

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

MARIANA LAURA DIAS SILVA

**ACHADOS RADIOGRÁFICOS, CITOPATOLÓGICOS E/OU HISTOPATOLÓGICOS
DE TUMORES ÓSSEOS DE CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

UBERLÂNDIA – MG

2022

MARIANA LAURA DIAS SILVA

**ACHADOS RADIOGRÁFICOS, CITOPATOLÓGICOS E/OU HISTOPATOLÓGICOS
DE TUMORES ÓSSEOS DE CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária como requisito parcial à obtenção do grau de Médica Veterinária.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Vanessa Martins Fayad Milken.

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi.

UBERLÂNDIA - MG

2022

MARIANA LAURA DIAS SILVA

**ACHADOS RADIOGRÁFICOS, CITOPATOLÓGICOS E/OU HISTOPATOLÓGICOS
DE TUMORES ÓSSEOS DE CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária como requisito
parcial à obtenção do grau de Médica Veterinária.

Uberlândia, 24 de março de 2022.

Profª. Dra. Vanessa Martins Fayad Milken UFU/MG

Profª. Dra. Carolina Franchi João UFU/MG

Me. Alessandra de Castro Rodrigues UFU/MG

RESUMO

O osteossarcoma é o tumor primário ósseo mais comum em cães, e deve ser diferenciado dos tumores primários ósseos malignos menos comuns; além da osteomielite. O diagnóstico pode ser realizado através do exame radiográfico do osso afetado; no entanto essas afecções ósseas possuem achados muito semelhantes, sendo necessária a realização de um diagnóstico diferencial histopatológico e/ou citopatológico. O objetivo desse estudo foi realizar um levantamento dos achados radiográficos, histopatológicos e citopatológicos das lesões ósseas dos pacientes atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HOVET-UFU). Os cães incluídos eram de raça, sexo, idade e peso aleatórios, e foram atendidos pelo Setor de Patologia Animal HOVET-UFU, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021, diagnosticados por meio de exame histopatológico e/ou citopatológico como processo neoplásico ou inflamatório ósseo. Foram coletados dados epidemiológicos, de localização do tumor ósseo, descrições das lesões na radiografia, histopatologia e/ou citopatologia. Os dados de idade e peso foram expressos como a média \pm S.E.M (erro padrão da média). Para relacionar as variáveis epidemiológicas idade, sexo, raça, peso e localização (osso acometido) e o diagnóstico de osteossarcoma por meio do exame citopatológico e/ou histopatológicos foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher, considerando significativos os resultados de $p < 0,05$. Foram encontrados 36 casos e destes 23 exames radiográficos. O diagnóstico de osteossarcoma foi atribuído a 23 lesões (23/36 – 63,8%), três casos eram lesões inflamatórias (3/36 – 8,3%), dois cães apresentaram osteodistrofia fibrosa (2/36 - 5,5%), um cão osteoma (1/36 - 2,7%), um cão teve fibrossarcoma primário ósseo (1/36 - 2,7%), um caso era de calo ósseo (1/36 - 2,7%) e um caso de osteopetrose (1/36 - 2,7%), e quatro casos tiveram diagnóstico inconclusivo (4/36 – 11,1%). O teste exato de Fisher mostrou que associação entre sexo e osteossarcoma, sendo mais frequente em fêmeas, mas não ocorreram relação entre raça, idade e peso com osteossarcoma. O osteossarcoma representou 92% (23/25) das neoplasias primárias ósseas, sendo o tipo histopatológico mais frequente o fibroblástico (31,25% - 5/16). Foram encontrados 23 exames radiográficos, e destes, 17 eram de tumores ósseos primários e 2 de lesões inflamatórias. Dos tumores, 82,3% (14/17) eram lesões ósseas agressivas. A osteólise foi classificada em 82,3% (14/17) dos exames como permeativa, 35,2% (6/17) das reações periosteais foram espiculadas, 76,4% (13/17) tinham zona de transição indistinta, e 64,7% (11/17) dos tumores eram monostóticos. A reação de periosteio em formato de bomba atômica esteve em 11,7% (2/17) dos casos. O triângulo de Codman foi visualizado em 11,7% dos casos (2/17). Quanto ao padrão, o misto foi o mais comum, com 52,9% (9/17). As informações foram importantes para dizer sobre a coleta adequada de amostras para os exames citopatológico e histopatológico. Ademais, ascendem discussões sobre a importância do estudo das neoplasias primárias ósseas e infecções ósseas, para melhores interpretações de exames diagnósticos.

Palavras-chave: Osteossarcoma. Osteomielite. Tipos histopatológicos. Lesões ósseas.

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common primary bone tumor in dogs, and must be differentiated from less common malignant primary bone tumors; in addition to osteomyelitis. The diagnosis can be made through radiographic examination of the affected bone; however, these bone disorders have very similar findings, requiring a histopathological and/or cytopathological differential diagnosis. The aim of this study was to survey the radiographic, histopathological and cytopathological findings of bone lesions in patients treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia (HOVET-UFU). The dogs included were of random breed, sex, age and weight, and were treated by the Animal Pathology Sector HOVET-UFU, from January 2017 to December 2021, diagnosed through histopathological and/or cytopathological examination as a neoplastic process or inflammatory bone. Epidemiological data, bone tumor location, descriptions of lesions on radiography, histopathology and/or cytopathology were collected. Age and weight data were expressed as the mean \pm S.E.M (standard error of the mean). To relate the epidemiological variables age, sex, race, weight and location (affected bone) and the diagnosis of osteosarcoma through cytopathological and/or histopathological examinations, the chi-square test or Fisher's exact test was used, considering significant the results of $p < 0.05$. 36 cases were found and of these 23 radiographic exams. The diagnosis of osteosarcoma was attributed to 23 lesions (23/36 - 63.8%), three cases were inflammatory lesions (3/36 - 8.3%), two dogs had fibrous osteodystrophy (2/36 - 5.5%), one dog osteoma (1/36 - 2.7%), one dog had primary bone fibrosarcoma (1/36 - 2.7%), one case had bone callus (1/36 - 2.7%) and one case of osteopetrosis (1/36 - 2.7%), and four cases had an inconclusive diagnosis (4/36 - 11.1%). Fisher's exact test showed an association between sex and osteosarcoma, being more frequent in females, but there was no relationship between race, age and weight with osteosarcoma. Osteosarcoma represented 92% (23/25) of primary bone neoplasms, the most frequent histopathological type being fibroblastic (31.25% - 5/16). Twenty-three radiographic exams were found, and of these, 17 were of primary bone tumors and 2 of inflammatory lesions. Of the tumors, 82.3% (14/17) were aggressive bone lesions. Osteolysis was classified in 82.3% (14/17) of the exams as permeative, 35.2% (6/17) of the periosteal reactions were spiculated, 76.4% (13/17) had an indistinct transition zone, and 64.7% (11/17) of the tumors were monostotic. The atomic bomb-shaped periosteum reaction was present in 11.7% (2/17) of the cases. Codman's triangle was visualized in 11.7% of cases (2/17). As for the pattern, mixed was the most common, with 52.9% (9/17). The information was important to say about the adequate collection of samples for the cytopathological and histopathological exams. Furthermore, discussions arise about the importance of studying primary bone neoplasms and bone infections, for better interpretations of diagnostic tests.

Keywords: Osteosarcoma. osteomyelitis. Histopathological types. Bone injuries.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO GERAL	8
2.1 Objetivos específicos	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 Tumores ósseos primários	9
3.1.1. Tipos de tumores ósseos primários	9
3.1.1.1 Osteossarcoma	9
3.1.1.2 Condrossarcoma	15
3.1.1.3 Fibrossarcoma	16
3.1.1.4 Hemangiossarcoma	16
3.2 Osteomielite	17
3.3 Diagnóstico dos tumores primários ósseos e da osteomielite	19
3.3.1 Diagnóstico Radiográfico	20
3.3.2 Diagnóstico Citopatológico	23
3.3.3 Diagnóstico Histopatológico	24
4 MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 Critérios de Inclusão/Exclusão	26
4.2 Dados Epidemiológicos	26
4.3 Estudo histopatológico e citopatológico	26
4.4 Estudo radiográfico	28
4.5 Análise Estatística	28
5 RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

As doenças neoplásicas têm sido cada vez mais estudadas na Medicina Veterinária, devido ao aumento da incidência de casos clínicos em pequenos animais, muitas vezes na forma de emergência médica. A maior incidência do câncer se deve ao envelhecimento dos animais e à crescente exposição aos agentes oncogênicos (DALECK; DE NARDI, 2016).

Elas causam grande debilidade nos animais, tanto pelo próprio foco tumoral quanto pelas síndromes paraneoplásicas (hipercalcemia, hipoglicemia, anemia, entre outras). A visão do prognóstico do câncer em animais mudou bastante com o passar dos anos, pois antigamente a solução mais adotada era a eutanásia (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Atualmente existem métodos terapêuticos mais eficazes além de exames complementares inovadores, e os animais vêm adquirindo maior longevidade de vida, o que faz com que a oncologia veterinária alcance um patamar de grande importância dentro da Medicina Veterinária (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

O tecido ósseo é bastante importante para o organismo, pois desempenha diversas funções, como a sustentação do esqueleto e a produção de células sanguíneas através da medula óssea. Além disso, participa no depósito e liberação de íons importantes para as funções corpóreas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Esse tecido pode desenvolver neoplasias primárias malignas, dentre as quais a mais comum é o osteossarcoma. É necessário então, um diagnóstico definitivo de boa acurácia, para otimizar o tempo de sobrevivência dos animais e melhorar as chances de tratamento (PARACHINI-WINTER et al., 2019).

Os tumores primários ósseos têm grande importância em pequenos animais, pois os afeta em larga escala (WILSON-ROBLES et al., 2019). O cão geralmente apresenta inchaço nos membros ou claudicação, e é diagnosticado por meio de uma anamnese de boa qualidade, em que identifica-se raças predispostas, geralmente as grandes e gigantes, histórico do animal, sintomatologia, e pelo exame físico mais detalhado do sistema locomotor. Adicionado a solicitação de exames complementares, o radiográfico tem um grande papel, e pode nos mostrar imagens de lise do osso cortical e trabecular, reação de periosteio e aumento de volume dos tecidos moles (FOSSUM, 2015).

É importante diferenciar os tumores ósseos primários da osteomielite (SABATTINI et al., 2017), uma infecção de causa bacteriana, fúngica ou protozoária em que ocorre

consequente inflamação do osso e de seu canal medular (GREENE, 2015; FOSSUM, 2015). Os dois processos tem tratamentos e prognósticos completamente diferentes, como o osteossarcoma, que envolve a cirurgia para retirada do tumor primário (amputação) e quimioterapia, e tem pior prognóstico quando diagnosticadas metástases (WILSON-ROBLES et al., 2019). Já o tratamento da osteomielite envolve o desbridamento e o uso de antibióticos, tendo prognóstico baseado em quanto a infecção alterou a arquitetura óssea, e como o tecido está respondendo ao tratamento (GIELING et al., 2019).

Embora a radiografia seja considerada um bom método de diagnóstico, ela não é conclusiva, visto que os achados radiográficos dos tumores ósseos e da osteomielite são semelhantes, sendo necessário então um diagnóstico diferencial bem elucidativo (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). O exame histopatológico e citopatológico são bastante usados nesse propósito na clínica médica de pequenos animais (SABATTINI et al., 2017; TUOHY et al., 2019).

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do trabalho foi realizar um levantamento dos achados radiográficos, histopatológicos e citopatológicos das lesões ósseas dos cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HOVET-UFU) no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021.

2.1 Objetivos específicos

- Conhecer a casuística de pacientes atendidos no setor de patologia animal do HOVET-UFU diagnosticados com lesões ósseas.
- Realizar um levantamento da prevalência das principais neoplasias ósseas que acometem os pacientes atendidos no setor de patologia animal do HOVET-UFU, diagnosticadas pela citologia e/ou histopatologia.
- Realizar um levantamento dos achados radiográficos compatíveis com osteomielite e/ou tumor primário ósseo em pacientes atendidos no setor de patologia animal do HOVET-UFU.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tumores ósseos primários

Os tumores ósseos benignos que acometem os pequenos animais com maior frequência são o osteoma e o osteocondroma, enquanto os malignos são o osteossarcoma, condrossarcoma, hemangiossarcoma e fibrossarcoma. Outros tumores ósseos de frequência rara que podem ter origem óssea primária são o mieloma múltiplo, linfossarcoma e lipossarcoma (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). Os sarcomas de cavidades nasais e seios paranasais são menos comuns do que os carcinomas, e ambos predominam em frente aos tumores benignos (THRALL, 2019; ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

A maioria dos tumores ósseos começa na metáfise óssea e depois se estende para a epífise e a diáfise. Com o aumento do tumor primário ósseo, ele pode envolver as estruturas adjacentes, como a cartilagem epifisária e componentes da articulação; além dos ossos próximos (THRALL, 2019).

É importante fazer a diferenciação do osteossarcoma (OS) dos outros tipos de tumores ósseos primários que possuem uma menor casuística (SABATTINI et al., 2017). Outro diagnóstico diferencial a ser feito é entre as neoplasias ósseas e as infecções ósseas (osteomielite bacteriana e fúngica), metástases ósseas de outros tumores, reação de periósteo ao trauma, cistos ósseos, hipervitaminose A, entre outros (FOSSUM, 2015).

