76 dias, os que possuem metástases ósseas 132 dias, metástases pulmonares 59 dias, metástases em tecidos moles 19 dias, metástase em linfonodos 57-59 dias, contudo animais grau III tratados com radioterapia ou quimioterapia tiveram 130 dias de sobrevida após o diagnóstico.

Ainda, elevado nível sérico de Fosfatase Alcalina (FA) também condiz com piores prognósticos (maior que 110 UI/l), devido ao fato dessa enzima ser um indicador da presença de metástases (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). Com relação aos marcadores moleculares, neoplasmas que apresentam alta expressão de COX-2 (ciclooxigenase -2) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) constata alta angiogênese, influenciando para que ambos sejam considerados também fatores prognósticos negativos.

2.2.6 Tratamento

A escolha para o melhor tratamento do OSA deve levar em consideração o comportamento tumoral, abordagem cirúrgica e terapias adjuvantes como a quimioterapia e radioterapia (DALECK *et al.*, 2016).

Cães e gatos com OSA podem ser tratados com terapias de intenção curativa ou paliativa. O tratamento curativo é aquele que visa o controle local do tumor além de prevenir ou retardar metástases regionais ou à distância. Os cuidados paliativos são abordados quando não há mais chances de cura, dessa forma a prioridade é fornecer ao paciente conforto e bem estar, por meio de analgesia, cirurgia, quimioterapia e ressecção de focos metastáticos quando possível (MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011).

O tratamento cirúrgico através da amputação é a principal terapia que pode ser estabelecida. Através dela é possível aumentar a sobrevida do paciente, trazer alívio da dor e retardo da eutanásia. Atualmente duas abordagens cirúrgicas podem ser empregues: a preservação do membro ou amputação (MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011).

A cirurgia de preservação do membro tem por objetivo a ressecção apenas da massa neoplásica e posterior reconstrução do segmento ósseo excisado. Aloenxertos ósseos podem ser utilizados para substituir a porção removida, são eles: aloenxerto cortical, aloenxerto cortical com polimetacrilato, autoenxerto cortical ulnar com transferência microvascular, autoenxerto cortical rolado e substituto ósseo protético de aço inoxidável (SCHULZ, 2014).

O uso de enxertos não é recomendado para pacientes com comprometimentos neurológicos ou neuromusculares, problemas ortopédicos, para raças gigantes, animais obesos ou quando o proprietário se recusa a fazer uma abordagem mais agressiva. Com o uso da enxertia a função do membro é preservada em mais de 80% dos casos, no entanto complicações cirúrgicas são relativamente comuns como infecções (30 a 50%), falhas nos implantes ósseos (20 a 40%), além de 15 a 20% dos casos manifestarem recidiva local posterior. As metástases ainda limitam o sucesso da abordagem (SZEWCZYK; LECHOWSKI; ZABIELSKA, 2014).

A amputação é o tratamento de eleição, onde remove-se totalmente o tumor primário com ampla margem de segurança conferindo melhoria no bem-estar e aumento da sobrevida. É recomendada a remoção completa do membro anterior (remoção escapular) em lesões confinadas ao membro torácico e desarticulação coxofemoral para lesões em membro pélvico (MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011). A remoção na articulação escapuloumeral é contra indicada, pois pode haver atrofia muscular nessa região. A acetabulectomia ou hemipelvectomy são recomendadas em tumores que envolvem a articulação coxofemoral ou pelve. A diminuição da atividade do animal deve ser feita durante 3 a 4 semanas, porém a deambulação precisa ser estimulada a partir das 24h após o procedimento (SCHULZ, 2014).

O tratamento quimioterápico tem como finalidades: diminuição da carga total do tumor, aumento do intervalo livre da doença, atenuação dos sinais clínicos, ampliação da sobrevida dos pacientes, além de minimizar os efeitos colaterais da neoplasia primária ou das metástases. Na medicina veterinária, a quimioterapia adjuvante é a forma mais adotada, sendo

instituída após o procedimento cirúrgico, podendo ainda ser associada à radioterapia (SZEWCZYK; LECHOWSKI; ZABIELSKA, 2014).

