



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**CLARA CARDOSO LEITE DE PAIVA**

**OSTEOSSARCOMA MANDIBULAR EM FELINO DOMÉSTICO:  
RELATO DE CASO**

**CRUZ DAS ALMAS, BAHIA**

**2019**

**CLARA CARDOSO LEITE DE PAIVA**

**OSTEOSSARCOMA MANDIBULAR EM FELINO DOMÉSTICO:**

**RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Colegiado de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Natalie Borges Leite**

**CRUZ DAS ALMAS, BAHIA**

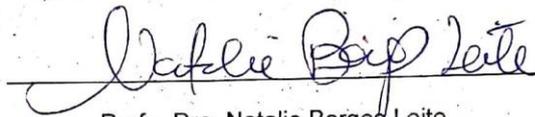
**2019**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

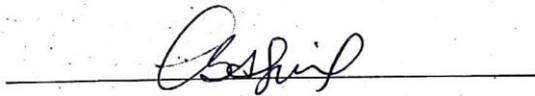
CLARA CARDOSO LEITE DE PAIVA

OSTEOSSARCOMA MANDIBULAR EM FELINO DOMÉSTICO: RELATO DE  
CASO



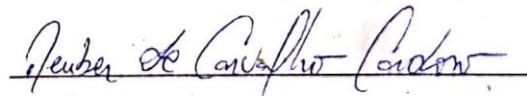
Prof. Dra. Natalie Borges Leite

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Prof. Cristiane Silva Aguiar

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Msc. Reuber de Carvalho Cardoso

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, BA, 05 de dezembro de 2019.

*Para Francisco, Cristiana, Sophie e Nicole,  
espero ser o orgulho de vocês.*

*Para Décio e Charbon, meus companheiros de vida.*

*Para você que está lendo esse trabalho,  
espero que seja satisfatório e útil para esclarecer sobre o tema.*

## **AGRADECIMENTOS**

Devo a minha caminhada até aqui aos meus pais que sempre colocaram a minha educação em primeiro lugar e a todos que contribuíram para o meu crescimento ao longo da vida.

Sou grata à minha mãe, Cristiana mulher guerreira e corajosa que me educou e dedicou-se tão arduamente à missão de ser mãe. Ao meu pai, Francisco, que nunca se deixou abater, sempre perseverou e enfatizou o quanto o conhecimento é algo que ninguém nos tira. Aos meus avós, Heleno e Lúcia, por todo carinho e apoio, por terem sido a rocha dessa família. Ao meu avô Pedro, que não cheguei a conhecer, mas sempre esteve nas minhas preces. À minha avó Francisca, tão zelosa e atenciosa, que me amou incondicionalmente e que guarda consigo um pedaço do meu coração, hoje sei que roga por mim aonde for.

A Décio, meu companheiro de vida e Charbon, nosso filho de quatro patas, todo o meu reconhecimento pelo caminho percorrido até aqui, foram muitas as adversidades, mas seguimos juntos, como prometido. Vocês são minha família, minha alegria.

Aos meus tios e tia maternos que com toda a irreverência estiveram ao meu lado durante esses 24 anos de vida. Aos meus tios paternos, em especial à minha tia Iolanda, por todo amor e zelo dedicados a mim, à minha tia Odalice e meu tio Genário por terem me recebido tão bem em seu lar. Aos primos por terem sido os irmãos que não tive e à Bernardo pela alegria que sua chegada trouxe.

Aos meus amigos de antes e de durante a graduação por terem feito dela mais leve, principalmente à Lariza, minha irmã de alma por estar comigo há 11 anos e à France por ter sido a minha família em Cruz das Almas, aos meus companheiros de diretório acadêmico e à minha comissão de formatura pela convivência e amizade, à Daniel por ser meu lembrete das obrigações e por ser sempre minha dupla, à Jamille e Thiago por terem formado meu trio nesse finalzinho.

A todos os animais que tive a honra de conviver, Russo, Zé, Churre, Lucy, Chico e Charbon por terem me ensinado tanto sobre o amor e por me inspirar a estudar para cuidar de vocês. A todos os que tive a oportunidade chamar de pacientes por cada olhar de gratidão e pelos ensinamentos que me proporcionaram.

Aos mestres com os quais tive o prazer de conviver durante esses cinco anos, na docência e no HUMV, por toda a inspiração e dedicação à profissão, em especial a Wendell por ter me dado a primeira oportunidade de estágio e por ser tão querido. Aos residentes de cirurgia, clínica e anestesia da UFBA, aos técnicos e professores pelo conhecimento compartilhado e paciência durante o estágio. À Leane, veterinária responsável pelo SASE-UFBA por me guiar com tanto carinho na minha primeira experiência com animais silvestres e aos colegas que conheci nessa jornada. E excepcionalmente, à minha orientadora, Natalie, por ser exemplo de docente e veterinária, pela paciência e gentileza de sempre, obrigada!

Por fim, ao leitor que dedicou seu tempo para ler, prestigiando cada uma dessas pessoas incríveis.

PAIVA, C. C. L. de. Osteossarcoma Mandibular em Felino Doméstico – Relato de Caso. 2019. 63 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, Bahia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Natalie Borges Leite

## **RESUMO**

O osteossarcoma é uma neoplasia mesenquimal, caracterizada pela produção de osteóide. Rara em felinos, pode acometer os esqueletos apendicular e axial, além de se apresentar na forma extra-esquelética. Seu diagnóstico pode ser concluído a partir de análise histológica, contudo, exames complementares como bioquímico e radiografia associados aos sinais clínicos podem constituir uma suspeita diagnóstica. Este estudo objetivou relatar um caso de osteossarcoma mandibular em uma gata que foi submetida à mandibulectomia total unilateral e contextualizar brevemente o tema com uma revisão de literatura. O procedimento cirúrgico foi bem-sucedido devolvendo a paciente capacidade de apreensão dos alimentos e ingestão hídrica. Não apresentou sinais de metástase, contudo tem prognóstico reservado devido à característica invasiva do tumor ósseo.

Palavras chaves: gato, mandibulectomia, tumor ósseo.

PAIVA, C. C. L. de. . Osteossarcoma Mandibular em Felino Doméstico – Relato de Caso. 2019. 63 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, Bahia.