Os tumores ósseos secundários são resultado de metástases, como no caso de tumores de mama e mastocitomas, e devem ser um dos diferenciais para as patologias primárias desse tecido (DALECK; DE NARDI, 2016).

3.1.1. Tipos de tumores ósseos primários

3.1.1.1 Osteossarcoma

O osteossarcoma é um importante tumor primário ósseo que afeta em larga escala os humanos, cães e gatos (DUCKETT et al., 2020; THRALL, 2019; WILSON-ROBLES et al., 2019), sendo raro em outras espécies domésticas (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

É um tumor de origem mesenquimal altamente agressivo, de tecido conjuntivo originado da mesoderme cujas células-mãe são os osteoblastos; e que corresponde a 80%-85% dos casos de cães com câncer ósseo (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015; KLEINER et al., 2003; PORADOWSKI et al., 2019).

O osteossarcoma pode ser classificado quanto à composição, tipo celular, aparência radiográfica e localização. A sua composição pode ser simples, composta ou pleomórfica. Já o tipo celular tem as subdivisões em osteoblásticos, condroblásticos, fibroblásticos, telangiectásicos, rico em células gigantes e indiferenciados (THOMPSON; DITTMER, 2017); enquanto a aparência radiográfica pode ser lítica, esclerótica ou mista. A localização pode ser em esqueleto axial, apendicular ou extra-esquelético (SCHOTT et al., 2017). No osso, podem ser centrais, justacorticais (parosteais) ou periosteais (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

Os locais preferenciais do osteossarcoma em esqueleto axial são na cabeça e pescoço (DICKERSON et al., 2000), podendo afetar em pouquíssimos casos os seios nasais e a cavidade nasal (DE TOLEDO et al., 2018). Raramente é encontrado nos ossos chatos como a mandíbula e maxila (PORADOWSKI et al., 2019), no entanto as massas neoplásicas orais são mais comuns nos animais velhos e de raça pura (GHIRELLI et al., 2013).

Em relação ao OS apendicular, a metáfise dos ossos longos é o local mais afetado, localizando-se principalmente na extremidade proximal do úmero e a distal do rádio (CULP et al., 2015; DALECK; DE NARDI, 2016; MORELLO et al., 2010; TUOHY et al., 2019; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013), além da extremidade proximal da tíbia e distal do fêmur. Sendo assim, comumente se diz “perto do joelho e longe do cotovelo” (DALECK; DE NARDI, 2016; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). A localização do tumor tende a ser mais frequente em determinados locais segundo a raça do cão: em Dinamarqueses acomete mais a região distal do rádio, enquanto nos Rottweilers e Greyhounds atinge a porção proximal do fêmur (NELSON; COUTO, 2015).

Os membros torácicos são duas vezes mais atingidos do que os pélvicos. Os machos são mais afetados pelo OS apendicular do que as fêmeas, também tem maior incidência em animais castrados (MORELLO et al., 2010; TUOHY et al., 2019; WILSON-ROBLES et al., 2019). Esse dado diverge entre algumas pesquisas, que apontam que as fêmeas são afetadas

em maiores proporções (TUOHY et al., 2019). A média de peso dos animais com OS apendicular é de 38 quilos, enquanto a média de idade é de 8,2 anos (CULP et al., 2015; TUOHY et al., 2019), ou seja, afeta mais os cães adultos e que apresentam a placa epifisária fechada (DIESSNER et al., 2019).

Os cães de raças grandes e gigantes são mais afetados do que os de raças pequenas; acometendo mais o esqueleto apendicular (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015; WILSON-ROBLES et al., 2019).

As raças de cães mais acometidas são Pastor-Alemão, São-Bernardo, Setter Irlandês, Great Dane (Dogue Alemão), Bernese Mountain Dog (Boiadeiro de Berna), Boxer, Golden Retriever, Rottweiler, Afghan Hound (Galgo Afegão), Doberman Pinscher, Mastiff-Terrier, Scottish Deerhounds (Deerhound), Wolfhound Irlandês (Lébrél irlandês), Weimaraner, Greyhound (Galgo inglês) e os Mestiços (DALECK; DE NARDI, 2016; DICKERSON et al., 2000; PORADOWSKI et al., 2019; TUOHY et al., 2019). Alguns trabalhos sugerem que os cães mais afetados são da raça Mestiça (SRD: Sem Raça Definida), seguido da raça Labrador (CULP et al., 2015).

As raças grandes e gigantes têm ossos mais longos, e essa pode ser a provável explicação para serem as mais afetadas (PORADOWSKI et al., 2019). Ademais, uma das hipóteses que explica a menor incidência do OS em cães de menor porte é a de que esses animais têm fechamento precoce da linha epifisária dos ossos comparado aos animais de grande porte (WITHROW et al., 1991).

Diferentemente, em humanos afetam principalmente a faixa etária adolescente e as crianças, tendo como alguns fatores predisponentes o crescimento ósseo em grande escala na puberdade, síndromes por mutações gênicas, intoxicações com metais pesados e radiação por um tempo prolongado. Já foi relatado que pode haver o desenvolvimento da neoplasia quando algumas proteínas supressoras de tumores são inativadas (como a p53) ou quando as vias intracelulares sinalizadoras não funcionam bem (MORELLO et al., 2010). Outro fator predisponente observado é a osteomielite crônica, que pode levar ao desenvolvimento dessa neoplasia óssea primária (ZACHARY; MCGAVIN, 2012). Os cães servem de modelo de estudo dessa doença para os humanos (DUCKETT et al., 2020), pois o comportamento biológico e as características moleculares dos tumores são parecidas, mas na espécie canina o desenvolvimento de metástases e do tumor ocorre mais cedo (MORELLO et al., 2010; WITHROW et al., 1991).

Na espécie humana foram identificadas alterações nos genes Rb e p53 nos indivíduos com osteossarcoma, responsáveis pela supressão tumoral. Desse modo, estão surgindo novas pesquisas que avaliam se existe essa supressão nos animais também, e caso seja identificada alterações nesses genes, a neoplasia pode ter caráter hereditário. Somado a isso, foi descoberto que ocorre a mutação do gene PTEN nos cães acometidos por esse tipo tumoral, o que influencia na sua patogenia. Outra importante descoberta foi a de que os cães com osteossarcoma têm uma mutação no proto oncogene MET, que é responsável pelas características de malignidade tumoral, como a invasão e poder metastático (DALECK; DE NARDI, 2016).

Os fatores ambientais que aumentam a predisposição aos tumores são a radiação, agentes químicos e biológicos. Existem alguns relatos de cães com osteossarcoma que foram expostos ao estrôncio 90, um metal radioativo que é subproduto de explosões nucleares (DALECK; DE NARDI, 2016).

Uma das suas consequências ao animal é o enfraquecimento ósseo, que leva a fraturas patológicas e dor acentuada (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015; DALECK et al., 2016). Quando se localiza na região de cavidade nasal pode provocar secreções nasais, obstruções, úlceras e alterações morfológicas das estruturas anatômicas (DE TOLEDO et al., 2018). Pode inclusive levar o animal afetado a morte por infiltração tumoral local ou por metástases (NELSON; COUTO, 2015).

Um diferencial entre os tumores malignos ósseos e os benignos, é que na maioria das vezes os benignos não trazem dor, mas podem comprimir as regiões adjacentes, causando compressão medular, nervosa, vascular ou tendinosa (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). As neoplasias ósseas primárias malignas quando localizadas em ossos do crânio e nas vértebras também trazem sinais clínicos devido à compressão das estruturas, mas somado a isso elas podem provocar a invasão direta dos tecidos adjacentes (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

Os tumores malignos fazem metástases e invadem os tecidos locais, possuem alto poder de replicação mesmo sem estímulos externos, e não respondem aos inibidores de crescimento ambientais, ocorrendo a perda de função diferenciada e da morfologia das células (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

A metástase é um evento terminal desse câncer, pois diminui bastante o tempo de sobrevivência do paciente, podendo ser diagnosticadas nos animais a partir do seu histórico, relatado pelo tutor durante a anamnese, e com o auxílio do exame radiográfico (CULP et al.,

2015; PARACHINI-WINTER et al., 2019; WILSON-ROBLES et al., 2019). Ocorre principalmente em pulmões, fígado, pele, ossos, dentre outros (PORADOWSKI et al., 2019). A maior parte dos cães no momento do diagnóstico de osteossarcoma (90% dos casos) já possuem metástases pulmonares; que são potencialmente fatais (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Um possível fator que influencia o aparecimento de metástases é a remoção do tumor primário, que pode causar a proliferação das células tumorais (DICKERSON et al., 2000). A localização do tumor também interfere, pois os animais que têm OS em mandíbula ou cavidade nasal desenvolvem menos metástases do que aqueles que apresentam a doença no esqueleto apendicular (DICKERSON et al., 2000; DE TOLEDO et al., 2018).

Os casos de osteossarcoma em tronco são mais metastáticos do que nos membros. Não existe uma diferença entre os machos e as fêmeas quanto à metástase, nem em relação ao peso e idade dos animais. Outra correlação encontrada para o aparecimento das metástases é o início precoce de vascularização do tecido ósseo (DIESSNER et al., 2019).

As metástases hepáticas são raras em cães e em humanos. Elas podem ser identificadas pela ultrassonografia e confirmadas através de uma biópsia aspirativa com agulha fina e posterior citologia. A ecotextura, ecogenicidade e o aspecto das lesões variam bastante (CESARIO et al., 2016).

Em uma coleta de dados de 20 pacientes acometidos por osteossarcoma apendicular já metastático, os resultados demonstraram que a metástase para região cutânea e subcutânea é um achado imprevisível, dado que 95% dos cães desenvolveram metástase pulmonar e 5% desenvolveram metástase óssea. Os dados na literatura de metástase cutânea e subcutânea são bastante escassos. Desde o diagnóstico até o início das metástases o tempo é variável. A derme é menos afetada do que o subcutâneo (PARACHINI-WINTER et al., 2019).

A radioterapia e alguns recentes tratamentos medicamentosos são uma tentativa de destruir o foco primário e também os metastáticos de células neoplásicas (DUCKETT et al., 2020). Além de atuar na qualidade de vida do paciente, na diminuição da sua dor (CULP et al., 2015; WILSON-ROBLES et al., 2019). No tratamento são usados fármacos como cisplatina, carboplatina e doxorubicina, além dos AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) (CULP et al., 2015; PORADOWSKI et al., 2019). A medida paliativa de amputação do membro afetado pode ser feita quando são encontrados achados radiográficos condizentes com tumor ósseo (SCHOTT et al., 2017).

Alguns estudos discutem se a preservação do membro afetado é uma boa escolha ao invés da amputação, pois existem diversos indícios sobre a possibilidade de complicações pós operatórias nessa primeira, como infecções, a reincidência do tumor após a sua ressecção e a perda parcial de funcionalidade motora do membro. Atualmente, uma gama diferenciada de protocolos de tratamentos que associam ou usam isoladamente uma série de fármacos imunossupressores são utilizados, embora nenhum deles tenha sido identificado como o mais eficaz no tratamento (MORELLO et al., 2010).

Duas enzimas importantes para avaliar o prognóstico do paciente são a fosfatase alcalina (FAL) e a lactato desidrogenase (LDH), sendo que a primeira avalia a atividade osteoblástica e a segunda avalia a atividade osteoclástica. Além disso, os níveis de proteína C reativa (PCR) estão aumentados nos pacientes com esse tumor em estágio mais avançado (MISAGHI et al., 2018). Quando a enzima fosfatase alcalina está elevada, pode indicar que ocorreu metástase do tumor primário (WITHROW, 1991).

Pesquisas mostram que a taxa de sobrevivência de animais com acometimento da doença no esqueleto apendicular é maior naqueles que apresentam o tumor localizado na extremidade distal do rádio, em vista daqueles que tem o tumor na extremidade proximal do úmero (SCHOTT et al., 2017). A localização tumoral também influencia, pois o tempo de sobrevivência é maior nos casos de OS intranasal do que nos casos de OS apendicular, pois este primeiro é mais sensível à radioterapia (DE TOLEDO et al., 2018).

Estudos indicam que o tempo de sobrevida também é influenciado pela raça dos cães, observando-se que a raça Mestiça tem um tempo de sobrevida maior do que os cães de raça pura (SUNG et al., 2019).

A classificação histológica é uma boa ferramenta para dar prognósticos ao paciente (SCHOTT et al., 2017). O número de mitoses das células tumorais tem influência sobre a taxa de metástases, recorrência do tumor e tempo de sobrevida do animal. Sendo assim, o índice mitótico e o grau histológico são ótimos fatores que predizem o prognóstico do animal afetado pelo OS apendicular (DIMOPOULOU et al., 2008). A média de vida dos animais com OS apendicular após o diagnóstico histopatológico de OS, é de 243 dias (em torno de 8 meses), podendo ser aumentada parcialmente pelo tratamento quimioterápico usado. A cirurgia de metastasectomia pulmonar e o método cirúrgico usado na amputação do membro afetado não influencia no aumento do tempo de sobrevida desses animais (CULP et al., 2015).