Os protocolos quimioterápicos incluem a doxorrubicina, cisplatina e carboplatina, os quais conseguem ser utilizados como agentes únicos ou associados (SZEWCZYK; LECHOWSKI; ZABIELSKA, 2014). Segundo Dernell *et al.*(2007), o tempo de sobrevivência de animais tratados com apenas um composto ou associados foi semelhante. Apesar disso, com o emprego da quimioterapia, a sobrevivência dos paciente aumenta de 103-175 dias para 262-450 dias (MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011). DALECK *et al.*(2016), recomenda o início do protocolo quimioterápico 10 dias após a realização do procedimento. Quimioterapia aplicada de forma isolada sem intervenção cirúrgica, geralmente cursa com resultados pouco expressivos.

São feitos 4 a 6 ciclos de aplicação quimioterápica com intervalos de 21 dias entre elas. A carboplatina tem como característica ser menos nefrotóxica, sendo estabelecida a dose de $300\text{mg}/\text{m}^2$, porém esse fármaco pode levar a quadros de toxicidade medular e neutropenia. A cisplatina possui ótimas respostas em pacientes com OSA, reduzindo principalmente manifestações metastáticas pulmonares. A dose recomendada do fármaco é de $70\text{mg}/\text{m}^2$. Embora os resultados forem pertinentes, nefrotoxicidade, náuseas, vômitos, mielossupressão e neurotoxicidade são frequentes, dessa forma antes da administração do fármaco é importante realizar avaliação renal prévia e hidratação do paciente (DALECK *et al.*, 2016). DALECK *et al.*(2016), menciona ainda que o emprego do fármaco intratumoral proporciona um controle eficaz em 50% dos pacientes que não podem realizar o procedimento cirúrgico.

A dose de doxorrubicina é de $30\text{ mg}/\text{m}^2$, esse quimioterápico pode acarretar supressão medular, reações anafiláticas, cardiotoxicidade e toxicidade gastrointestinal. Por isso torna-se importante a avaliação cardíaca antes do início do protocolo (DALECK *et al.*, 2016). Não há evidências claras que a quimioterapia combinada é mais eficiente quando empregado um único agente, porém quando combinadas a dose instituída tende a ser menor, reduzindo efeitos colaterais (MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011).

Além do mais, bifosfonatos podem ser utilizados em terapias paliativas ou associadas aos protocolos quimioterápicos, pois apresentam ação inibitória da reabsorção óssea. As aplicações incluem terapia para hipercalemia, inibição de metástases ósseas e alívio da dor. Os bifosfonatos são encontrados nas apresentação de ácido zoledrônico, pamidronato ou alendronato (MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011). Inibidores de COX-2 como o firocoxibe, carprofeno e meloxicam podem ser associados aos protocolos quimioterápicos,

visando à diminuição do crescimento tumoral pelo efeito antiangiogênico e pró-apoptótico, principalmente em animais que expressam COX-2 positivo na imunohistoquímica (DALECK *et al.*, 2016).

A radioterapia é considerada um método paliativo de tratamento, tendo por objetivo alívio da dor, diminuição da inflamação local e redução da progressão das lesões, proporcionando aumento da sobrevida do paciente. Contudo, não é acessível além de possuir custo elevado (SZEWCZYK; LECHOWSKI; ZABIELSKA, 2014).

2.3 OSTEOSSARCOMA PAROSTEAL

2.3.1 Classificação

O OSA parosteal é uma neoplasia mesenquimal maligna, rara que se origina a partir do periósteo ósseo (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). Segundo Thompson *et al.* (2017), esta é a principal apresentação de osteossarcoma superficial em humanos, o qual possui maior curso clínico e sobrevida. Devido sua localização, tem como principais diagnósticos diferenciais: osteocondroma, osteoma, condroma periosteal, condrossarcoma periosteal e miosite ossificante (THOMPSON; DITTMER, 2017).