Orientadora: Profª Dra. Natalie Borges Leite

### **ABSTRACT**

Osteosarcoma is a mesenchymal neoplasm characterized by osteoid production. Rare in felines, it can affect the appendicular and axial skeletons, besides presenting in extra-skeletal form. Its diagnosis can be concluded from histological analysis; however, complementary exams such as biochemistry and radiography associated with clinical signs may be a diagnostic suspicion. This study aimed to present a literature review on feline osteosarcoma and to report a case of mandibular osteosarcoma in a cat that underwent unilateral total mandibulectomy. The surgical procedure was successful, returning the capacity of food apprehension and water intake. There were no signs of metastasis; however, it has a poor prognosis due to the invasive characteristic of the bone tumor.

Keywords: bone tumor, cat, mandibulectomy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de ossificação intramembranosa.....	18
Figura 2 - Comparativo entre a curvatura do processo coronóide da mandíbula de machos e fêmeas felinos.....	20
Figura 3 - Desenho esquemático de face lateral de um crânio canino.....	21
Figura 4 - Desenho esquemático da face ventral de um crânio canino.....	21
Figura 5 - Imagem ilustrativa do aparelho hióide - estruturas enumeradas.....	22
Figura 6 - Face medial da mandíbula de um cão.....	22
Figura 7 - Face lateral rostral da mandíbula de um felino.....	23
Figura 8 - Face lateral caudal da mandíbula de um felino.....	24
Figura 9 - Figura 9: Felina, 5 anos, SRD, com aumento de volume anormal em cavidade oral, com aspecto macio e de coloração semelhante a mucosa.....	40
Figura 10 - Felina, 5 anos, SRD, radiografias de crânio pré-cirúrgicas.....	42
Figura 11- Paciente felina, 5 anos, em decúbito dorsal indicado e área de abordagem da cirurgia de mandibulectomia total unilateral evidenciada.....	46
Figura 12 - Aspecto macroscópico da tumoração e etapa cirúrgica de separação da sínfise mandibular.....	46
Figura 13 - Ressecção cirúrgica da porção esquerda mandíbula e hemostasia da artéria mandibular.....	46
Figura 14 - Dermorrafia realizada no local de abordagem cirúrgica.....	47
Figura 15 – Globo ocular esquerdo, retirado em respeito às margens cirúrgicas.....	47
Figura 16 - Felina, 5 anos, SRD, radiografias de crânio pós-cirúrgica.....	48
Figura 17 - Felina, 5 anos, SRD, radiografia de tórax para pesquisa de metástase. LLD.....	49
Figura 18 - Felina, 5 anos, SRD, radiografia de tórax para pesquisa de metástase. VD.....	49
Figura 19 - Cavidade oral da felina cicatrizada após mandibulectomia total unilateral.....	50
Figura 20 - Figura 20: Paciente após nove meses da cirurgia de mandibulectomia total unilateral e enucleação realizadas no segmento ósseo e olho esquerdos. Nota-se protusão da língua e aspecto geral saudável.....	52

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Parâmetros fisiológicos pré-cirúrgicos observados no animal. Com alterações na coloração das mucosas, no turgor cutâneo e no estado nutricional.....	42
Tabela 2: Hemograma e Leucograma, felino, fêmea, SRD, 5 anos apresentando hematócrito discretamente reduzido e leucopenia por linfopenia (em vermelho) e neutrofilia (em azul).....	42
Tabela 3: Fármacos anestésicos utilizados no procedimento cirúrgico compondo as etapas de MPA, indução e manutenção.....	44
Tabela 4: Tabela 4: Hemograma e Leucograma, felina, SRD, 5 anos. Setembro de 2019. Aumento do hematócrito, no n.º de hemácias, da hemoglobina, do VMC, dos linfócitos, eosinófilos e basófilos (vermelho) e redução do n.º de neutrófilos segmentados e dos monócitos (azul), em relação ao exame anterior (Tabela 2).....	51
Quadro 1: Esquema das técnicas cirúrgicas de mandibulectomia e enucleação performadas no procedimento.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Bpm	Batimentos por Minuto
BID	Duas vezes ao dia
CO	Cintilografia Óssea
cm	Centímetros
FA	Fosfatase Alcalina
FDO	Fator de Diferenciação Osteoclástico
GH	Hormônio do crescimento
HUMV-UFRB	Hospital Universitário de Medicina Veterinária da UFRB
IM	Intramuscular
IN	Inalatória
IV	Intravenoso
Kg	Quilogramas
LL	Latero-lateral
LLD	Latero-lateral direita
M-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
MDP-TC99	Metilendifosfanato de Tecnécio
mpm	Movimentos por Minuto
Mg/kg	Miligrama por quilo
Mg/m <sup>2</sup>	Miligrama por metro quadrado
OE	Osteossarcoma extra-esquelético
OPG	Osteoprotegerina
OSA	Osteossarcoma
TC	Tomografia Computadorizada

TGF- $\beta$	Fator de Transformação do Crescimento Beta
p53	Proteína Citoplasmática de Massa Molecular 53 kDa
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor Ativador do Fator Nuclear k B
RANKL	Receptor Ativador do Fator Nuclear k B Ligante
RNA	Ácido Ribonucleico
Rpm	Respirações por minuto
SID	Uma vez ao dia
SRD	Sem raça definida
T°	Temperatura
VCM	Volume Corpuscular Médio
VD	Ventro-dorsal
VO	Via oral
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. OBJETIVO</b> .....	16
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
3.1 ANATOMOFISIOLOGIA ÓSSEA.....	17
3.1.1 Aspectos histológicos do tecido ósseo.....	17
3.1.2 Anatomia dos ossos da cabeça dos carnívoros domésticos.....	19
3.2. OSTEOSSARCOMA (OSA).....	24
3.2.1. Epidemiologia.....	24
3.2.2. Etiologia.....	27
3.2.3. Comportamento biológico.....	29
3.2.4. Sinais clínicos.....	31
3.2.5. Diagnóstico.....	32
3.2.6. Tratamento.....	35
3.2.6.1 Abordagem cirúrgica de osteossarcoma (OSA) em esqueleto apendicular.....	36
3.2.6.2 Abordagem cirúrgica de osteossarcoma (OSA) em esqueleto axial.....	37
3.2.6.3 Terapias adjuvantes.....	38
3.2.7 Prognóstico.....	39
<b>4. RELATO DE CASO</b> .....	40
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	53
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	57
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	58

## 1. INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OSA) é uma neoplasia maligna mesenquimal, caracterizada pela produção de osteóide, com crescimento rápido e caráter invasivo e destrutivo. O OSA compreende cerca de 70% dos tumores ósseos que acometem os gatos e 80% os cães (MORRIS; DOBSON, 2001; THOMPSON; POOL, 2002).