O osteossarcoma pode ter seu estadiamento clínico para a determinação do prognóstico do animal e da terapêutica. Um método de estadiamento usado nos cães com o osteossarcoma é a presença de metástase em linfonodo regional, que segundo a Curva Kaplan Meier demonstra, quanto maior o número de focos metastáticos nesses locais, menor o tempo de sobrevida (DALECK; DE NARDI, 2016).

3.1.1.2 Condrossarcoma

O condrossarcoma é uma neoplasia maligna produtora de matriz cartilaginosa, mas que não produz osso ou osteoide (ZACHARY; MCGAVIN, 2012). É o segundo tumor ósseo primário mais comum em cães (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013), cerca de 5%, sendo originário do tecido cartilaginoso (ETTINGER et al., 2004). Um fator predisponente ao seu desenvolvimento pode ser a espirocercose, visto que alguns cães desenvolvem condrossarcoma secundariamente à essa parasitose (LINDSAY et al., 2010). Afeta mais os cães de raças grandes do que os de raças pequenas; considerando que as raças predispostas são o Boxer, Pastor-Alemão e Golden Retriever (ETTINGER et al., 2004; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

Alguns estudos sugerem que esse tipo tumoral tem uma maior preferência em se localizar na cavidade nasal dos pequenos animais, porém afeta os ossos chatos e longos (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). Já outros trabalhos afirmaram que o condrossarcoma tem uma maior preferência pela medular dos ossos chatos (LINDSAY et al., 2010; WEISBRODE, 2009). Ademais, quando localizado em esqueleto apendicular, os locais de preferência são os ossos tíbia, fêmur e úmero (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013), mas também pode se instalar em órgãos como fígado, baço, rins, intestinos, entre outros (LINDSAY et al., 2010).

Quando os condrossarcomas estão localizados em cavidade oral podem levar o animal a apresentar dificuldade respiratória, pois possui características comportamentais agressivas e que se expandem para os tecidos ósseos e moles adjacentes (GARCEZ et al., 2009; THOMPSON, 2007). É um tumor primário ósseo menos metastático do que o osteossarcoma, no entanto pode disseminar para os pulmões, rins, fígado, medula espinhal, musculatura, entre outros órgãos (LINDSAY et al., 2010; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

O prognóstico dos animais que são acometidos pelo condrossarcoma é mais favorável do que aqueles portadores de osteossarcoma, porém ainda é reservado (THOMPSON et al., 2002). Os tratamentos podem ser falhos por causa da reincidência das lesões locais (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

3.1.1.3 Fibrossarcoma

O fibrossarcoma é um tipo de tumor ósseo primário em pequenos animais bastante incomum (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013), ocorrendo em menos de 5% dos casos (KLEINER et al., 2003), sendo classificado como uma neoplasia maligna de fibroblastos que não produz matriz óssea e nem conjuntiva, mas tecido colágeno (ZACHARY; MCGAVIN, 2012). Em comparação ao osteossarcoma, é um tumor menos agressivo, pois tem um desenvolvimento mais lento e com uma tardia evolução para metástases (KLEINER et al., 2003).

Sua ocorrência é maior em cães machos do que nas fêmeas (TILLEY et al., 2000). Os locais mais comuns em que se encontram são ossos longos, costelas e vértebras, podendo se localizar na cabeça em mandíbula e maxila (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). Deve-se fazer diagnóstico diferencial do fibrossarcoma central, que acomete a medular óssea, com o osteossarcoma, pois eles apresentam características macroscópicas e microscópicas semelhantes (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

3.1.1.4 Hemangiossarcoma

O Hemangiossarcoma é uma neoplasia de células do endotélio vascular com características malignas (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Como tumor primário ósseo é bastante raro nos ossos de pequenos animais, tendo uma maior predisposição em cães idosos e machos. As raças predispostas são o Pastor-Alemão e o Golden-Retriever (NELSON; COUTO, 2015). Pode ter início na medular óssea e se estender para as outras regiões. São tumores bem agressivos e metastáticos (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013), em

que o tratamento indicado é a excisão do tumor e a quimioterapia (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

3.2 Osteomielite

Osteomielite é uma infecção em que ocorre inflamação do osso e das estruturas que o compõem (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Pode ser provocada por microrganismos como fungos, bactérias e protozoários (SALAS et al., 2015; THRALL, 2019). Essa infecção óssea tem uma maior predisposição em acontecer na metáfise e epífise de ossos jovens dos filhotes, enquanto nos adultos ocorre mais em diáfise (GIELING et al., 2019).

Ela pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica (BELL; SOUKUP, 2015). A aguda tem sinais de desenvolvimento rápido, em comparação com a crônica que tem uma infecção persistente e não se resolve somente com antibioticoterapia. A forma aguda da doença se apresenta como edema de tecidos moles, doença sistêmica e nenhuma alteração radiográfica. Já a crônica tem o desenvolvimento de alterações radiográficas, além da formação de abscesso e desaparecimento dos sintomas sistêmicos e agudos (GIELING et al., 2019). Pacientes com distúrbios vasculares, metabólicos, imunológicos, hepáticos e renais têm uma maior predisposição a desenvolver a forma crônica (BELL; SOUKUP, 2015).

Os ossos são acometidos por essas infecções uma vez que são estruturas anatômicas muito irrigadas e sujeitas a êmbolos, com fluxo sanguíneo lento que permite a multiplicação de microrganismos. Mas essas infecções normalmente ocorrem em animais de raças predispostas, ou que passaram por lesões traumáticas ósseas com comprometimento vascular e diminuição da imunidade. Existem casos em que todos os filhotes de uma mesma ninhada estão com osteomielite, em que, nossa principal suspeita são infecções congênitas ou neonatais (GREENE, 2015).

Ela pode estar envolvida em processos de união prolongada e não união, em que ocorre infecção bacteriana e conseqüente inflamação do osso e de seu canal medular; portanto fraturas ósseas aumentam as chances de se desenvolver esse processo infeccioso. Há relatos também de osteomielite provocada por cirurgias de redução de fraturas ósseas em que ocorrem erros na profilaxia de infecções e conseqüentemente contaminação cirúrgica

(FOSSUM, 2015). Ademais, infecções prolongadas causadas por organismos piógenos são uma causa predisponente para a osteomielite. Durante esse processo, tem uma diminuição da vascularização óssea e assim, as células sofrem necrose e tendem a ter maior susceptibilidade às infecções (GIELING et al., 2019). Outra causa de osteomielite pode ser a otite estendida para a bulha timpânica, ou para a parte petrosa do osso temporal, provocando infecção nos ossos do crânio (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

Na osteomielite bacteriana, as bactérias acessam o local da lesão diretamente, por via hematogênica ou pela instabilidade da fratura (SALAS et al., 2015). A transmissão ocorre por via hematogênica, ou na pele lesada após cirurgias e lesões, onfalite, etc. Quando ocorre por via hematogênica, o animal afetado não apresenta histórico de trauma, podendo ter a formação de abscesso e conseqüentemente levando à claudicação como sinal clínico (GIELING et al., 2019). Essa via de transmissão da disseminada é mais comum nos animais mais jovens do que nos velhos, pois eles ainda apresentam grande vascularização na placa de crescimento óssea (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

Algumas das bactérias que já foram identificadas no processo infeccioso são: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. e *Fusobacterium* spp, entre outras (FOSSUM, 2015; JOHNSON, 1994). Além desses microrganismos, a bactéria gram positiva *Nocardia* spp. pode levar a infecções cutâneas e subcutâneas em cães, que progridem e geram osteomielite associadamente (GREENE, 2015). Pode ter a participação de bactérias produtoras de biofilme, que dificultam a ação dos antibióticos (GIELING et al., 2019).

Quando o agente é bacteriano, pode causar outras conseqüências como a infecção por extensão do processo patológico em cérebro e em medula espinhal, quando localizada em ossos do crânio ou nas vértebras. Se localizada nas vértebras, pode levar ao desenvolvimento de abscessos em medula espinhal (ZACHARY; MCGAVIN, 2012).

Os principais fungos envolvidos em infecções desse tipo em cães e gatos são: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides* spp., fungos do gênero *Aspergillus* spp., fungos do gênero *Candida* spp., fungos do gênero *Actinomyces* spp., fungos oportunistas como *Acremonium* spp., *Schizophyllum commune*, *Pseudallescheria boydii*, entre outros (GREENE, 2015).

Dentre os protozoários conhecidos estão o gênero *Acanthamoeba* spp., que leva a acantamebíase principalmente nas raças caninas dos Pastores-Alemães, Greyhounds (Galgo inglês) e Akitas. Mas assim como nas infecções fúngicas, os animais imunossuprimidos e imunodeprimidos são os mais predispostos, além dos jovens (GREENE, 2015).

Os sinais clínicos dessa doença são de inflamação: dor, calor, edema, vermelhidão, entre outros (GIELING et al., 2019). Pode levar a formação de fistulas, pus, aumento dos linfonodos e febre quando localizada nos ossos mandibulares e maxilares (BELL; SOUKUP, 2015). Ocorre também o desenvolvimento de fraturas patológicas, com possível acometimento de ossos adjacentes por extensão da infecção, realizando sequestro ósseo. O exsudato inflamatório produzido é purulento, cuja composição varia conforme o agente infeccioso (ZACHARY; MCGAVIN, 2012). As complicações descritas da osteomielite nos ossos cranianos e seus processos (como a lâmina cribriforme), são a meningoencefalite, neurite óptica, retinite (como em infecções ósseas por *Cryptococcus* spp.), infecções em orelha média, entre outros (GREENE, 2015).

O tratamento deve ter enfoque no desbridamento e no uso de antibióticos, diferentemente do tratamento do osteossarcoma, sendo que nessa doença a amputação de membros é feita somente quando a osteomielite é restrita à um local. Para dar o prognóstico clínico, devemos avaliar o quanto a infecção alterou a arquitetura óssea, como o tecido está respondendo ao tratamento, entre outros fatores (GIELING et al., 2019).

3.3 Diagnóstico dos tumores primários ósseos e da osteomielite

Os métodos de diagnóstico dos tumores primários ósseos mais utilizados são a radiografia e a biópsia óssea, no entanto a tomografia computadorizada (TC), cintilografia (CT) e a ressonância magnética (RM) vêm ganhando bastante espaço dentre os exames complementares (DAVIS et al., 2002; NELSON; COUTO, 2015; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). Além da realização de exames complementares, os achados devem ser relacionados com o histórico clínico e sinais clínicos do paciente (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

A técnica mais empregada e considerada de maior auxílio no diagnóstico do OS é a tomografia computadorizada (MORELLO et al., 2010). Ela é de grande ajuda no diagnóstico

do tumor em seios e cavidade nasal, pois avalia o grau de comprometimento das estruturas adjacentes presentes no crânio (DE TOLEDO et al., 2018), permitindo avaliação da extensão e vascularização da lesão óssea (GHIRELLI et al., 2013), além de ser mais sensível que o exame radiográfico para identificar áreas de osteólise (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Na técnica de imagem térmica infravermelha médica (MITI), podemos notar a alteração no padrão termográfico quando se tem uma neoplasia óssea apendicular (SUNG et al., 2019).

É importante ressaltar que devemos fazer um diagnóstico diferencial entre os tumores ósseos primários de maior prevalência nos pequenos animais: osteossarcoma, fibrossarcoma e hemangiossarcoma; e com o tumor de células escamosas, que acomete o tecido tegumentar (MALINOWSKI, 2006; THOMPSON et al., 2002).

O diagnóstico da osteomielite é feito de maneira similar ao dos tumores ósseos, por meio da análise da anamnese (histórico e sinais clínicos), complementando com a interpretação de exames radiográficos, biópsias locais, exame ultrassonográfico, resultados de exames laboratoriais, tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia (GIELING et al., 2019).

3.3.1 Diagnóstico Radiográfico

O osteossarcoma deve ser classificado na radiografia quanto à localização, se em epífise proximal ou distal, metáfise proximal ou distal, ou em terço proximal, médio ou distal da diáfise. A reação de periósteo é classificada em irregular, lisa, espiculada ou colunar, e a osteólise em geográfica, ruído de traça ou permeativa. A zona de transição da lesão óssea pode ser distinta ou indistinta e a reação óssea é classificada em agressiva ou não (THRALL, 2019).

A imagem radiográfica dos tumores ósseos é caracterizada pela reação de periósteo, osteólise em cortical óssea e metáfise, proliferação óssea (neoformações) e aumento de volume dos tecidos moles. Além disso, o exame radiográfico de tórax auxilia no prognóstico dos animais, pois detecta a presença de metástases (MISAGHI et al., 2018; MORELLO et al., 2010; NELSON; COUTO, 2015; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

Os posicionamentos radiográficos para pesquisa de metástases no tórax são: ventro-dorsal e latero-lateral direita e esquerda (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013). Na avaliação do aspecto radiográfico das lesões ósseas em crânio, as melhores projeções são intraoral, ventro-dorsal, dorso-ventral e lateral-oblíqua (GHIRELLI et al., 2013).