2.3.2 Incidência, Idade, Raça, Sexo

A incidência do OSA parosteal ainda não é estabelecida, pois poucos relatos foram reportados. Isso se deve ao fato da raridade de sua aparição ou pelo diagnóstico incorreto confundindo-o com outros tumores ósseos primários. Em humanos, essa apresentação ocorre principalmente em pacientes idosos, correspondendo a 5% de todos os OSA diagnosticados (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Nos casos descritos em cães, as raças grandes e gigantes foram as mais predispostas, sendo que machos são duas vezes mais acometidos que as fêmeas. A idade média de aparição da neoplasia é de 7 anos (THOMPSON; DITTMER, 2017).

2.3.3 Características Clínicas

O curso clínico da apresentação parosteal é maior quando comparado aos demais osteossarcomas. Macroscopicamente é possível observar uma massa firme a dura, única ou multinodular, não dolorosa a palpação, tendo crescimento lento. Sua base pode variar de sésil a pedunculada, onde o córtex ósseo tende a permanecer intacto. Em algumas situações pode haver deformidades e compressões de estruturas anexas a região acometida (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Radiograficamente, a cortical óssea pode estar espessada e a proliferação neoplásica tende a manifestar padrão amorfo com alterações no padrão da radiodensidade (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

A apresentação em humanos envolve ossos longos, especialmente a parte distal do fêmur. No entanto, em animais domésticos já foram reportados envolvimento de membros e crânio (THOMPSON; DITTMER, 2017).

2.3.4 Características Histológicas

As características histológicas para OSA parosteais ainda não estão bem definidas para animais domésticos, e alguns casos não se encaixam nesta classificação. Em humanos, histologicamente é possível observar trabéculas ósseas bem desenvolvidas, separadas por células fusiformes pouco atípicas. Em alguns casos pode ser verificada matriz cartilaginosa em meio ao tecido neoplásico. Figuras mitóticas são infrequentes (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Para Vexenat (2016), a neoplasia tende a se apresentar bem diferenciada, com tecido maligno ósseo, cartilaginoso ou fibroso, podendo ocorrer os três padrões no mesmo tumor. Com o passar do tempo a neoplasia pode adquirir comportamento mais agressivo, onde há invasão da camada cortical e medular óssea e presença de metástases pulmonares. O diagnóstico confirmatório é auxiliado pela aparência radiográfica da massa (proliferação a partir da cortical óssea), além dos aspectos clínicos do paciente (evolução da manifestação, claudicação, sensibilidade dolorosa) (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

2.3.5 Tratamento

Em humanos, a remoção cirúrgica com margens livres possui um bom prognóstico (THOMPSON; DITTMER, 2017). Para Ehrhart *et al.* (2013) o controle do OSA parosteal em

cães se dá através da ressecção em bloco do tumor com todas as camadas ósseas ou a amputação do local acometido quando possível e aceito.

3 RELATO DE CASO

Foi atendido um canino, fêmea, castrada, Shih-Tzu, oito anos de idade. Proprietária relatou que há aproximadamente 40 dias, animal manifestou um episódio de claudicação, onde o levou para atendimento veterinário inicial, sendo realizados exames complementares, onde sugeriu-se avaliação oncológica.

No exame físico realizado anteriormente ao encaminhamento, não foi detectado aumento de volume no membro claudicante, porém optou-se pela realização de exame radiográfico. Este por sua vez revelou aumento no grau de rarefação óssea na cortical do terço distal de tibia esquerda (face medial da tibia esquerda), aumento no grau de calcificação dos tecidos moles adjacentes e processo degenerativo.

Figura 4 - Imagem radiográfica nas projeções latero-lateral esquerda e crânio caudal do membro pélvico esquerdo.



Fonte: Endovet Centro de Diagnósticos Veterinários, Ribeirão Preto, 2021.

A partir disso, devido à ampla variedade de diagnósticos diferenciais para as alterações radiográficas, o veterinário optou pela realização de biópsia incisional com coleta de material através da agulha de Jamshidi. No dia 20 de fevereiro obteve-se o resultado da avaliação histopatológica, o fragmento tecidual possuía coloração castanha esbranquiçada medindo 0,8x0,6x0,4 cm com superfície irregular e firme a palpação.