A predominância da ocorrência de OSA referente ao sexo e à raça não é esclarecida. A idade comum do surgimento da afeção é, em média de 10,5 anos para gatos e 7,5 a 8 anos para cães. Essa neoplasia pode acometer o esqueleto axial e apendicular, além dos casos de osteossarcoma extra-esquelético (OE) (DERNELL et al., 2007; EHRHART, RYAN, FAN, 2013).

Para felinos é notada maior incidência de OSA em esqueleto apendicular, nos membros pélvicos (HARASEN; LITTLE, 2012). O esqueleto axial de felinos é duas vezes menos acometido (DERNELL et al., 2007). Cerca de 40% dos casos são extra-esqueléticos, algumas ocorrências estão ligadas a locais onde foram aplicadas injeções (HELDMANN, ANDERSON, WAGNER-MANN, 2000; HERSHEY et al., 2000; MCNEIL et al., 2007; DIMOPOULOU; KIRPENSTEIN; MOENS, 2008).

A etiologia do OSA não é precisamente elucidada, embora especule-se que tenha cunho multifatorial (MENDONÇA, 2008). Os sinais clínicos observados são dor, edema e claudicação, tendo manifestação específica quando acomete cada região (DERNELL et al., 2007; EHRHART; RYAN; FAN, 2013; DALECK et al., 2016; LIMA et al., 2017; SPÍNOLA, 2019). Quando ocorre em crânio, afeta cavidade oral, mandíbula, malar ou orbital pode evidenciar ptialismo, anorexia, emagrecimento progressivo, halitose, redução e parada do asseio com os pelos (NORTHRUP et al., 2006; REIS, 2008).

O diagnóstico de OSA, assim como de outras neoplasias e reações inflamatórias pode ser concluído através de exames complementares. A citologia aspirativa com agulha fina é uma das técnicas, juntamente com a análise histopatológica do tumor (WELLMAN, 1990). O nível de fosfatase alcalina (FA) pode ser interpretado como fator de diagnóstico e prognóstico para OSA (CASTRO et al., 2008; GARCEZ et al., 2009). Ademais, os exames de imagem podem auxiliar na

elucubração, como a radiografia, a tomografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética.

O tratamento cirúrgico é indicado tanto para casos de OSA apendicular, quanto para axial, associando o uso de terapia adjuvantes como quimioterapia, radioterapia e imunoterapia (SPÍNOLA, 2019). Ao retirar cirurgicamente tumores em região mandibular, as modalidades de abordagem vão variar conforme a região afetada, que podem ser mandibulectomia total unilateral, total bilateral, rostral unilateral ou bilateral, caudal e segmentar (VERSTRAETE, 2005, REIS, 2008).

O estado clínico geral do paciente é de suma importância para a remissão ou sobrevida com qualidade (CAVALCANTI, 2007). O prognóstico para o OSA extra esquelético e apendicular é melhor do que o axial em gatos, o que se deve a dificuldade de remoção completa da neoformação. A determinação do tipo histológico de OSA e do seu grau de desenvolvimento influencia na recuperação do paciente, o nível de FA é um dos fatores determinantes (NELSON; COUTO, 2006; WITHROW; VAIL; PAGE, 2013).

## **2. OBJETIVO**

O presente trabalho tem como intuito relatar o caso de uma paciente felina acometida por osteossarcoma na mandíbula, que foi submetida a mandibulectomia total unilateral e enucleação. Incluindo breve revisão de literatura abordando a epidemiologia, a etiologia, o comportamento biológico, os sinais clínicos, o diagnóstico, os tratamentos e o prognósticos acerca do osteossarcoma.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. ANATOMOFISIOLOGIA ÓSSEA

##### 3.1.1. ASPECTOS HISTOLÓGICOS DO TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é classificado como tecido conjuntivo, composto por células, fibras de colágeno e matéria extracelular calcificada (EURELL; SICKLE, 2006). Sua função orgânica abrange a sustentação da estrutura corporal, a proteção dos órgãos, a aderência aos tendões e músculos esqueléticos o que permite a execução de movimentos, o armazenamento de cálcio e fosfato que são minerais essenciais e a hematopoiese exercida pela medula óssea (ASPINALL; O´RILEY, 2004).

As células que o compõem são categorizadas em: osteoblastos, responsáveis pela calcificação e formação da porção orgânica da matriz extracelular óssea; osteócitos, que se localizam em lacunas individuais na matriz óssea, comunicando-se através de canalículos; e osteoclastos, células gigantes e multinucleadas que promovem reabsorção óssea (Figura 1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

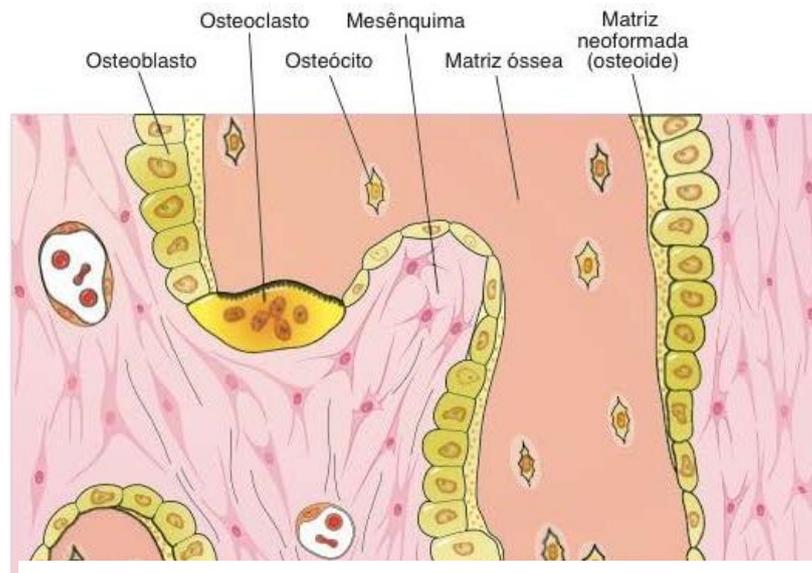
Os osteoblastos são células grandes e angulares que se localizam na superfície da estrutura óssea (PREMANANDAN, 2017). Participam da fase de fabricação da porção orgânica da matriz extracelular a partir da síntese e excreção de substâncias orgânicas, são elas: as fibras colágenas tipo I; proteoglicanos e glicoproteínas como osteocalcina (atuante na mineralização óssea), osteonectina, osteopontina (forma a zona de vedação entre os osteoclastos e o compartimento subosteoclástico) e sialoproteína (liga os osteoblastos à matriz extracelular) (GARTNER; HIATT, 2007).