Outro achado radiográfico dos tumores ósseos, em específico do osteossarcoma é o Triângulo de Codman, que é uma reação de periósteo em formato de triângulo, que embora esteja mais associada aos tumores, também pode estar presente em infecções ou traumas ósseos. As reações de periósteo mais pronunciadas e irregulares estão mais associadas aos tumores primários ósseos do que as infecções ósseas (THRALL, 2019).

As reações ósseas benignas geralmente apresentam um desenvolvimento mais lento, uma margem óssea mais bem definida, enquanto as malignas crescem rapidamente, zona de transição indistinta e longa, e não tem uma margem delimitada (WENADEN; SZYSZKO; SAIFUDDIN, 2005; ROBERT, 2000).

O achado radiográfico de lise cortical periosteal com ausência de lise endosteal, pode ser resultado de uma invasão de neoplasia de tecidos moles no osso. Ademais, a lise endosteal é um achado de reação óssea agressiva (WENADEN; SZYSZKO; SAIFUDDIN, 2005). Quando a lesão progressiva indica malignidade, a que tem regressão indica benignidade. A localização da lesão em diáfise geralmente se dá em processos malignos metastáticos em ossos, enquanto na metáfise ocorre mais em neoplasias ósseas primárias (DITTMER; PEMBERTON, 2021).

A imagem radiográfica do osteossarcoma varia quanto à localização da lesão, em esqueleto axial ou apendicular, geralmente quando acomete o crânio e vértebras, possui uma margem lisa. Adicionado ao fato de ser mais difícil a interpretação das imagens nessa região, em razão da grande quantidade de sobreposição de tecidos (DITTMER; PEMBERTON, 2021). A aparência radiográfica dos tumores que afetam a cavidade nasal é bem invasiva, com perda da estrutura anatômica de concha, osteólise intensa, esclerose, radiopacidade de tecidos moles adjacentes, sendo necessária a avaliação dos seios nasais em toda a sua extensão por diferentes projeções radiográficas, considerando que a imagem varia conforme o tipo histológico e a duração (THRALL, 2019).

É possível sugerir uma diferenciação dos tumores ósseos primários benignos e malignos no exame radiográfico, pois radiograficamente o aspecto dos osteomas é radiopaco e limitado à região afetada. No entanto, esse aspecto é parecido com o aspecto do

osteochondroma, que não apresenta reação de periósteo, nem osteólise e é circunscrito (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

A aparência radiográfica do condrossarcoma é multifocal, com aspecto de “pipoca”, pois apresenta halo radiopaco e centro radioluscente; podendo ter lise e proliferação óssea associadas. Os aspectos radiográficos do fibrossarcoma não são patognomônicos, e somente indicam se tratar de um tumor ósseo (SUNG et al., 2019; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

Os achados radiográficos de osteomielite (em especial a infecção de causa fúngica), são bastante parecidos com os dos tumores ósseos, sendo então necessários exames complementares (SABATTINI et al., 2017; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013), apesar que o osteossarcoma raramente é poliostótico como é visto nos casos de osteomielite (FOSSUM, 2015). Na osteomielite pode haver osteopenia, reação de periósteo, presença do triângulo de Codman, formação de osteófitos periarticulares e esclerose periférica (BELL; SOUKUP, 2015; GIELING et al., 2019; SALAS et al., 2015; ZACHARY; MCGAVIN, 2012). Mas, somente após 2 semanas ou mais de processo infeccioso é que se tem achados radiográficos de reação de periósteo e osteólise medular óssea (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Avaliamos a gravidade da osteomielite pela aparência do periósteo, destruição da cortical e pela diferenciação óssea (THRALL, 2019).

As imagens são muito usadas no pré operatório das cirurgias de ressecção e de recuperação de membros. Nos humanos, os protocolos de atendimento em suspeitas de lesão óssea exigem pelo menos dois posicionamentos radiográficos que incluem o osso afetado e a superfície articular mais próxima; além de uma radiografia do tórax, em busca de metástases (MISAGHI et al., 2018).

As metástases dos tumores ósseos podem ser vistas na imagem radiográfica como nódulos radiopacos presentes em órgãos como pulmões, fígado, linfonodos, baço, adrenais, entre outros. Mesmo que as radiografias de tórax não nos dêem sugestão de metástase hepática, ela ainda assim pode estar presente (CESARIO et al., 2016). O médico veterinário deve se atentar a fazer um acompanhamento radiográfico do paciente, em busca de metástases e progressões dos tumores ósseos (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

O estadiamento do câncer pode ser feito pela ultrassonografia abdominal. As metástases hepáticas do OS podem ser analisadas por esse exame e confirmadas através de uma biópsia aspirativa com agulha fina e posterior citologia. Os achados ultrassonográficos

podem incluir um fígado com parênquima alterado e nódulos hiperecoicos, que criam sombras ecoicas. No entanto, o aspecto das lesões varia bastante a ecotextura e ecogenicidade (CESARIO et al., 2016).

O prognóstico dos animais com tumores ósseos pode ser dado ao avaliar os achados radiográficos de osteólise e reação de periósteo, histórico clínico e evolução (SABATTINI et al., 2017). Além disso, pode ser dado pela avaliação da extensão do tumor e os tecidos afetados (GHIRELLI et al., 2013).

3.3.2 Diagnóstico Citopatológico

O exame citológico é menos invasivo do que o exame histopatológico, podendo ser realizado em diversos pontos da lesão óssea. Apesar de não ser o melhor exame complementar, ele é bastante indicado, pois tem alta acurácia para classificar o tumor ósseo em benigno ou maligno (SABATTINI et al., 2017).

As principais células que compõem o tecido ósseo são os osteoblastos, sintetizadores e mineralizadores da matriz óssea; os osteoclastos, que se dilatam quando tem reabsorção óssea; e os osteócitos, que mantêm e reabsorvem a matriz óssea. A matriz óssea é composta por íons (fósforo e cálcio principalmente) que representam a sua porção inorgânica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). As células mesenquimais na citologia possuem um citoplasma de aspecto estrelado, delgado, que se projeta ao núcleo, muito embora os tumores ósseos primários (como osteossarcoma e condrossarcoma) possam ter células de formato redondo. Essas células não esfoliam bem, tendem a se manter isoladas, mas nos tumores ósseos as células neoplásicas estão agrupadas em volta da sua matriz celular (DALECK; DE NARDI, 2016). As células cancerosas apresentam alto pleomorfismo, podendo ser grandes ou pequenas e formarem células gigantes tumorais, possuem alto número de mitoses, que na grande maioria são aberrantes e por fim crescem separadamente umas das outras e de maneira desorganizada (KUMAR et al., 2010).

Mesmo após ter feito um exame citológico, é necessário fazer uma biópsia e um exame histopatológico para examinar a arquitetura tecidual e a natureza das lesões, pois a citologia apesar de ser um exame pouco invasivo, não nos diz muito sobre as características dos tecidos e do grau de invasão tumoral (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Podemos diferenciar a osteomielite dos tumores ósseos na citologia, visto que nos processos inflamatórios tem uma grande presença de células inflamatórias, enquanto no processo neoplásico tem células atípicas e proliferativas, podendo ou não ter células inflamatórias (DALECK; DE NARDI, 2016).

3.3.3 Diagnóstico Histopatológico

A coleta de amostras para o exame histopatológico pode ser feita pela biópsia incisional ou excisional, desde que os fragmentos coletados sejam de qualidade (coletados de múltiplos pontos) e em quantidade adequada para o diagnóstico correto pelo patologista. A coloração histoquímica Tricrômico de Masson é usada no diagnóstico de tumores osteoblásticos (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Algumas técnicas usam anticorpos antiosteocalcina (OC) e antiosteonectina (ON) na coloração histoquímica, permitindo o diagnóstico de osteossarcoma (DABBS, 2002).

A biópsia dos tumores em geral deve ser coletada das bordas da lesão, pois no centro tem somente necrose, sem a presença de células viáveis. Mas no caso dos tumores ósseos existem regras à parte, pois devemos coletar justamente do centro da lesão, pois na periferia tem somente osso reativo. Os fragmentos coletados na biópsia podem não ser uma amostra representativa e não diagnóstica. A biópsia excisional pode ser o tratamento do tumor e o diagnóstico, porém deve-se tomar bastante cuidado com as margens de retirada para não permitir que o tumor se dissemine mais internamente (LITTLE, 2016). A biópsia óssea guiada pode ser de três formas: guiada por ultrassonografia, por tomografia computadorizada ou por fluoroscopia (VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

Na medicina humana sabe-se que uma biópsia óssea erroneamente planejada pode levar a uma amputação desnecessária em 10% dos casos, e assim, entende-se a importância da coleta ser realizada de acordo com a radiografia do osso afetado, por meio de pontos anatômicos, ou usando a ultrassonografia, ressonância magnética, ou outros artifícios. Para garantia da coleta adequada, pode-se realizar uma radiografia após o procedimento. Quando as amostras são do membro inteiro, deve-se realizar o processamento o mais rápido possível, evitando congelá-lo, visto que essa prática dificulta a fixação do formol (DITTMER; PEMBERTON, 2021).

O exame histopatológico é considerado o melhor para fazer um diagnóstico diferencial dos tipos de tumores ósseos, pois permite avaliar a arquitetura tecidual e classificar o tipo tumoral quanto à origem celular e se é benigno ou maligno (SABATTINI et al., 2017; TUOHY et al., 2019).

Deve-se avaliar a malignidade dos tumores ósseos pelas características como organização das células, grau de invasão, de celularidade e de índice mitótico, e presença de infiltrado inflamatório e necrose. (FOSSUM, 2015; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Existem alguns subtipos histológicos de OS, como o condroblástico, osteoblástico, fibroblástico e telangiectásico, onde a matriz predominante em cada subtipo varia muito, sendo osteóide, fibroblástica, condróide ou sanguínea, respectivamente. No condrossarcoma as células neoplásicas produzem matriz cartilaginosa, mas não produzem matriz osteóide diretamente (DOIGE, 1990).

No osteossarcoma pode haver a produção de estroma conjuntivo, osso ou osteóide, e as suas matrizes por células anaplásicas (ETTINGER et al., 2004; MAULDIN, 1988; POWERS et al., 1988; ZACHARY; MCGAVIN, 2012). A matriz tumoral pode contar com diferentes tipos celulares, podendo ser constituídas por cartilagem, colágeno e osteóide. O potencial osteogênico e a malignidade são maiores nos tumores com matriz osteóide (DE TOLEDO et al., 2018).

As alterações histopatológicas compatíveis com osteomielite são necrose óssea, fibrose, presença de uma grande quantidade de fibrina, reabsorção óssea, infiltrado supurado (com neutrófilos degenerados e segmentados) e a ruptura de trabéculas ósseas (BELL; SOUKUP, 2015; SALAS et al., 2015).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo não empregou o uso direto de animais vivos nas pesquisas científicas, e portanto não precisou ser avaliado pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (CEUA), segundo a Legislação Federal vigente.

4.1 Critérios de Inclusão/Exclusão

Foram incluídos neste estudo cães de raça, sexo, idade e peso aleatórios, diagnosticados por meio de exame histopatológico e/ou citopatológico com processo neoplásico ou inflamatório ósseo, atendidos pelo Setor de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HOVET-UFU), no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021.

Foram excluídos deste estudo os animais que apresentaram diagnóstico de afecções musculares e articulares, assim como fraturas, luxações e subluxações, osteopatia hipertrófica, panosteíte e osteopatia craniomandibular.

4.2 Dados Epidemiológicos

Dados epidemiológicos (espécie, raça, sexo, idade e peso) e localização do tumor foram coletados das fichas clínicas e tabulados. Para isso, os cães foram classificados segundo a idade em jovens (< 1 ano), adultos (1 a 7 anos) e idosos (> 7 anos) (GARCIA et al., 2019). No grupo de cães com raça definida, as raças incluídas foram aquelas homologadas pela Fédération Cynologique Internationale (FCI, 2021) e/ou pelo American Kennel Club (AKC, 2021). As raças não reconhecidas por nenhuma dessas associações (FCI e AKC), mas que fazem parte do Grupo 11 (“raças não reconhecidas pela FCI”) da Confederação Brasileira de Cinofilia (CBKC, 2021) também foram contempladas. Os cães sem raça definida também foram incluídos no estudo.

Considerando que o tamanho do corpo pode influenciar a ocorrência de tumores ósseos e para lidar com a ampla variação de tamanhos corporais dentre as raças caninas, cinco categorias de peso foram estabelecidas, sendo classificadas como: pequeno porte <10 kg, médio porte 10–19 kg, porte padrão 20–29 kg, grande porte 30–39 kg e porte gigante \geq 40 kg (HART et al., 2020).

4.3 Estudo histopatológico e citopatológico

Foi realizado estudo retrospectivo dos diagnósticos de lesões ósseas emitidos pelo Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HOVET-UFU).

No estudo citopatológico e histopatológico foram selecionados os pacientes cujo diagnóstico era de neoplasia ou processo inflamatório, atribuídos a amostras obtidas durante necropsia ou por biópsia excisional ou incisional das lesões ósseas. A leitura das lâminas e determinação do diagnóstico foram realizadas por dois patologistas em estudo duplo cego e, no caso de discordância no diagnóstico, um terceiro patologista era consultado.