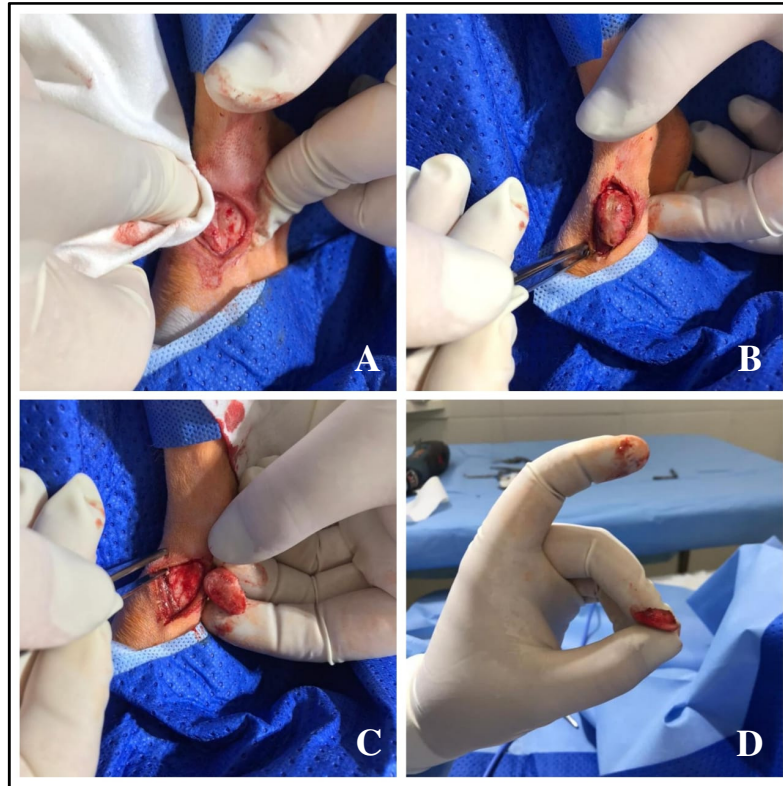
Na microscopia, o tecido exibia áreas de fragmentação e reabsorção óssea e traços hemorrágicos. Trabéculas ósseas compactadas com áreas de displasia osteóide imaturas foram vistas permeadas por raros osteoblastos reativos, linfócitos e material fibrinóide. Havia ainda, focos de metaplasia condróide com regiões necróticas, células mesenquimais reativas e áreas de pleomorfismo e esboços de cariomegalia. O diagnóstico sugestivo esteve relacionado à fibrose peri-trabecular associado à displasia osteóide/condróide e traços de células mesenquimais reativas, características da formação de calo ósseo, reatividade periosteal ou osteossarcoma em fase inicial. Com isso, foi priorizada avaliação imunohistoquímica da amostra emblocada em parafina para confirmação do diagnóstico.

O resultado do estudo foi liberado no dia 4 de março, na avaliação, as células neoplásicas imunomarcaram Osteocalcina (proteína produzida pelos osteoblastos) e não expressaram 1A4, Desmina e HHH35 (ambos são antígenos musculares). Ainda, o marcador de proliferação Ki67 foi positivo em aproximadamente 10% das células neoplásicas. Através dos resultados do perfil imunohistoquímico e morfológico, concluiu-se que a alteração óssea trata-se de um osteossarcoma.

Com todos os resultados obtidos, o veterinário responsável pelo caso resolveu encaminhar a paciente para o serviço oncológico do hospital veterinário BMVet. Em discussão sobre as manifestações clínicas apresentadas pela paciente, evolução lenta, questão racial e porte pequeno ambos decidiram por realizar nova avaliação tecidual da massa, através de uma biópsia incisional aberta. Realizada radiografia torácica com três projeções para verificação de possível metástase pulmonar, sem alterações visíveis ao exame.

Durante a confecção do segundo procedimento, no decorrer da incisão, o nódulo presente na região tibial distal esquerda destacou-se da tibia, tornando-se uma biópsia excisional. O passo-passo da biópsia é mostrado na Figura 5.

Figura 5- Passo a passo da biopsia excisional. A: Incisão da pele na região tibial esquerda, porção distal com acesso cirúrgico medial. B: Exposição nodular com auxílio de pinça Cushing com dente. C: Remoção do nódulo, o qual estava levemente fixado na camada periosteal da tíbia. D: Demonstração da neoformação óssea.