A junção da matriz orgânica recém-formada com os osteoblastos denomina-se osteóide (Figura 1). Uma vez concluída a função de formação dos osteoblastos estes atuam na mineralização da matriz extracelular, utilizando sua reserva de fosfato de cálcio, esse processo transforma a matriz em osso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; PREMANANDAN, 2017).

Osteoblastos são também responsáveis pela síntese de fatores de crescimento próprios e outros, como o TGF- $\beta$  (Fator de Transformação e Crescimento Beta), o da insulina e do derivado de plaquetas. Sua superfície contém receptores sensíveis ao

paratormônio e o contato entre eles resulta na liberação de elementos que estimulam a ação osteoclástica (EURELL; SICKLE, 2006). Ao serem capturados pela matriz, os osteoblastos tornam-se quiescentes e passam a ser intitulados osteócitos (Figura 1). Estes ficam alojados em lacunas e os prolongamentos citoplasmáticos passam a ser canalículos, que constituem meios de comunicação entre os osteócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 1: Esquema de ossificação intramembranosa.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013.

Os osteócitos são capazes de detectar pequenas alterações como microfraturas, estresse, presença de micronutrientes e alertar os osteoblastos para coordenar respostas adequadas para cada episódio. Participam também da homeostase do cálcio em relação a sua porção circulante, o líquido presente nos canalículos é rico em cálcio e ao serem sensibilizados pelo paratormônio (PTH), os osteócitos transportam o mineral para o líquido extracelular induzindo o aumento da sua concentração na circulação sanguínea, mecanismo conhecido como osteólise osteocítica (GOFF, 2013; PREMANANDAN, 2017).

De acordo com Goff (2013), os osteoclastos são células multinucleadas, com precursor em comum com os monócitos, são observadas em superfícies ósseas em áreas de processo reabsortivo. O fator estimulante de colônia de macrófagos (M-

CSF), o RANKL (ligante do receptor RANK) e a osteoprotegerina (OPG) são as substâncias responsáveis pela ação osteoclástica (GARTNER; HIATT, 2007).

A atividade dos osteoclastos é guiada pela secreção dos fatores supracitados e pela sensibilização dos osteoblastos. O M-CSF estimula os macrófagos a se diferenciarem em progenitores osteoclásticos, a partir desse estímulo o receptor RANK é expressado (GARTNER; HIATT, 2007). Entre os osteoclastos e a matriz óssea mineralizada, alvo da sua atuação, há uma porção de osteoblastos e uma delgada camada de matriz óssea não mineralizada, a lâmina limitante (PREMANANDAN, 2017).

No âmbito de estruturas mais extensas, duas são relevantes, o endóstio e o perióstio. De acordo com o prefixo, o perióstio é a porção mais externa do osso, formada por membrana fibrosa e composta por células que podem dar origem à células osteoprogenitoras, estas fazem parte da superfície das trabéculas internas formando uma película descrita como endóstio (DYCE; SACK; WENSING, 2010; GOFF, 2017)

### 3.1.2. ANATOMIA DOS OSSOS DA CABEÇA DOS CARNÍVOROS DOMÉSTICOS

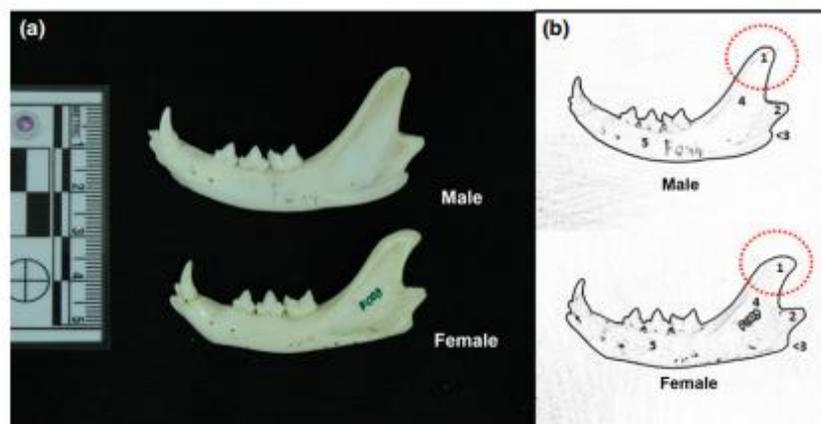
A mandíbula é um dos ossos pertencentes ao conjunto que conforma a cabeça. Juntamente com a mandíbula, estão o crânio, o aparelho hioide, os ossículos da orelha média, assim como as suas cartilagens, e das narinas e laringe (DYCE, SACK, WENSING, 2010).

O crânio exerce uma das funções primordiais dos ossos que é a proteção de órgãos importantes; sendo estes: o encéfalo, os órgãos sensoriais da visão, olfato, equilíbrio, audição e paladar. Os ossos que o compõem são unidos por suturas, com exceção da mandíbula e do aparelho hioide, que são articulados. A denominação dos ossos é a mesma para todas as espécies domésticas, no entanto, há variações associadas não só a espécies, como a raças, indivíduos e faixa etária em relação a conformação, com encaixes específicos (KÖNIG; LIEBICH, 2016).