As alterações proliferativas ósseas (displasias e neoplasias primárias) foram diagnosticadas histologicamente segundo Thompson e Dittmer (2017), assim como os osteossarcomas foram classificados histologicamente em: osteoblásticos, condroblásticos, fibroblásticos, telangiectásicos, rico em células gigantes e indiferenciados. A classificação em uma das seis categorias foi determinada pelo padrão predominante nas seções do tumor, mas se nenhum padrão foi dominante, o tumor foi classificado como osteossarcoma do tipo combinado. Somente foram incluídos no estudo os casos cuja quantidade de tecido tumoral foi considerada suficiente e com boa representatividade do tumor.

Os processos inflamatórios foram diagnosticados a partir da identificação de necrose óssea, fibrose, presença de fibrina, reabsorção óssea, infiltrado supurado (com neutrófilos degenerados e segmentados) e ruptura de trabéculas ósseas (BELL; SOUKUP, 2015; SALAS et al., 2015). Em dois casos foi necessário a confecção de novas lâminas a partir dos blocos já feitos no setor de patologia animal.

O número de lâminas avaliadas por cada caso foi variável. Foram avaliadas: celularidade, relação núcleo/citoplasma, variações do tamanho nuclear, padrão de distribuição da cromatina, número de nucléolos e morfologia nucleolar, mitoses atípicas, coesão e padrão de organização espacial entre as células. A partir destas informações, as amostras foram diagnosticadas como lesões neoplásicas ou não neoplásicas. As lesões neoplásicas foram diagnosticadas de acordo com Thompson e Dittmer (2017) e as não neoplásicas de acordo com Cowell et al (2009) e Peleteiro et al (2011).

4.4 Estudo radiográfico

O estudo radiográfico foi realizado no banco de imagens do Setor de Radiologia Veterinária, do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, a partir das imagens radiográficas do esqueleto de animais com suspeita de lesões ósseas, de acordo com o exame histopatológico e citopatológico.

As radiografias do esqueleto foram examinadas por dois avaliadores e os sinais radiográficos foram listados e tabulados. Os achados radiográficos foram padronizados conforme descrito por Thrall (2019).

A localização das lesões ósseas do esqueleto apendicular foram em epífise proximal ou distal, metáfise proximal ou distal, ou em terço proximal, médio ou distal da diáfise. Também foi observada se a reação de periósteo era irregular, lisa, espiculada ou colunar, e se havia presença de reação de periósteo em formato de bomba atômica. A osteólise foi classificada como geográfica, ruído de traça ou permeativa, e quando presente, o Triângulo de Codman foi descrito. Além disso, a zona de transição da lesão óssea foi denotada como sendo distinta ou indistinta e por fim a reação óssea classificada em agressiva ou não (THRALL, 2019).

4.5 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do software comercial IBM SPSS Statistics v. 19. Os dados de idade e peso foram expressos como a média \pm S.E.M (erro padrão da média). Para relacionar as variáveis epidemiológicas idade, sexo, raça, peso e localização (osso acometido) e o diagnóstico de osteossarcoma por meio do exame citopatológico e/ou histopatológicos foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. Foram considerados significativos os resultados de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 7539 prontuários anatomopatológicos, no período 2017 a 2021 e, destes, 135 registraram lesões do sistema locomotor em cães, o que representou prevalência de 1,8%. Destas 135 lesões, 69 eram lesões ósseas, 50 musculares e 18 articulares. Dentre as 69 lesões ósseas, utilizando os critérios de exclusão foram selecionados 36 casos com diagnóstico atribuído por meio de exame histopatológico e/ou citopatológico (Tabela 1).

Quanto aos dados epidemiológicos, 26 (72,2%) eram fêmeas e 10 (27,7%) machos. Em relação à idade dos cães, 1 animal era jovem (< 1 ano), 12 adultos (1 a 7 anos) e 20 idosos (> 7 anos). Dado que 3 animais não tinham a idade informada.

A maioria dos cães era sem raça definida (SRD) (18/36 - 50%). No grupo de cães com raça definida, as raças mais afetadas foram Rottweiler (16,6%) e Pit Bull (13,8%). Já com relação ao peso e tamanho corporal dos cães, a maioria dos cães era de porte padrão (20–29 kg), com 33,3% (Tabela 1).

As lesões ósseas foram avaliadas e 25 foram diagnosticadas exclusivamente por exame histológico, quatro por exame citológico e histológico e sete exclusivamente por exame citológico. O diagnóstico de osteossarcoma foi atribuído a 23 lesões (23/36 – 63,8%), três casos eram lesões inflamatórias (3/36 – 8,3%), dois cães apresentaram osteodistrofia fibrosa (2/36 - 5,5%), um cão osteoma (1/36 - 2,7%), um cão teve fibrossarcoma primário ósseo (1/36 - 2,7%), um caso era de calo ósseo (1/36 - 2,7%) e um caso de osteopetrose (1/36 - 2,7%), e quatro casos tiveram diagnóstico inconclusivo (4/36 – 11,1%).

Na avaliação da correlação entre a ocorrência de osteossarcoma e dados epidemiológicos, o teste exato de Fisher mostrou que havia associação entre sexo e osteossarcoma, sendo mais frequente em fêmeas ($\chi^2_{(4)} = 49,112$; $p < 0,001$). Entretanto, não havia associação entre raça e osteossarcoma ($\chi^2_{(2)} = 2,157$; $p = 0,550$) assim como não há associação entre a idade e osteossarcoma ($\chi^2_{(1)} = 0,008$; $p > 0,05$) e peso de acordo com os grupos ($\chi^2_{(4)} = 2,528$; $p = 0,673$).

O osteossarcoma representou 92% (23/25) das neoplasias primárias ósseas (25 casos). O esqueleto mais afetado nos animais com osteossarcoma foi o apendicular, com uma representação de 73,9% (17/23). O osso mais afetado foi o úmero, com 20% (7/35) do total de ossos acometidos nos animais com OS.

Somente 8,3% (3/36) das lesões foram inflamatórias, com dois casos de osteíte (2/3 - 66,6%) e um de osteomielite (1/3 - 33,3%). A idade média desses cães foi de 7,6 anos, com desvio padrão de 5,5, e os machos foram mais acometidos (2/3 - 66,6%). O porte padrão também foi o mais comum (66,6%), os SRD também foram mais acometidos (66,6%) e o esqueleto apendicular foi o único afetado.

Das outras lesões ósseas (6/36 - 16,6%), destacam-se os dois casos de osteodistrofia fibrosa (2/6 - 33,3%), um de osteoma (1/6 - 16,6%), um de fibrossarcoma primário ósseo (1/6 - 16,6%), um de calo ósseo (1/6 - 16,6%) e outro de osteopetrose (1/6 - 16,6%). A média de idade foi 3,9, com desvio padrão de 4,5, acometendo fêmeas e machos igualmente (3/6 - 50%), e mais os jovens (< 1 ano) (2/6 - 33,3%). O porte padrão obteve 33,3% (2/6), e os SRD também foram os mais afetados, com 66,6% (4/6). O esqueleto mais comum foi o apendicular, com 83,3% (5/6), com localização mais frequente em fêmur e tíbia.

Tabela 1: Distribuição dos animais com osteossarcoma, processos inflamatórios, casos inconclusivos e outros de acordo com a espécie, sexo e idade dos cães.

Variável	Lesão óssea			
	OS (n=23)	Proc. Inflam. (n=3)	Outros (n=6)	Inc. (n=4)
Idade (média±DP)	Me = 8,7 anos DP = 2,7	Me = 7,6 anos DP = 5,5	Me = 3,9 anos DP = 4,5	Me = 9,25 anos DP = 2,98
SEXO (n, %)				
Fêmeas	18 (78,2%)	1 (33,3%)	3 (50%)	4 (100%)
Machos	5 (21,7%)	2 (66,6%)	3 (50%)	0 (0%)
IDADE (n, %)				
Cães jovens (< 1 ano)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	0 (0%)
Cães adultos (1 a 7 anos)	8 (34,7%)	1 (33,3%)	1 (16,6%)	1 (25%)
Cães idosos (> 7 anos)	14 (60,8%)	2 (66,6%)	1 (16,6%)	3 (75%)
Cães com idade não relatada	1 (4,3%)	0 (0%)	2 (33,3%)	0 (0%)
PORTE (n, %)				
Cães de pequeno porte (<10 kg)	2 (8,6%)	0 (0%)	1 (16,6%)	0 (0%)
Cães de médio porte (10–19 kg)	4 (17,3%)	0 (0%)	1 (16,6%)	0 (0%)
Cães de porte padrão (20–29 kg)	5 (21,7%)	2 (66,6%)	2 (33,3%)	3 (75%)
Cães de grande porte (30–39 kg)	4 (17,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cães de porte gigante (≥40 kg)	2 (8,6%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Cães com peso não informado	6 (26%)	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (25%)
RAÇAS (n, %)				
SRD	10 (43,4%)	2 (66,6%)	4 (66,6%)	2 (50%)
Pit Bull	5 (21,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Rottweiler	5 (21,7%)	0 (0%)	1 (16,6%)	0 (0%)
Fila	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Labrador	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
Border Collie	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,6)	0 (0%)
Golden Retriever	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pinscher	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
Shih-tzu	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ESQUELETO (n, %)				
Apendicular	17 (73,9%)	3 (100%)	5 (83,3%)	3 (75%)
Axial	5 (21,7%)	0 (0%)	1 (16,6%)	1 (25%)
Não informado	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Fonte: Elaboração própria.

Continua

Tabela 1: Distribuição dos animais com osteossarcoma, processos inflamatórios, casos inconclusivos e outros de acordo com a espécie, sexo e idade dos cães.

Variável	Lesão óssea			
	OS (n=23)	Proc. Inflam. (n=3)	Outros (n=6)	Inc. (n=4)
OSSO AFETADO				
Úmero	7	1	0	0
Rádio	5	1	1	0
Ulna	5	1	0	0
Escápula	2	1	0	0
Ossos do carpo	1	0	0	0
Metacarpo	0	0	0	0
Falanges	0	0	1	0
Pelve	3	0	1	0
Fêmur	4	0	2	2
Tíbia	1	1	2	2
Fíbula	0	0	0	1
Ossos do tarso	1	0	0	0
Metatarsos	0	0	0	1
Costelas	1	0	0	0
Vértebras	0	0	0	1
Ossos faciais	4	0	1	0
Patela	0	0	1	1
Não indicado	1	0	0	0

Fonte: Elaboração própria.

Conclusão

OS: osteossarcoma.

Proc. Infl.: osteítes e osteomielites.

Outros: Osteodistrofia fibrosa, osteopetrose, osteoma, calo ósseo e fibrossarcoma.

Inc. : inconclusivos.

Com relação aos tipos histopatológicos de osteossarcoma, 14 casos foram diagnosticados por meio de exame histológico e dois casos por exame histológico e citológico. Sete casos foram diagnosticados exclusivamente por exame citológico. Os 16 casos diagnosticados histologicamente foram classificados de acordo com Thompson e Dittmer (2017) (Quadro 1) sendo o tipo fibroblástico o mais frequente (31,25% - 5/16) (Figuras 1-2).

Quadro 1: Frequência dos tipos histopatológicos de osteossarcoma, de acordo com Thompson e Dittmer (2017).

	(n=16)
Osteossarcoma fibroblástico	5
Osteossarcoma telangiectásico	1
Osteossarcoma condroblástico	3
Osteossarcoma osteoblástico não produtivo	2
Osteossarcoma osteoblástico pouco produtivo	2
Osteossarcoma pobremente diferenciado	1
Osteossarcoma do tipo combinado	2

Fonte: Elaboração própria.

Foram encontrados 23 exames radiográficos dos 36 casos de lesões ósseas em cães. Destes, 17 eram de tumores ósseos primários (osteossarcoma, fibrossarcoma e osteoma), 2 de lesões inflamatórias, 2 inconclusivos, um de osteopetrose e um de calo ósseo. Dos casos de tumores primários ósseos, 82,3% (14/17) apresentavam lesões ósseas agressivas e 17,6% (3/17) não agressivas (Quadro 2). Sendo que a osteólise foi classificada em 82,3% (14/17) como permeativas, 11,7% (2/17) geográficas, nenhuma do tipo ruído de traça e 5,8% (1/17) com ausência de osteólise. Quanto à reação periosteal, 5,8% (1/17) era do tipo irregular, 29,4% (5/17) lisas, 35,2% (6/17) espiculadas, 23,5% (4/17) colunares e 5,8% (1/17) tinha ausência. A reação de periosteio em formato de bomba atômica foi vista em 11,7% (2/17) dos casos. A zona de transição da região lesionada era distinta em 23,5% (4/17) dos animais, e indistinta em 76,4% (13/17). O triângulo de Codman foi visualizado em 2 casos - 11,7% (2/17). Quanto ao número de ossos afetados, 6 animais apresentaram lesões polioestóticas

(35,2%) e 11 eram monostóticas (64,7%). Quanto ao padrão, 11,7% (2/17) dos tumores foram classificados em líticos, 35,2% (6/17) em produtivos (escleróticos) e 52,9% (9/17) em mistos.