Fonte: Eduardo Marsola, Ribeirão Preto, 2021.

A amostra tecidual foi enviada posteriormente para nova análise histopatológica, a qual teve o resultado liberado no dia 26 de março. Macroscopicamente, o nódulo era firme e possuía coloração castanho-esbranquiçada medindo 1,5 x 1,0 x 0,7 cm, com superfície interna esbranquiçada, calcificada e irregular. Na avaliação microscópica, havia proliferação de células alongadas e ovaladas, com moderado pleomorfismo nuclear, núcleo amplo, nucléolo central evidente e citoplasma pálido com presença de numerosas figuras de mitose (17 figuras em 10 campos/40x) e focos de produção osteóide imatura. O diagnóstico histopatológico foi conclusivo de OSA fibroblástico.

Com base nisso, no dia 31 de março, o paciente veio para consulta oncológica. Após a cirurgia, animal estava bem e sem claudicação (Figura 6). Foram discutidas opções terapêuticas, sendo elas: terapia com amputação do membro pélvico esquerdo associado à quimioterapia sistêmica com carboplatina ($230\text{mg}/\text{m}^2$) ou apenas quimioterapia sistêmica com carboplatina ($230\text{mg}/\text{m}^2$), quatro aplicações com intervalo de 21 dias entre elas, sem intervenção cirúrgica. Como o animal estava clinicamente bem, sem manifestar claudicação, os tutores optaram apenas pelo tratamento sistêmico.

Figura 6 - Fotografia da vista medial do membro posterior esquerdo após a remoção dos pontos da biópsia excisional.



Fonte: Arquivo próprio, 2021.

No dia 7 de abril foi feita a primeira aplicação intravenosa de carboplatina, na dose de 230 mg/m^2 (9,4 ml). Os tutores do animal sugeriram aplicações seriadas de *Viscum album* (VA), após pesquisarem informações dos benefícios anticancerígenos do extrato da planta. Devido a isso, foi instituído o protocolo com viscum D2 (concentração) durante 8 semanas nas segundas, quartas e sextas-feiras e após esse período mais 8 semanas de tratamento com viscum D3 + D6 nas segundas-feiras, D9 + D12 nas quartas-feiras e D3 + D30 nas sextas-feiras.

Atualmente, o paciente segue as sessões de quimioterapia intravenosa a cada 21 dias com carboplatina. Até o momento, duas sessões já foram feitas, devendo contabilizar ao final, quatro sessões. Além disso, foram realizadas 5 semanas da aplicação de viscum D2.

4 DISCUSSÃO

A principal apresentação do OSA é a central, ou seja, surgem do compartimento medular estendendo-se para cortical e periósteo, havendo ainda as apresentações extra-esquelética e superficial. Na infrequente conformação superficial, a origem neoplásica ocorre a partir da camada fibrosa ou osteogênica do periósteo, sendo subcategorizada em OSA

periosteal ou parosteal (GOLD; OLIVEIRA; POOL, 2018). A partir disso, quando avaliadas as radiografias do membro pélvico esquerdo da paciente em questão, observou-se que as alterações radiográficas acometiam brandamente a cortical, estando basicamente associadas ao perióstio, existindo a partir dele área óssea proliferativa. Com base nisso, as suspeitas diagnósticas estiveram voltadas para OSA superficial e osteoma, onde o último foi excluído adiante pela avaliação histopatológica.

Na avaliação histológica do fragmento completo, a neoformação era formada por células alongadas e ovaladas com moderado pleomorfismo nuclear, núcleo amplo, nucléolo central evidente e citoplasma pálido, sendo observadas 17 figuras de mitose em 10 campos de 40x. Em meio à massa, foram observados ainda focos de produção osteóide imatura. Segundo Thompson *et al.*(2017), a avaliação histológica dos OSA parosteais em animais ainda não é bem estabelecida e nem todos os casos relatados encaixam-se na classificação, devido à ampla variedade de padrões histológicos. Para Vexenat (2016) o subtipo parosteal é bem diferenciado, podendo apresentar tecidos malignos ósseos, cartilaginosos ou fibrosos em meio à tumoração, o que pode propiciar adversidades no diagnóstico.