Pitakarnnop et al., (2017) realizaram estudo pra avaliar dimorfismo sexual nos ossos de felinos, os segmentos avaliados foram os ossos da cabeça e da pelve, de

20 fêmeas e 18 machos. Os resultados revelaram que o processo coronóide da mandíbula da fêmea é mais curvo (Figura 2) porém a equação estatística demonstrou baixa acuracidade (65%), portanto, infere-se que não há parâmetro relevante para afirmar presença de dimorfismo sexual nos ossos da cabeça de felinos. No entanto, o artigo cita que já foram relatadas diferenças morfológicas dos esqueletos de mamíferos machos e fêmeas, informação embasada pelos estudos realizados com raposas coloradas (*Pseudalopex culpaeus*) por Travaini et al., (2000), demonstrando acurácia de 85% e com humanos por Bejdová et al., (2013), com nível de confiança de 97,1%.

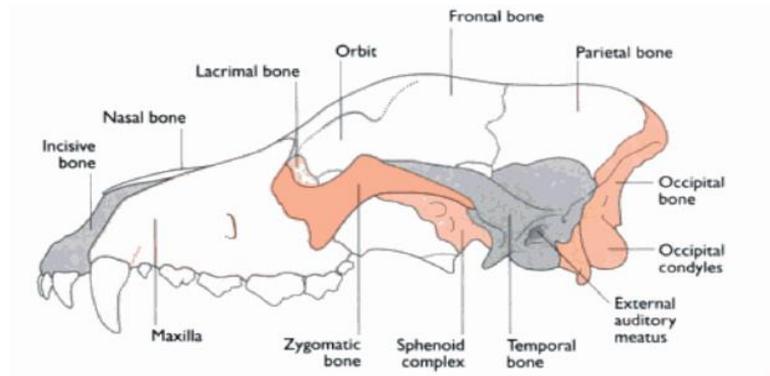
Figura 2: Comparativo entre a curvatura do processo coronóide da mandíbula de machos e fêmeas felinos.



Fonte: PITAKARNNOP et al.; 2017.

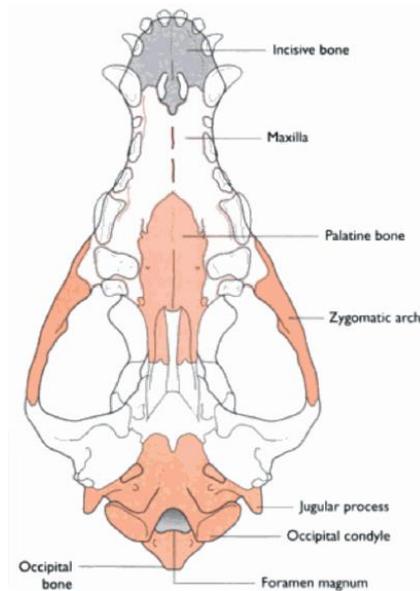
Os ossos que conformam o crânio são chatos, compostos por uma superfície compacta com uma camada interna de tecido esponjoso. Não possuem cavidade medular. Estão inclusos os ossos pares: parietais, temporais, zigomáticos, lacrimais orbitais e frontais e singulares: o nasal, o incisivo, a maxila, o occipital (figura 3) e o palatino, localizado na face medial (figura 4) (ASPINALL; O'RILEY, 2004).

Figura 3: Desenho esquemático de face lateral de um crânio canino.



Fonte: ASPINALL; O'RILEY, 2004.

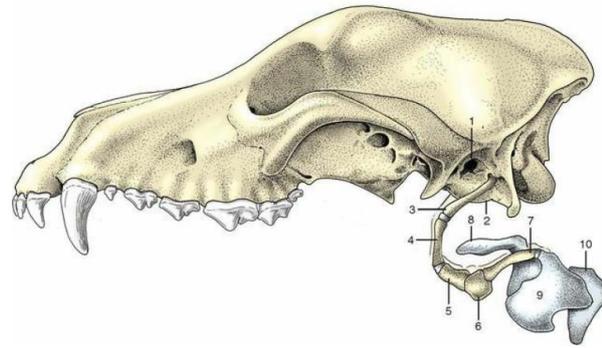
Figura 4: Desenho esquemático da face ventral de um crânio canino.



Fonte: ASPINALL; O'RILEY, 2004.

O aparelho hioide (figura 5) é composto pelos ossos do meato acústico interno (1), a bula timpânica (2), o estilo-hioide (3), o epi-hioide (4), o cerato-hioide (5), o basi-hioide (6), o tireo-hioide (7) e as cartilagens epiglótica (8), tireóide (9) e cricóide (10). Alguns desses elementos são compartilhados com a laringe. Os ossos são hastiformes e delgados, sustentam a faringe e a língua (DYCE; SACK; WENSING, 2010).

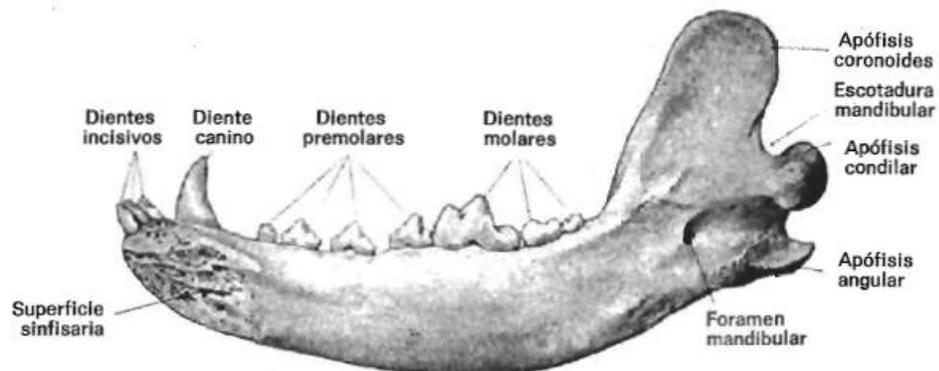
Figura 5: Imagem ilustrativa do aparelho hioide - estruturas enumeradas.



Fonte: DYCE; SACK; WENSING, 2010.