Os dois casos de lesões inflamatórias apresentaram padrão esclerótico (1/2 - 50%) e misto (1/2 - 50%), com zona indistinta (2/2 - 100%), reação óssea agressiva (2/2 - 100%), osteólise permeativa (2/2 - 100%), reação periosteal espiculada (1/2 - 50%), colunar (1/2 - 50%), 50% monostóticos e 50% poliestóticos.

Quadro 2: Distribuição dos achados radiográficos das lesões ósseas neoplásicas e inflamatórias em cães.

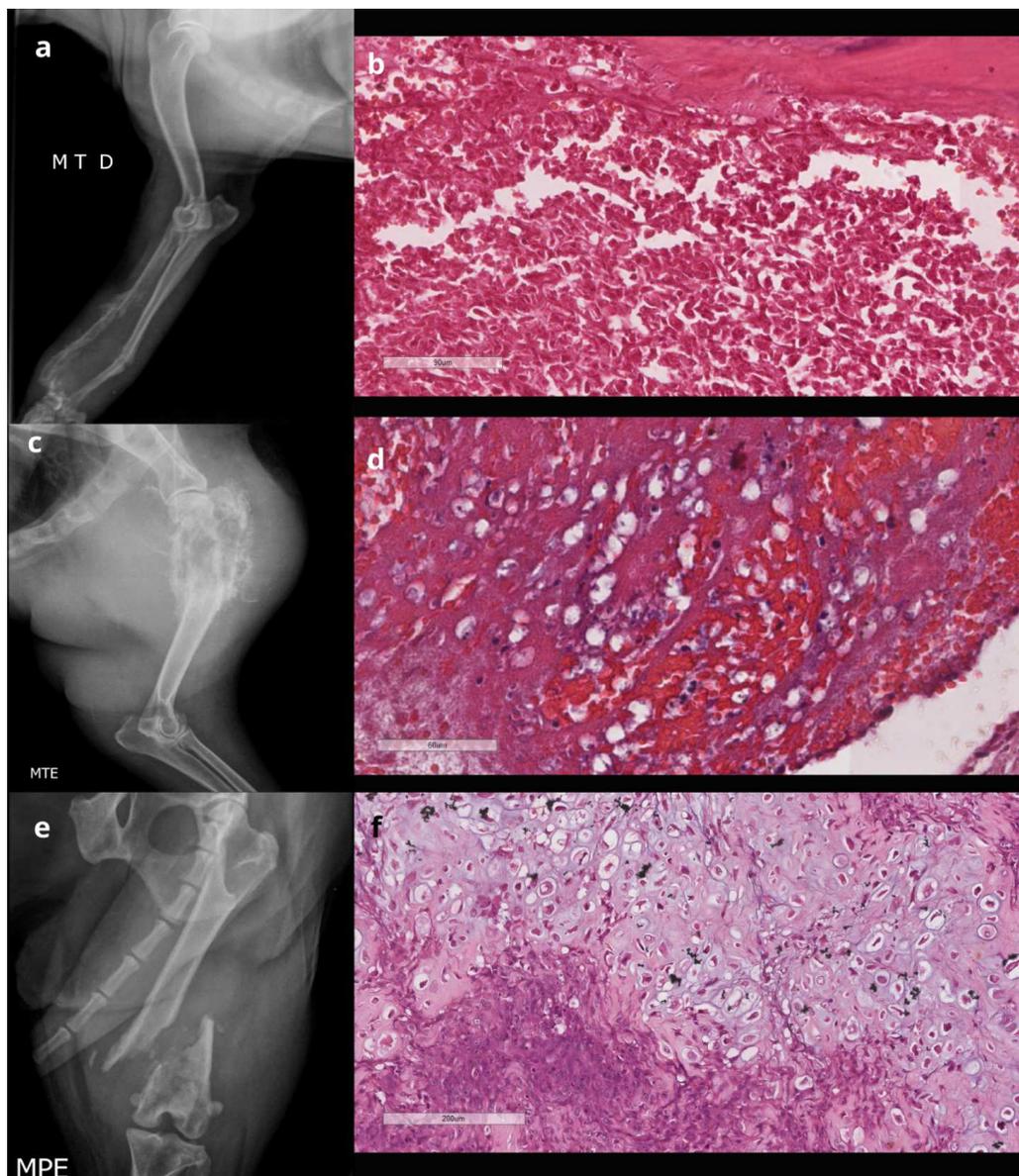
Achados radiográficos	Tum. óss. prim. (n=17)	Inf. (n=2)
Líticos	2 (11,7%)	0 (0%)
Produtivos (escleróticos)	6 (35,2%)	1 (50%)
Mistos	9 (52,9%)	1 (50%)
Reação óssea agressiva	14 (82,3%)	2 (100%)
Reação óssea não agressiva	3 (17,6%)	0 (0%)
Osteólise permeativa	14 (82,3%)	2 (100%)
Osteólise tipo ruído de traça	0 (0%)	0 (0%)
Osteólise geográfica	2 (11,7%)	0 (0%)
Reação de periósteo irregular	1 (5,8%)	0 (0%)
Reação de periósteo lisa	5 (29,4%)	0 (0%)
Reação de periósteo espiculada	6 (35,2%)	1 (50%)
Reação de periósteo colunar	4 (23,5%)	1 (50%)
Reação de “bomba atômica”	2 (11,7%)	0 (0%)
Ausência de osteólise	1 (5,8%)	0 (0%)
Ausência de reação periosteal	1 (5,8%)	0 (0%)
Presença do Triângulo de Codman	2 (11,7%)	0 (0%)
Zona de transição distinta	4 (23,5%)	0 (0%)
Zona de transição indistinta	13 (76,4%)	2 (100%)

Fonte: Elaboração própria.

Tum. óss. prim.: osteossarcoma, osteoma e fibrossarcoma.

Proc. Infl.: osteítes e osteomielites.

Figura 1: (a) Radiografia mediolateral de rádio e ulna do membro torácico direito de um canino Pit Bull, macho, de 6 anos de idade, em que o rádio tem áreas de osteólise permeativa em diáfise e metáfise distal, e reação periosteal em seu terço médio e distal, com um triângulo de Codman e destruição da cortical, zona de transição indistinta. Apresenta em metáfise distal uma fratura fechada, simples, completa, transversa (fratura metafisária patológica) e em seu terço médio uma fratura fechada, simples, completa, oblíqua (fratura diafisária patológica). Ulna direita com fratura simples, completa, transversa em terço médio da diáfise com reação periosteal adjacente (fratura em consolidação com linha ainda visível). Reação óssea agressiva. Lesão polioestótica. (b) O exame histopatológico da lesão óssea no aumento de 20x, com diagnóstico de osteossarcoma fibroblástico. (c) Radiografia mediolateral do úmero esquerdo de uma cadela, SRD, de 6 anos de idade, com reação de periosteio em forma de bomba atômica em metáfise proximal e diáfise, com áreas de osteólise (permeativa), esclerose intensa (mista) e destruição da cortical. Presença de um triângulo de Codman próximo terço médio da diáfise. Zona de transição indistinta. Reação óssea agressiva. Lesão monostótica. No exame histopatológico dessa lesão em (d) aumento de 20x, constatou-se osteossarcoma telangiectásico. Em (e) radiografia craniocaudal de fêmur esquerdo. Visualiza-se uma fratura em seu terço distal da diáfise, do tipo fechada, simples, completa, oblíqua longa, com a presença de esquirola óssea. Osteólise permeativa e esclerose (mista), reação de periosteio (fratura patológica). Aumento de volume de tecidos moles adjacentes. Lesão monostótica, agressiva, com zona de transição indistinta. Sugestivo de neoplasia óssea ou osteomielite. Na histopatologia da lesão, no aumento de 40x (f), foi diagnosticado osteossarcoma condroblástico.

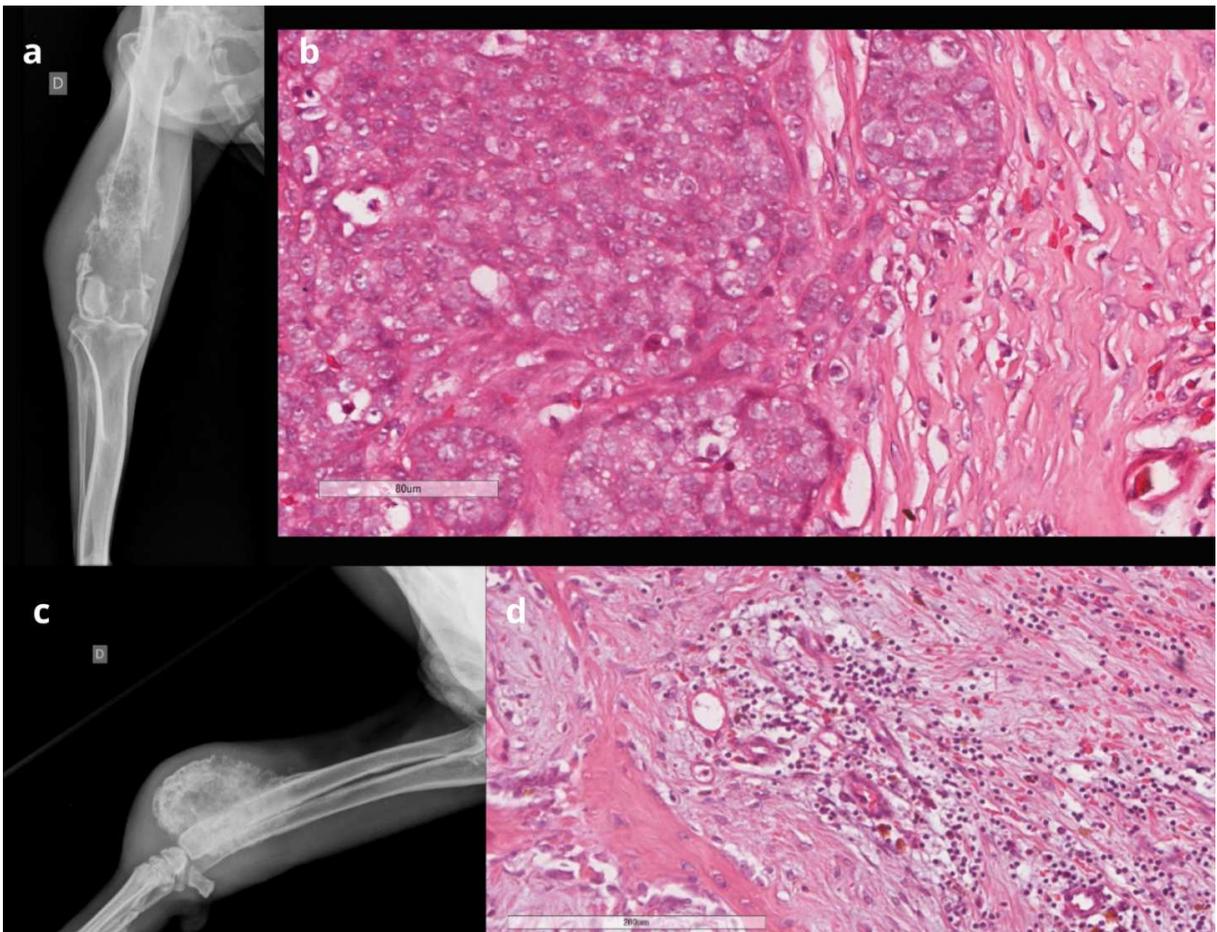


Fonte: Setor de Radiologia e de Patologia Animal do HOVET-UFU.

Figura 2: Radiografia craniocaudal (a) de uma cadela SRD, de 5 anos de idade, com alterações em fêmur direito que são sugestivas de fraturas e osteomielite associada, ou neoplasia óssea com fraturas patológicas associadas.

Descontinuidade óssea completa, simples, fechada, transversa em colo femoral direito com remodelamento ósseo, esclerose e reação periosteal associados. Descontinuidade óssea completa, simples, fechada, transversa em terço distal da diáfise de fêmur direito com esclerose, reação periosteal irregular e osteólise com zona de transição indefinida associados. Redução do espaço da interlinha radiográfica da articulação femorotibiopatelar direita. Aumento de radiopacidade e volume de tecidos moles adjacentes ao fêmur direito. Demais estruturas musculoesqueléticas sem alterações radiográficas. Em (b) o histopatológico, em aumento de 20x, com células mesenquimais e matriz condróide em abundância, osteóide tumoral, dispostas lado-a-lado ou entremendo-se.

Diagnóstico: osteossarcoma condroblástico. Em (c) radiografia mediolateral do rádio e ulnas direitos de um canino da raça Fila de 8 anos com reação de periosteio em formato espiculado, com áreas de neoformação óssea, esclerose e osteólise permeativa (mista) em metáfise distal de rádio direito, gerando grande aumento de volume e radiopacidade de tecidos moles adjacentes. A zona de transição é indistinta (reação óssea agressiva). Lesão monostótica. Sugestivo de neoplasia óssea ou osteomielite fúngica. Em (d) no aumento de 20 x, a histopatologia da lesão que diagnosticou como osteíte, em que foram identificadas áreas difusas compostas predominantemente por infiltrado linfoplasmocitário e outras com neutrofílico.