Histologicamente, OSA fibroblástico tem predomínio de células tumorais fusiformes e áreas com quantidade variável de matriz osteóide envolvendo aglomerados de células tumorais. Como descrito acima, a apresentação parosteal pode apresentar tecidos fibrosos, cartilaginosos e ósseos malignos numa mesma amostra (VEXENAT, 2016). Devido a isso, para um correto diagnóstico histopatológico, seria necessário unir todos os aspectos clínicos do paciente (raça, porte, idade, sexo) e dos achados nos exames complementares. Em alguns casos, as requisições da avaliação de amostras teciduais chegam incompletas para o patologista, dificultando a construção do quebra cabeça diagnóstico. Essa situação pode explicar a divergência de diagnósticos do presente relato, tendo em vista que o patologista não avaliou todas as camadas ósseas (medular, cortical e perióstio) e não teve acesso ao exame radiográfico. Outra hipótese é que a amostra pode não ter se encaixado na classificação para OSA parosteais, já que ela ainda não é bem definida e estabelecida.

O OSA periosteal possui comportamento biológico agressivo, muito semelhante à apresentação central, ocasionando na maioria das vezes lise da camada cortical e invasão da cavidade medular. Tratando-se do subtipo parosteal, a evolução do quadro é lenta, formando massas firmes, com base séssil ou pedunculada, camada cortical óssea geralmente intacta e crescimento neoplásico externo a ela (GOLD; OLIVEIRA; POOL, 2018).

No presente relato, a progressão neoplásica foi de mais ou menos 3 meses, o que não é considerada evolução rápida. Além disso, o nódulo era firme e sésil, frouxamente sustentado pela camada cortical, o que possibilitou sua remoção na realização da biópsia. Reunindo estas informações o subtipo parosteal tem maiores semelhanças com a descrição do caso, quando comparado a forma periosteal.

A incidência do OSA parosteal na veterinária ainda é desconhecida, pois poucos relatos foram descritos até momento. Na medicina humana, a neoplasia corresponde a 5% dos osteossarcomas, relacionados principalmente a pacientes idosos (THOMPSON; DITTMER, 2017). Segundo Thompson *et al.* (2017), a idade média dos cães acometidos pela neoplasia é de 7 anos. Outro dado importante é que o maior percentual são de raças grandes a gigantes, sendo que machos foram duas vezes mais acometidos que as fêmeas (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Com relação às informações descritas acima, a paciente tem 8 anos de idade (dentro da média), porém o padrão racial e sexo confrontam os dados literários, visto que o animal é de pequeno porte e fêmea. Na medicina humana, o OSA parosteal é encontrado com frequência na porção distal do fêmur e proximal e distal da tíbia, todavia Gold *et al.*, (2018) descreve que em animais o crânio tem predomínio dos casos. Contrapondo essa informação, para Thompson *et al.* (2017), não há regiões predispostas ao desenvolvimento desse neoplasma. Devido ao baixo número de relatos e bibliografias contraditórias, não é possível concluir a predileção de sítios anatômicos para a ocorrência da neoplasia.

O curso clínico dos pacientes diagnosticados com OSA parosteal é superior quando comparado as neofomações ósseas centrais. Inicialmente, a evolução da lesão é lenta, podendo ainda não ser dolorosa, o que permite que o animal tenha uma deambulação normal (THOMPSON; DITTMER, 2017). No relato de caso, a paciente teve apenas um episódio de claudicação, a qual foi responsiva a analgesia, não havendo mais recorrência mesmo após o procedimento cirúrgico. Thompson *et al.* (2017) ainda cita que, com a evolução do quadro, deformidades do membro, compressão de estruturas adjacentes e claudicação podem ser observadas. Recidivas locais sem amputação são comuns, porém em humanos a sobrevida média em 90% dos pacientes pode chegar até 5 anos (THOMPSON; DITTMER, 2017). Até o momento, não houve recidiva local no caso descrito.