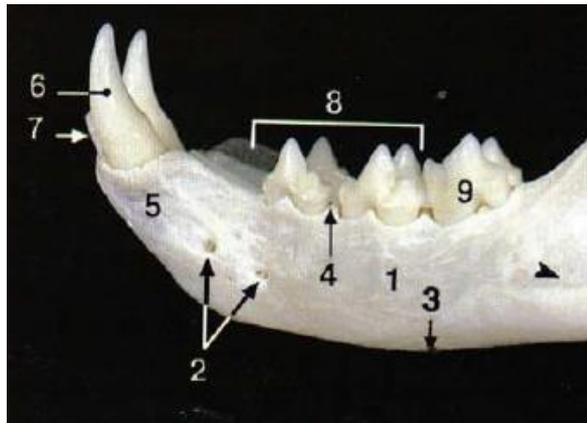
As duas porções componentes da mandíbula separam-se pela sincondrose mandibular média, em carnívoros a sínfise é permanente. O corpo da mandíbula é a porção onde instalam-se os alvéolos dentários, os incisivos e os molares, entre eles, está o diastema ou margem intra alveolar. Em cães esse espaço é quase inexistente já que possuem 4 dentes pré-molares e três molares inferiores (figura 6), enquanto os felinos possuem dois ou três pré-molares inferiores e geralmente um molar (figura 7) (SISSON, 2002; KÖNIG; LIEBICH, 2016;).

Figura 6: Face medial da mandíbula de um cão.



Fonte: SISSON; GROSSMAN, 2002.

Figura 7: Face lateral rostral da mandíbula de um felino.



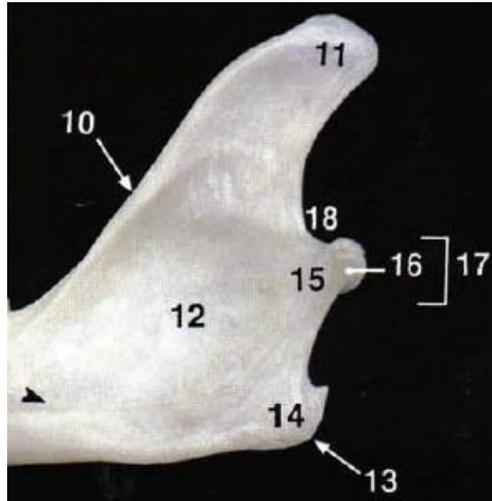
Fonte: (RUBERT; SAUTET, 1995).

Na face lateral da mandíbula, na porção rostral estão os forames mentonianos, bilateralmente (Figura 7- n. 2). Os forames mandibulares encontram-se na face medial, proximal à articulação temporo-mandibular (SISSON, 2002). O canal mandibular contém o nervo alveolar e a veia e artéria mandibular, estas estruturas se inserem cranialmente pelo forame mentoniano e caudalmente pelo forame mandibular (KÖNIG; LIEBICH, 2016).

Em estudo realizado por Cotrim et al., (2015) foi possível encontrar particularidades sobre o posicionamento do canal mandibular em gatos. Utilizando 20 gatos e avaliando através de tomografia computadorizada (TC), os resultados obtidos esclareceram que há semelhança contralateral, e que a conformação anatômica se assemelha mais à mandíbula de humanos do que de cães, *devido* ao fato de se manter desviado para o aspecto lingual do corpo da mandíbula quase durante todo o seu comprimento.

Ascendendo pela extensão da mandíbula encontra-se o ramo mandibular (figura 8, n. 10), este se prolonga, de forma ascendente, até o arco zigomático e ventro-caudalmente pode ser observado o ângulo da mandíbula que se prolonga formando o processo angular (Figura 8, n. 13). Na face parietal observa-se a fossa massetérica (Figura 8, n. 12), onde se insere o músculo masseter, enquanto na face medial insere-se o músculo pterigóide. As estruturas encontradas acima são o processo coronóide (Figura 8, n. 11), onde o músculo temporal é fixado e o processo condilar (Figura 8 n. 17), que compõe a articulação temporo-mandibular (SISSON, 2002; DYCE; SACK; WENSING, 2010).

Imagem 8: Face lateral caudal da mandíbula de um felino.



Fonte: (RUBERT; SAUTET, 1995).

## 3.2. OSTEOSSARCOMA

### 3.2.1. EPIDEMIOLOGIA

Tumores ósseos em felinos são raros, quando ocorrem, uma margem de 67% a 90% são histologicamente malignos (DERNELL et al., 2007). Os tumores primários são incomuns na espécie, quando ocorrem são predominantemente osteossarcoma (OSA), seguido pelo fibrossarcoma (MORRIS; DOBSON, 2001). O OSA compreende cerca de 70% dos tumores ósseos que os acometem, porcentagem próxima à incidência em cães (80%) (THOMPSON; POOL, 2002).

Em média, a idade em que a neoplasia é verificada varia de 7,5 a 8 anos em cães, com a ressalva em relação às raças gigantes, que costumam apresentar a afecção mais cedo do que as raças menores. Em gatos a média é de aparecimento da afecção é de 10,5 anos, em uma faixa de variação de 8 a 12 anos (THOMPSON; POOL, 2002; NORTHROP et al., 2006; SCHULZ, 2014).

Em caninos há incidência descrita relacionada às raças gigantes, com predileção por Mastiff, Bernese Mountain Dog e Irish Wolfhound. Os animais maiores como Labrador Retriever, Weimaraner, Doberman, Pastor-Alemão, Greyhound, Golden Retriever e Boxer apresentam considerável susceptibilidade (DALECK et al., 2016). No entanto, em gatos, as informações a respeito de incidência por raça não

são totalmente elucidadas, segundo Schulz (2014); em contra partida, Little e Harasen (2012) afirmam haver predisposição para felinos domésticos de pelo curto.

A predominância de OSA referente ao sexo em gatos é inclinada às fêmeas, ainda de acordo com Little e Harasen (2012), enquanto Dernell et al., (2007) inferem que as informações sobre a incidência são conflitantes, o que se torna evidente com inclinação para ocorrência em machos descrita por Ehrhart; Ryan; Fan, (2013). Ademais, para Dernell et al., (2007), caninos machos são ligeiramente mais susceptíveis do que fêmeas, com proporção variada entre 1.1 a 1.5:1. Em estudo realizado por GârjoabĂ e colaboradores (2009), dos 136 cães avaliados a prevalência de machos com OSA foi 1.16:1, em relação às fêmeas. No entanto, para OSA em esqueleto axial a incidência se mostra mais relevante em fêmeas, coma a proporção de 2,1:1, com variação de acordo com a região acometida (HEYMAN et al.,1992).