Fonte: Setor de Radiologia e de Patologia Animal do HOVET-UFU.

6. DISCUSSÃO

O osteossarcoma representou 92% (23/25) das neoplasias primárias ósseas, confirmando como a neoplasia óssea primária mais comum (PORADOWSKI et al., 2019). Nesse estudo, as fêmeas foram mais acometidas pelas lesões estudadas (26/36), do que os machos (10/36), e 78,2% dos casos de osteossarcoma ocorreram nesse sexo (18/23), o que está em acordo com um estudo que analisou 744 cães com osteossarcoma e encontrou uma maior prevalência em fêmeas (relação macho:fêmea de 0,95:1) (TUOHY et al., 2019).

Os cães idosos (>7 anos), tiveram representação de 60,8% (14/23) nos casos de osteossarcoma, e a idade média nesse estudo foi de 8,7 anos, com desvio padrão de 2,7. No estudo de Culp et al. (2015), os resultados foram bem similares, com idade média de 8,2 anos. Outro dado da literatura cita que o osteossarcoma acomete cães de idade média de 7 anos (DALECK; DE NARDI, 2016). Com relação ao peso, os cães de porte padrão (20-29 Kg) foram os mais atingidos pelo OS, com 21,7%. Os animais de grande porte são mais afetados por esse tumor primário ósseo, pois os de pequeno porte tem um fechamento precoce da linha epifisária (DALECK et al. 2016; THOMPSON; DITTMER, 2016). Apesar disso, não houve associação entre raça e osteossarcoma ($\chi^2_{(2)} = 2,157$; $p = 0,550$) assim como não houve associação entre a idade e osteossarcoma ($\chi^2_{(1)} = 0,008$; $p > 0,05$) e peso de acordo com os grupos ($\chi^2_{(4)} = 2,528$; $p = 0,673$).

No caso dos osteossarcomas, é descrito que as lesões estão mais presentes no esqueleto apendicular do que no axial (DALECK; DE NARDI, 2016), como os resultados encontrados, em que 73,9% estavam presentes nesse local (17/23). Quanto à localização, houve maior acometimento dos membros torácicos, em úmero, rádio e ulna, corroborando com a literatura, que informa que os ossos longos são os locais mais frequentes para esses tumores (CAVALCANTI et al. 2004; DALECK; DE NARDI, 2016). Os cães de porte padrão, grande e gigante foram os mais afetados, como em outros estudos, que demonstraram que o osteossarcoma apendicular afeta mais animais desses portes (TUOHY et al., 2019).

Os animais sem raça definida foram os mais atingidos pelo OS, com 43,4% (10/23). Dentre os cães de raça definida, o Pit bull e o Rottweiler representaram 21,7% cada (5/23). Tuohy et al. (2019) analisaram 744 casos de osteossarcoma e a raça canina mais comumente atingida pelo OS foi o Rottweiler (17,1%), e o osso de maior acometimento foi o úmero, o

que está de acordo com os resultados encontrados. O HOVET-UFU atende na maior parte cães SRD, pois seus tutores são na sua maioria de baixa renda, e isso pode ter contribuído com os resultados.

As inflamações ósseas foram pouco diagnosticadas (8,3% - 3/36), mas ocorreram mais em cães de porte padrão (66,6% - 2/3). Com relação às outras lesões ósseas, que representaram 16,6% dos cães (6/36), é importante ressaltar que os achados histopatológicos do OS se assemelham com os encontrados em outras patologias que envolvem alterações na ossificação (RUBIN; FARBER; 2002). O diagnóstico diferencial do OS com as infecções ósseas (osteomielite bacteriana e fúngica), metástases ósseas de outros tumores, reação de periosteio ao trauma, cistos ósseos, hipervitaminose A, entre outros, deve ser feito (FOSSUM, 2015).

Dos 36 casos foram encontrados somente 23 exames radiográficos. As fichas clínicas sem os exames radiográficos presentes foram excluídas da análise estatística. Somente em dois casos foram encontrados os exames em anexo na ficha clínica do hospital. A causa possivelmente é que os animais foram encaminhados ao hospital previamente atendidos em outros locais, os exames ficaram com os tutores e a suspeita foi osteossarcoma e osteomielite. Com relação ao exame histopatológico, uma possível razão para a ocorrência de casos inconclusivos, assim como no citológicos, é a coleta de amostras insuficiente com poucos fragmentos ósseos, ou em áreas não representativas das lesões encontradas na radiografia. Além disso, os tumores ósseos podem ser circundados por uma cápsula que produz tecido periosteal, e coletas realizadas mais próximas à superfície podem ter um diagnóstico falso (DALECK; DE NARDI, 2016). Nos laudos histopatológicos e citopatológicos coletados muitas vezes não havia indicação do membro e ossos afetados, o que pode ter sido prejudicial à segunda leitura das lâminas pela professora revisora e aluna da graduação. Para que a coleta de amostras por biópsia excisional ou incisional seja bem feita, ela deve ser de múltiplos pontos da lesão (KUMAR et al., 2010). No caso de tumores ósseos, a coleta deve ser realizada no centro da lesão, de forma representativa (LITTLE, 2015).

Com relação aos tipos histopatológicos de osteossarcoma, dos 23 cães, 16 casos foram classificados de acordo com Thompson e Dittmer (2017) sendo o tipo fibroblástico o mais frequente (31,25% - 5/16). Essa informação diverge de outro trabalho que analisou os casos de OS atendidos no Hovet- Metodista (SP), de 2000 a 2009, e encontrou o osteossarcoma osteoblástico como o mais comum (DA SILVA, 2012). O número de animais analisados por

Da Silva (2012) foi maior (44) do que o feito pelo presente estudo e isso pode ter contribuído com a diferença entre os resultados. O estudo de Vieira (2017) analisou 118 casos de OS em cães, e também encontrou que o osteossarcoma osteoblástico foi o de maior frequência 37,57%.

Ademais, existe uma certa dificuldade na diferenciação do osteossarcoma fibroblástico do fibrossarcoma, como foi relatado por Thompson e Dittmer (2017), dado que as lesões iniciais do OS desse tipo podem se assemelhar ao fibrossarcoma. Além disso, na diferenciação do fibrossarcoma de tecidos moles do fibrossarcoma periosteal e central. Nem sempre é possível diferenciar um fibrossarcoma de tecidos moles de um periosteal (THOMPSON; DITTMER, 2017). Como no caso de um canino SRD, macho, de 9 anos, que obteve o diagnóstico de fibrossarcoma em maxila com invasão em tecidos moles e osteólise óssea, o que levou a uma confusão se o tumor se tratava de primário ósseo ou de tecidos moles. Nesse caso, o diagnóstico final atribuído pelo segundo patologista foi de osteossarcoma fibroblástico. A mesma dúvida foi levantada em outro caso, de uma cadela, fêmea, 10 anos, da raça Border Collie, que apresentou diagnóstico de fibrossarcoma em mandíbula. A composição celular dos dois tipos de tumor ósseo é muito semelhante, e portanto, o patologista deve ter os dois diagnósticos diferenciais em mente (THOMPSON; POOL, 2002).

O osteossarcoma parosteal, apesar de ser um tumor raro, é aquele que está na superfície externa do periosteio, e devido a sua localização, pode ser confundido com o osteoma ou com o osteocondroma. É descrito na literatura que esse tipo de tumor em humanos ocorre com maior frequência no aspecto caudal do fêmur distal, mas em animais não possui predileção, podendo estar em vários ossos do membro e no crânio. Em um dos casos, um Rottweiler macho de 7 meses apresentou diagnóstico histopatológico de osteoma em articulação femorotibiopatelar, trazendo reflexões sobre a interpretação do diagnóstico. Em casos de dúvidas é necessário um estudo mais preciso da radiografia da lesão e o local de coleta da biópsia óssea (THOMPSON; DITTMER, 2017).

Outra classificação dos osteossarcomas é o tipo extra-esquelético, um tumor altamente maligno em que existem células mesenquimais produtoras de osteóide sem envolvimento ósseo primário (THOMPSON; DITTMER, 2017). Em um dos casos, houve a suspeita desse tipo tumoral, pois o OS estava na coxa e vulva e não tinha mais informações do histórico do animal. Mas ao final foi constatado que se tratava de metástases de OS primário ósseo do

membro pélvico esquerdo, anteriormente tratado com excisão cirúrgica e que posteriormente realizou metástases para tecidos moles, como os descritos. Esse cão entrou para o estudo somente no primeiro exame de atendimento em que diagnosticou-se o osteossarcoma. Em casos assim, é importante analisar bem o histórico, focando em doenças neoplásicas progressivas, sinais clínicos e condutas terapêuticas anteriores (FOSSUM, 2015).

O diagnóstico de hemangiossarcoma primário ósseo é bem raro em animais, e essa neoplasia pode ser de difícil distinção do osteossarcoma telangiectásico em casos de pequenos cortes de biópsia sem o uso de imunohistoquímica. Já com relação aos osteossarcomas condroblásticos, as amostras histopatológicas devem ser bem generosas e a pesquisa criteriosa por células produtoras de osteóide, devendo tomar cuidado pois algumas áreas podem ser confundidas com um condrossarcoma (THOMPSON; DITTMER, 2017).

As costelas são mais afetadas pelo condrossarcoma do que pelo osteossarcoma segundo a literatura. No entanto, um dos casos do estudo é de um cão que teve osteossarcoma osteoblástico pouco produtivo nesse osso (DALECK; DE NARDI, 2016). Além disso, é considerado raro esse tumor em costelas e vértebras (ZACHARY; MCGAVIN, 2013).

O osteossarcoma do tipo combinado afetou 12,5% dos cães (2/16 animais com exames histopatológicos). Esse tipo de classificação foi dada quando não tinha um tipo histológico dominante, com dois ou mais tipos de padrão celular (SERAKIDES, 2011).

Os diferentes graus de experiência dos patologistas que realizaram a leitura das lâminas histopatológicas e citopatológicas pode ter contribuído com o viés do estudo, visto que um dos leitores era professor de patologia animal do curso de graduação em medicina veterinária na Universidade Federal de Uberlândia com 28 anos de experiência, e o outro era um residente do setor de patologia animal do HOVET-UFU com 2 anos de atuação. O terceiro revisor também era professor do mesmo setor com 36 anos de experiência. Os achados radiográficos dos tumores ósseos e das infecções ósseas são muito parecidos, é impossível diferenciar os dois por esse exame complementar (THRALL, 2019), o que também pode ter contribuído para o viés. Utilizam-se dados da história e exame físico do paciente que não estavam presentes nesse estudo, como por exemplo ferida, cirurgia ortopédica prévia, fistula, presença de metástases, para sugerir doenças neoplásicas ou inflamatórias ósseas.

Poucos pacientes com radiografia suspeita de neoplasia óssea ou osteomielite realizaram estudos radiográficos de tórax para pesquisa de metástases pulmonares (15/36). É descrito na literatura que um dos principais sítios de metástases do osteossarcoma é no

pulmão, e isso gera grande influência no prognóstico e tempo de sobrevivência do animal (CULP et al., 2015; SCHOTT et al., 2017). O exame pode ter sido solicitado pelo veterinário que realizou o atendimento e negado pelo tutor do animal, visto que o HOVET-UFU tem um grande número de atendimentos a pessoas de baixa renda, dando muitos descontos e facilitação no pagamento. Outra hipótese é a ausência da solicitação desse exame ou ainda a falta de continuidade no tratamento do paciente no mesmo Hospital.

Quanto ao número de ossos acometidos, a lesão pode ser monostótica ou poliestótica. A osteomielite pode acometer ossos adjacentes por extensão da infecção e realizar sequestro ósseo (ZACHARY; MCGAVIN, 2013). Os achados radiográficos da osteomielite fúngica são iguais aos dos tumores ósseos primários. Porém os tumores ósseos primários raramente afetam vários ossos (FOSSUM, 2015). O presente estudo, obteve um maior número de tumores monostóticos na radiografia (64,7% - 11/17), embora em 35,2% (6/17) fossem poliestóticos. Já os casos de osteíte e osteomielite na radiografia, apresentaram-se como poliestóticos (50% - 1/2) ou monostóticos (50% - 1/2).

O único caso de osteomielite foi em tíbia e fíbula de um cão, macho, de 2 anos de idade. O animal apresentou no exame radiográfico linha de fratura visível, com coaptação irregular dos fragmentos, sugestivo de calo ósseo em formação. Ocorreu uma fratura no passado, pois o cão tinha em seu histórico claudicação e falta de apoio do membro, com edema e ulceração. Em seguida, desenvolveu-se uma infecção bacteriana e inflamação do osso e de seu canal medular, o que está em concordância com dados da literatura, que mostram que a osteomielite pode estar envolvida em processos de união prolongada e não união, e que as fraturas ósseas aumentam as chances de se desenvolver esse processo infeccioso (FOSSUM, 2015).

O Triângulo de Codman foi visto em 11,7% dos tumores ósseos primários (2/17), e nenhuma vez nos casos inflamatórios. Ambos os casos eram de OS, um do tipo telangiectásico e outro fibroblástico. Embora esse achado esteja mais associado aos tumores, também pode estar presente em infecções ou traumas ósseos (THRALL, 2019).