A palpação, o nódulo pode apresentar superfície lisa ou ser multinodular, com consistência firme a endurecida. Com a evolução do quadro clínico, a neoplasia pode alcançar maior agressividade estendendo-se para camada cortical e cavidade medular. Metástases

pulmonares são incomuns, geralmente presentes em OSA parosteais mais agressivos, porém o prognóstico do OSA parosteal é muito melhor do que a apresentação central (THOMPSON; DITTMER, 2017). Com relação a isso, até o instante não houve alteração macroscópica no local da neoformação e metástases pulmonares não foram detectadas no exame radiográfico.

Para Ehrhart *et al.* (2013) e Thompson *et al.* (2017), o controle da OSA parosteal é feito através da amputação ou ressecção cirúrgica da porção acometida. Entretanto, no presente relato os tutores da paciente não permitiram a amputação do membro pélvico esquerdo. Com intuito de potencializar o tratamento, aumentando a sobrevida e retardando o surgimento de metástases, optou-se pelo emprego da quimioterapia sistêmica com carboplatina. Atualmente a carboplatina e a doxorubicina são os quimioterápicos utilizados em OSA apendicular que proporcionam maior tempo de sobrevida (FACION, 2017). Segundo Daleck *et al.* (2016), o tratamento quimioterápico realizado com este fármaco, deve possuir 4 a 6 ciclos de aplicações a cada 21 dias, na dose de $300\text{mg}/\text{m}^2$. No presente relato optou-se pela carboplatina em comparação com os outros quimioterápicos devido à baixa incidência de efeitos colaterais, principalmente relacionados à função renal.

A planta medicinal *Viscum album* (VA) possui componentes flavonóides, triterpenos, lectinas, polissacarídeos, aminoácidos, viscotoxinas e alcalóides muito pesquisados devido seus benefícios terapêuticos (FIGUEIREDO, 2014). As lectinas I, II, III e viscotoxinas são apontadas como os principais agentes anti-tumorais da planta VA, as quais induziram em estudos *in vitro* ação pró-apoptótica e anti-proliferativa, e estimularam o sistema imunológico *in vivo*. Para Weissenstein *et al.* (2014) o tratamento adjuvante com extratos de visco em pacientes com câncer melhoram a sobrevida do paciente, reduzem efeitos colaterais das terapias convencionais e aumentam a qualidade de vida.

O composto de VA pode ser administrado via subcutânea ou intravenosa, sendo descritos vários protocolos na literatura (CARVALHO, 2015). Atualmente não há nenhum estudo comprovando a eficácia do VA no tratamento de OSA em cães e gatos. Contudo, como os proprietários pesquisaram alternativas terapêuticas naturais de outras neoplasias e sugeriram o uso do extrato de VA, foi atribuído o protocolo de aplicações subcutâneas durante 16 semanas. As orientações sobre as possíveis ações da planta e riscos sobre o uso de tratamentos não comprovados cientificamente, foram expostos aos tutores, os quais ficaram cientes de seus efeitos. Com relação a isso, devido os possíveis benefícios do extrato da planta VA para pacientes oncológicos, esta pode ser uma alternativa de potencializar a terapia convencional contra as células neoplásicas.

5 CONCLUSÃO

As manifestações clínicas e achados dos exames complementares associados à microscopia apontam o diagnóstico de Osteossarcoma Parosteal Canino. A revisão bibliográfica demonstrou que em cães esta neoplasia pode ter um comportamento biológico menos agressivo e melhor prognóstico quando comparado ao OSA central. Novos relatos na literatura podem auxiliar no diagnóstico precoce, incrementando assim, as possibilidades de tratamento de pacientes que possuam esse subtipo incomum de osteossarcoma.