O esqueleto apendicular é mais frequentemente acometido pelo OSA em cães, mais especificamente os ossos longos, que ocupam 75% da totalidade. Os 25% restantes são da incidência associada à ocorrência em esqueleto axial. Os membros torácicos (MT) são acometidos em 74% dos casos, em relação aos membros pélvicos (MP) a incidência ocorre na proporção de dois acometimentos em MT para um em MP (DALECK et al., 2016).

Para felinos é notada maior incidência de OSA em esqueleto apendicular, com relevante frequência em membros pélvicos. As regiões mais afetadas são porção distal do fêmur e proximal da tíbia, quando os membros torácicos são acometidos a porção proximal do úmero é a mais frequente (LITTLE; HARASEN, 2012). O OSA em esqueleto axial de felinos ocorre duas vezes menos do que em esqueleto apendicular (DERNELL et al., 2007). Em cães as porções do esqueleto axial mais atingidas são mandíbula e maxila; observações em outros ossos do crânio, bem como nas vértebras, pelve, cavidade nasal, seios paranasais e costelas já foram relatados (DALECK et al., 2016).

O OSA extra-esquelético (OE) foi raramente descrito em pequenos animais, crescem em tecidos moles, normalmente quando não há lesão primária óssea. Cerca de 40% dos casos de OSA em gatos são extra-esqueléticos. Algumas ocorrências estão ligadas à locais onde foram aplicadas injeções (HELDMANN, ANDERSON, WAGNER-MANN, 2000; HERSHEY et al., 2000; MCNEIL, 2007; DIMOPOULOU et

al., 2008) Há alguns relatos de OSA extra-esqueléticos em felinos, no duodeno (STIMSON et al.; 2000), na órbita ocular após enucleação (GROSKOPF, DUBIELZIG, BEAUMONT; 2010) e no fígado (DHALIWAL, JOHNSON, KITCHELL; 2003).

O índice de metástase pode estar relacionado à região do esqueleto acometida. Para cães existem chances relevantes de metástase quando o OSA está em esqueleto apendicular. Para ambas as espécies, o OSA em esqueleto axial tem menor agressividade, contudo há possibilidade de metástase em alguns indivíduos, mas a expectativa de vida ultrapassa 12 meses quando há intervenção efetiva no tumor primário. De forma abrangente, para felinos domésticos o potencial metastático para OSA é baixo, atingindo menos do que 20% (MORRIS; DOBSON, 2001; MORRISON, 2002).

O comportamento biológico do OSA de esqueleto axial é semelhante ao que ocorre em esqueleto apendicular, com ressalva para o que acomete a mandíbula. Quando em região axial, a gravidade do OSA se relaciona mais ao grau de invasão dos tecidos do que pelo índice metastático (DALECK et al., 2016). Em cães, os osteossarcomas em mandíbula e maxila correspondem a 10% das neoplasias desses ossos e costumam ter alto potencial metastático e agressividade local (SCHULZ, 2014).

A classificação do OSA abrange o tipo de célula presente e sua atividade tumoral. É dividido em osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, de células gigantes, telangiectásico, pouco diferenciado ou combinado. A apresentação rara do OSA é telangiectásico, que microscopicamente se assemelha a um hemangiossarcoma (MORRIS; DOBSON, 2001; CARLSON; WEISBRODE, 2013).

Existem relatos sobre o aparecimento de OSA decorrente do uso de implantes ósseos utilizados para redução de fratura, como abordado por Sonnenschein et al., (2015) em um paciente felino que havia sofrido uma fratura de Salter-Harris tipo 1 há 17 anos, que foi reparada com fio de Kirschner. Baum et al., (2018) relataram um caso semelhante, também em um felino com uma fratura no fêmur reduzida com pino intramedular há 11 anos.

### 3.2.2. ETIOLOGIA

A etiologia do OSA não é precisamente elucidada, embora especule-se que tenha cunho multifatorial (MENDONÇA, 2008). Alguns autores sugeriram ligação com vírus baseados na ocorrência em ninhadas e experimentalmente na injeção de células cancerígenas de OSA em fetos caninos, porém, não houve sucesso na tentativa de isolar um vírus que pudesse ser fator etiológico preciso (DERNELL et al., 2007; DALECK et al., 2016).

Tratando-se de OSA apendicular sugere-se que os ossos longos suportam mais peso nas regiões proximais às físes, geralmente de consolidação tardia, como se observa em grandes raças de cães. Devido à sustentação esses ossos estão sujeitos à microlesões frequentes em suas porções metafisárias, estas possuem maior atividade celular. O estímulo necessário para o reparo dessas lesões induzem o aumento de mitoses, o que fomenta os riscos mutagênicos de surgimento de células cancerígenas da linhagem do OSA (GELLASCH et al., 2002; DERNELL et al. 2007; OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008).

Fraturas não consolidadas ou que tardiamente passaram por consolidação natural foram associadas ao surgimento de OSA (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008). O uso de implantes, também, é interpretado como fator predisponente (DALECK et al., 2016). Em ambos os casos, assim como na osteomielite, a incidência baseia-se em frequente movimentação celular associada a inflamação crônica e ao estímulo de proliferação, o que possivelmente induz o desenvolvimento de células neoplásicas. Os mediadores inflamatórios por estimularem respostas adaptativas, conferirem resistência à apoptose e adequarem o ambiente para angiogênese, além de induzir mutações pró-neoplásicas podem contribuir para formação de tumores (SCHACTER; WEITZMAN, 2002; BAUM; SKINNER; BOSTON, 2018).

Em cães, a média de desenvolvimento de OSA pós-fratura é de 5 anos ou mais, enquanto em gatos os 5 anos exatos são estimados, apesar da maioria dos casos reportados ocorrerem dentro de 5 a 16 meses após abordagem cirúrgica. (SONNENSCHNEIN; DICKOMEIT; BALI, 2012; SKINNER; BOSTON, 2018).