A reação de periosteio mais encontrada nos tumores ósseos primários foi a espiculada (6/17 - 35,2%), o que difere da literatura, que descreve como as mais comuns em tumores primários ósseos, as irregulares (THRALL, 2019). A maioria das lesões eram do tipo mistas (52,9% - 9/17, escleróticas mais osteolíticas), como descrito por Thrall (2019) em osteossarcomas caninos. No entanto, a osteólise e a esclerose também estão presentes na

osteomielite, e não permitem a diferenciação dos dois processos por meio da radiografia (GREENE, 2015).

A zona de transição localizada entre o osso normal e o osso afetado quando é mal delimitada e grande, também indica malignidade. Grande parte dos casos tinham zona de transição indistinta (76,4% - 13/17) (DALECK; DE NARDI, 2016).

O sítio de maior localização das neoplasias primárias ósseas foi em metáfise, o que está de acordo com a literatura (MISAGHI et al., 2018; WILSON-ROBLES et al., 2019).

Os tumores que estavam localizados em crânio apresentavam-se como reações ósseas agressivas ou não agressivas, líticos, escleróticos ou mistos, e a grande maioria poliestóticos. Trabalhos descrevem que o OS possui características diferenciadas quando acomete o crânio, como ter limites definidos e apresentar áreas de calcificação (THRALL, 2015), e não é uma localização comum (ZACHARY; MCGAVIN, 2013).

O caso de fibrossarcoma foi em uma cadela da raça Border Collie de 10 anos, em ossos faciais. Se apresentou como reação óssea não agressiva, com osteólise geográfica, reação periosteal lisa, zona de transição distinta, e poliestótica. Os achados radiográficos do fibrossarcoma não são patognomônicos, tendo sugestivo de neoplasia primária óssea e devendo ser diferenciados dos tumores desse tipo mais comuns, como o OS (SUNG et al., 2019; VANEL; BLONDA; VANEL, 2013).

A reação de periósteo em formato de bomba atômica esteve em 8,3% dos casos (2/24), e todos eram OS. A presença de reações de periósteo desorganizadas pode indicar que o tumor é maligno (DALECK; DE NARDI, 2016).

Existe dificuldade em diferenciar OS de osteomielite, e de outros tumores primários ósseos e reações ósseas agressivas pela radiografia, pois as duas doenças têm achados semelhantes (FOSSUM, 2015). A interpretação do histórico, exame físico, dos diagnósticos histopatológico e citopatológico são de grande importância para informar o tipo celular envolvido e a conduta terapêutica, predizendo sobre o prognóstico do animal (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015; MISAGHI et al., 2018).

7. CONCLUSÃO

O Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia atende um número significativo de neoplasias ósseas em cães, e dessas a mais comum é o osteossarcoma. Foram encontrados somente dois outros tumores ósseos primários, que foram o osteoma e o fibrossarcoma. O osteossarcoma foi mais observado em cães SRD, e daqueles com raça definida, nos Rottweiler. Acometeu mais as fêmeas do que os machos, e também os animais de porte padrão (20-29 Kg). O membro torácico foi o mais afetado, nos ossos úmero, rádio e ulna. O tipo histopatológico de osteossarcoma de maior frequência foi o fibroblástico. Por meio do diagnóstico radiográfico não é possível diferenciar as lesões ósseas em neoplásicas ou inflamatórias, sendo necessário a realização do citopatológico e histopatológico. É importante avaliar características radiográficas como localização da lesão, reação óssea agressiva, osteólise, reação de periósteo, entre outras. A discussão do assunto é importante para ascender a realização de pesquisas que visem um diagnóstico mais acurado.

REFERÊNCIAS

- BELL, C. M.; SOUKUP, J. W. Histologic, clinical, and radiologic findings of alveolar bone expansion and osteomyelitis of the jaws in cats. **Veterinary pathology**, v. 52, n. 5, p. 910-918, 2015.
- CAVALCANTI, J. N. et al. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation, **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 299-305, out. 2004.
- CESARIO, L. et al. Diagnosis and ultrasonographic appearance of hepatic metastasis in six cases of canine appendicular osteosarcoma (2005–2013). **Australian veterinary journal**, v. 94, n. 5, p. 160-165, 2016.
- COWELL, R. L. et al. Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos. **Med. Vet**, v. 3, p. 112-114, 2009.
- CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLETTI, S. Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. **São Paulo**, v. 2, 2015.
- CULP, W. TN et al. Evaluation of outcome and prognostic factors for dogs living greater than one year after diagnosis of osteosarcoma: 90 cases (1997–2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 10, p. 1141-1146, 2015.
- DABBS, DJ. Immunohistochemistry of soft tissue and osseous neoplasms. In: Zorab R, editor. **Diagnostic immunohistochemistry**. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 72-3.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.. **Oncologia em cães e gatos** . Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2016.

DA SILVA, A. C. et al. Osteossarcoma em cães: estudo retrospectivo dos casos atendidos no Hovet-Methodista de 2000 a 2009. In: **FACSAUDE-Medicina Veterinária**. 2012.

DAVIS, G. J. et al. Comparison of radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 8, p. 1171-1176, 2002.

DE TOLEDO, G. N. et al. Intranasal Osteosarcoma in a Dog—A Case Report. **Topics in companion animal medicine**, v. 33, n. 2, p. 35-39, 2018.

DICKERSON, M. E. et al. Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 2, p. 120-124, 2001.

DIESSNER, B. J. et al. A comparison of risk factors for metastasis at diagnosis in humans and dogs with osteosarcoma. **Cancer medicine**, v. 8, n. 6, p. 3216-3226, 2019.

DIMOPOULOU, M. et al. Histologic prognosticators in feline osteosarcoma: a comparison with phenotypically similar canine osteosarcoma. **Veterinary Surgery**, v. 37, n. 5, p. 466-471, 2008.

DITTMER, K. E.; PEMBERTON, S.. A Holistic Approach to Bone Tumors in Dogs and Cats: Radiographic and Histologic Correlation. **Veterinary pathology**, p. 841-857, 2021.

DUCKETT, M. M. et al. The adrenergic receptor antagonists propranolol and carvedilol decrease bone sarcoma cell viability and sustained carvedilol reduces clonogenic survival and increases radiosensitivity in canine osteosarcoma cells. **Veterinary and comparative oncology**, v. 18, n. 1, p. 128-140, 2020.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. **Afecções do estômago. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 1583-1614, 2004.

FOSSUM, T.W.. **Cirurgia de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015.

GARCÍA, E. et al. Epidemiology of tumors in dogs in the capital of the state of Mexico from 2002-2016. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia [online]**. 2019, v. 71, n. 04 [Accessed 11 October 2021], pp. 1085-1092. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1678-4162-10534>>.

GARCEZ, T. N. A. et al. Condrossarcoma mixóide em um coelho. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 3, p. 295-299, 2009.

GHIRELLI, C. O.; VILLAMIZAR, L. A.; PINTO, A. C. B. C Fonseca. Comparison of standard radiography and computed tomography in 21 dogs with maxillary masses. **Journal of veterinary dentistry**, v. 30, n. 2, p. 72-76, 2013.

GIELING, F. et al. Bacterial osteomyelitis in veterinary orthopaedics: Pathophysiology, clinical presentation and advances in treatment across multiple species. **The Veterinary Journal**, v. 250, p. 44-54, 2019.

GREENE, C. E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2015.

HART, B. L.; HART L. A.; THIGPEN, A. P.; WILLITS, N. H. Assisting Decision-Making on Age of Neutering for Mixed Breed Dogs of Five Weight Categories: Associated Joint Disorders and Cancers. **Frontiers in Veterinary Science**, v.7, p. 472, 2020. DOI=10.3389/fvets.2020.00472

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P.. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2015.

JOHNSON, K. A.; LOMAS, G. R.; WOOD, A. K. W. Osteomyelitis in dogs and cats caused by anaerobic bacteria. **Australian veterinary journal**, v. 61, n. 2, p. 57-61, 1984.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J.. Histologia Básica: Texto e Atlas. 12. **KOOGAN, Guanabara**, p. 568, 2013.

KLEINER, J. A.; SILVA, E. G. D.. Tumores ósseos em pequenos animais. **MEDVEP. Rev. cient. Med. Vet.**, p. 193-200, 2003.

KUMAR, V.. **Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças 8a edição**. Elsevier Brasil, 2010.

LINDSAY, N.; KIRBERGER, R.; WILLIAMS, M.. Imaging diagnosis—spinal cord chondrosarcoma associated with spirocercosis in a dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 51, n. 6, p. 614-616, 2010.

LITTLE, S. E. O gato: medicina interna. **Rio de Janeiro: Roca**, p. 978-989, 2016.

MALINOWSKI, C.. Canine and feline nasal neoplasia. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 21, n. 2, p. 89-94, 2006.

MAULDIN, G. N. et al. Canine osteosarcoma: treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 2, n. 4, p. 177-180, 1988.

MCGAVIN, D.. **Bases da patologia em veterinária 4a edição**. Elsevier Brasil, 2009.

MISAGHI, Amirhossein et al. Osteosarcoma: a comprehensive review. **Sicot-j**, v. 4, 2018.

MORELLO, E. et al. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. **The veterinary journal**, v. 189, n. 3, p. 268-277, 2010.

NELSON, R.; COUTO, C. G.. **Medicina interna de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015.

PARACHINI-WINTER, C. et al. Cutaneous and subcutaneous metastasis of appendicular osteosarcoma in dogs: 20 cases. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 33, n. 5, p. 2200-2208, 2019.

PELETEIRO, M. et al. **Atlas de citologia veterinária**. Lidel, 2011.

PORADOWSKI, D. ; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ, B.. Effect of selected nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the viability of canine osteosarcoma cells of the D-17 line: in vitro studies. **Journal of veterinary research**, v. 63, n. 3, p. 399, 2019.

POWERS, B. E. et al. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 193, n. 2, p. 205-210, 1988.

ROBERT, H. W.. Malignant versus nonmalignant bone disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 2, p. 315-347, 2000.

RUBIN E, FARBER JL. **Patologia**. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

SABATTINI, S. et al. Comparative assessment of the accuracy of cytological and histologic biopsies in the diagnosis of canine bone lesions. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 31, n. 3, p. 864-871, 2017.

SALAS, E. N. et al. Osteomyelitis associated with *Nocardia* *composta* in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 56, n. 5, p. 466, 2015.

SCHOTT, C. R. et al. Histologic grade does not predict outcome in dogs with appendicular osteosarcoma receiving the standard of care. **Veterinary pathology**, v. 55, n. 2, p. 202-211, 2018.

SERAKIDES, R. 2011. Ossos e Articulações. Páginas 674 - 675 em: SANTOS, R.L.;

SUNG, J. et al. Medical infrared thermal imaging of canine appendicular bone neoplasia. **BMC veterinary research**, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2019.

THOMPSON, K. ano 2007. Bones and Joints. In: Maxie M.G. (Ed.). JUBB, KENNEDY and PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**. v.1. 5th edn. Philadelphia: Elsevier, pp.01-180.

THOMPSON, K. G.; DITTMER, K. E. Tumors of Bone. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4^a ed. [S. I.]: Iowa State Press, 2017. ISBN 0813826527, p. 356 – 424.

THOMPSON, K.G. & POOL R.R. Tumors of bones. In: MEUTEN, D.J. (Ed). **Tumors in Domestic Animals**. 4th edn. Iowa: Iowa State Press, pp.245-317, ano 2002. Online ISBN:9780470376928. DOI:10.1002/9780470376928.

THOMSON, R. G. Patologia veterinária especial. **LACHLAN, NJ & CULLEN, JM**, 1990.

THRALL, D. E. **Diagnóstico de radiologia veterinária**. Elsevier Editora Ltda., 2019.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. WK; FRANCIS, K. Consulta Veterinária em 5 minutos–Espécies Canina e Felina. 2ª edição. 2000.

TUOHY, J. L. et al. Demographic characteristics, site and phylogenetic distribution of dogs with appendicular osteosarcoma: 744 dogs (2000-2015). **PloS one**, v. 14, n. 12, p. e0223243, 2019.

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, 2013.

VIEIRA, Camila da Rosa. **AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E HISTOLÓGICA DO OSTEOSSARCOMA EM CÃES**. 2017. 24 p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Aluna, [S. I.], 2017. Acesso em: 1 mar. 2022.

WEISBRODE S.E. Ossos e Articulações. In: MCGAVIN, M.D. & ZACHARY, J.F. (Eds). **Bases de Patologia em Veterinária**. 4.ed. Elsevier Brasil, 2009.

WENADEN, A. E. T.; SZYSZKO, T. A.; SAIFUDDIN, A. Imaging of periosteal reactions associated with focal lesions of bone. **Clinical radiology**, v. 60, n. 4, p. 439-456, 2005.

WILSON-ROBLES, H. et al. Characterization of five newly derived canine osteosarcoma cell lines. **BMC veterinary research**, v. 15, n. 1, p. 1-14, 2019.

WITHROW, S. J. et al. Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man. **Clinical orthopaedics and related research**, n. 270, p. 159-168, 1991.

ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. ; MCGAVIN, M. Donald. **Bases da patologia em veterinária**. Elsevier Health Sciences Brazil, 2012.