REFERÊNCIAS

- BOSTON, S. E. et al. Evaluation of survival time in dogs with stage III osteosarcoma that under go treatment: 90 cases (1985-2004). **J Am Vet Med Assoc**, v. 228, n. 12, p. 1905–1908, 2006.
- CARVALHO, A. C. **Atividade Anti-neoplásica de *Viscum album* (l) em Tumores Experimentais: Revisão Crítica e Estudo Experimental em Tumor de Ehrlich**. 2015. 72 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, UNIP, São Paulo, 2015.
- DALECK, C. R. *et al.* Tumores ósseos. In: Daleck, A.B.; De Nardi, C.R. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 571-584.
- DALECK, C. R.; FONSECA, C. S.; CANOLA, J. C. Osteossarcoma canino - revisão. **Revista de Educação Continuada CRMV/SP**, v. 5, n. 3, p. 233 - 242, 2002.
- DITTMER, K, E.; PEMBERTON, S. A Holistic Approach to Bone Tumors in Dogs and Cats: radiographic and histologic correlation. **Veterinary Pathology**, p. 030098582199983, 29 mar. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985821999832>.
- EHRHART, N. P.; RYAN, S. D.; FAN, T. M. Tumors of the Skeletal System. In: WITHROW, S. J.; VALL, D.M.; PAGE, R.L. **Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Missouri: Elsevier, 2013. p. 463-503.
- ENNEKING, W. F.; SPANIER, S. S.; GOODMAN, M. A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. **Clin Orthop Relat Res**, p. 106–120, 1980.
- FACION, C. E. **Metástase e sobrevida no tratamento quimioterápico de osteossarcoma apendicular em cães: Revisão Sistemática**. 2017. 32 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba, 2017.
- FIGUEIREDO, R. N. **Uso de *Viscum Album* no Ponto de Acupuntura vg14 como Terapia Adjuvante à Mastectomia Radical em Cadelas com Neoplasias Mamárias**. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Unesp, Araçatuba, 2014.
- GARDINALLI, B. J.; MARTELLI, A. ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DE OSTEOSSARCOMA EM CÃES. **Science And Animal Health**, Campinas, v. 3, n. 1, p. 13-30, jun. 2015.

GOLD, R.; OLIVEIRA, F.; POOL, R. Zygomatic Arch Parosteal Osteosarcoma in Dogs and a Cat. **Veterinary Pathology**, v. 56, n. 2, p. 274-276, 24 set. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985818798110>.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Neoplasias Seleccionadas em Cães e Gatos. In: COUTO, Nelson. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1186-1200.

MORELLO, E; MARTANO, M; BURACCO, P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v. 189, n. 3, p. 268-277, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.08.014>.

OLIVEIRA, F.; SILVEIRA, P. R. OSTEOSSARCOMA EM CÃES (revisão de literatura). **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Jaboticabal, v. 9, n. 11, p. 1-7, jul. 2008.

SILVEIRA, P. R. ESTUDO RETROSPECTIVO DE OSTEOSSARCOMA APENDICULAR EM CÃES. **Ciência Animal Brasileira**, Jaboticabal, v. 9, n. 2, p. 487-495, jun. 2008.

STRAW, R. C.; WITHROW, S. 1.; POWERS, B. E. Management of canine appendicular osteosarcoma. **Vet. Clin. North Amer: Small Animal Practice**, v. 20, n. 4, p. 1141-1161, 1990.

SCHULZ, K. S. Outras Doenças dos Ossos e Articulações. In: FOSSUM, Theresa Welch. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 1395-1405.

SZEWCZYK, M.; LECHOWSKI, R.; ZABIELSKA, K. What do we know now about canine osteosarcoma treatment? – review. **Veterinary Research Communications**, v. 39, n. 1, p. 61-67, 26 nov. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11259-014-9623-0>.

THOMPSON, K. G.; DITTMER, K.E. Tumors of Bone. In: Meuten, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. Ames: Wiley Blackwell, 2017. p. 364-432.

VANEL, M; BLOND, L; VANEL, D. Imaging of primary bone tumors in veterinary medicine: which differences?. **European Journal Of Radiology**, v. 82, n. 12, p. 2129-2139, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.032>

VEXENAT, S. C. O. R. **SENSIBILIDADE DA CITOINCLUSÃO PARA O DIAGNÓSTICO DE OSTEOSSARCOMA EM CÃES**. 2016. 67 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2016.

WEISSENSTEIN, U., KUNZ, M., URECH, K. *et al.* Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. **BMC COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE**, v.14, n. 6. 2014.

WHITE, R. G. *et al.* Bone sarcoma characteristics and Distribution in beagles fed strontium-90. **Radial. Res.**, v. 136, n. 2, p. 178-189, 1993.