O surgimento de OSA é raro após o uso de radioterapia. Casos de ocorrência e estudos foram reportados ao longo das últimas décadas como descrito por Gillette

*et al.*, (1990), em que testaram a radiação como terapia para dois grupos de cães e obtiveram estimativa de 1,7 a 5 anos após o tratamento experimental para o desenvolvimento de OSA secundário, enquanto McEntee *et al.*, (2004) realizaram estudo retrospectivo em 57 cães tratados com radiação para epúlida acantomatosa, 3,5% dos indivíduos apresentaram sarcoma ou OSA 5,2 e 8,7 anos após o término da radioterapia (DERNELL *et al.*, 2007; OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008; SOUZA, 2017).

Existem fatores celulares e moleculares relacionados ao OSA. A mutação homozigótica da p53 se relaciona ao surgimento de OSA em humanos. Em cães, sugere-se que o gene supressor da p53 aparece mutado e supreexpressado, também mais recorrente em ossos longos do que em chatos. A informação acerca do gene pode ser relacionada ao desenvolvimento do tumor (DERNELL *et al.*, 2007). Hershey *et al.*, (2005) promoveram pesquisa em 80 gatos com espontâneo sarcoma associado à vacina (VAS) avaliando, através de imuno-histoquímica a expressão de p53. Dos tumores que passaram por análise 44% apresentaram p53 citoplasmático, concluiu-se que a detecção de p53 mutado é uma boa ferramenta no prognóstico de VAS, já que a ausência do supressor de tumor é associada ao surgimento da neoplasia, o que incentiva a criação de novos tratamentos para o mesmo.

A tropomiosina-quinase é um protooncogene expressa em tumores primários e lesões metastáticas pulmonares, os níveis de precisão foram avaliados em pesquisa realizada por Fan *et al.*, (2008), sendo a proporção de 10/15 e 9/12, respectivamente. Investimentos em estudos sobre antagonistas na tropomiosina-quinase configuram uma possibilidade no tratamento de OSA (DALECK *et al.*, 2016). O hormônio do crescimento (GH) é considerado fator etiológico do OSA, o GH depende da somatomedina, proteína que potencializa o desenvolvimento dos ossos e a produção local do seu RNA mensageiro, contribuindo para o crescimento de células tumorais (BERSANO, 2006; PIMENTA *et al.*, 2013).

Daleck *et al.* (2016) apontam o flúor como possível fator etiológico, o mesmo tem efeito acumulativo nos ossos e teria atividade nos sítios de multiplicação óssea induzindo o crescimento de células tronco demasiadamente, o que poderia culminar no aparecimento de neoplasias.

### 3.2.3. COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

O OSA é um tumor mesenquimal caracterizado pela produção de osteóide por células ósseas primitivas. Esta característica o diferencia histologicamente de outros tumores ósseos não osteogênicos (THOMPSON; POOL, 2002; PIMENTA et al., 2013). As células primitivas que participam do processo biológico do OSA são multipotentes, o que abre precedente para haver um padrão histológico não uniforme, havendo além de formação de osteóide, a formação de cartilagem e colágeno, de acordo com a predominância de um dos padrões citados, portanto, é recomendado realizar diagnóstico diferencial para outras neoplasias ou sarcomas ósseos (CAVALCANTI, 2007).

É um tumor com crescimento rápido, de caráter invasivo e destrutivo. No esqueleto apendicular, principalmente em cães, é altamente maligno e metastático. A via metastática é hematogena e os pulmões são os sítios de ocorrência mais comuns. No esqueleto axial costuma ser menos agressivo, invasivo e tem menor incidência, como ocorre com OSA em crânio (MORRIS; DOBSON, 2001).

Segundo Morris e Dobson (2001) o OSA pode ser de origem medular e periosteal, sabe-se que o primeiro tem comportamento maligno e agressivo, enquanto o segundo costuma causar o mínimo de lise óssea pois cresce ao lado do periósteo e do córtex, porém, OSA periosteal de alto grau tem caráter invasivo intraósseo e maligno. OSA extra-esquelético também se caracteriza pela formação de osteóide e esporadicamente por cartilagem, como a denominação explica ocorre em tecidos moles e não tem conexão com a estrutura esquelética (JÚNIOR GARDINELLI; MARTELLI, 2014).

O tipo, a quantidade de matriz produzida e as características celulares são os parâmetros para classificar o OSA em: pobremente diferenciado, fibroblástico, condroblástico, osteoblástico e telangiectático (CARLSON; WEISBRODE, 2013). Waters (1998) relata que OSA tende a ser osteoblástico quando acomete o crânio.

O OSA pobremente diferenciado tem quantidade mínima de matriz óssea e células pleomórficas e volumosas equivalentes às células estromais da medula. O tipo fibroblástico costuma apresentar células fusiformes e vasta matriz osteóide; enquanto no condroblástico predominam células mesenquimatosas e matriz condroblástica e

osteóide. O OSA osteoblástico é essencialmente formado por osteoblastos anaplásicos com características específicas e pode ser classificado pela quantidade de matriz osteóide produzida em: produtivo, além de abundância de matriz possui uma conformação com células neoplásicas entrelaçadas, e em não produtivo com reduzida porção de osteóide, lesões líticas e osteoblastos anormais. Por fim o exemplar telangiectático tem como característica vários calibres de vasos e reduzida matriz osteóide (THOMPSON; POOL, 2002; BERSANO, 2006; DALECK et al., 2006; PIMENTA et al., 2013).

Em ensaio realizado por Cavalcanti et al., (2004), 46 cães com OSA foram analisados a fim de avaliar diversos fatores de incidência, dentre eles a proporção de cada tipo celular, concluindo que a maior porcentagem foi de padrões combinados (52%), seguido pelo OSA osteoblástico (32,6%), condoblástico (9,6%) e telangiectático (5,8%).

Há outra modalidade de classificação, a radiográfica, que pode ser escalonada em lítica, esclerótica ou mista (CARLSON; WEISBRODE, 2013). Na obra de Carvalho e Imasaki (2007), a apresentação radiográfica mista está descrita como a mais prevalente e possui características osteolíticas e osteoblásticas ou produtivas, como descreve. A osteolítica é acompanhada de metástases, invade os tecidos moles adjacentes e causa lise cortical, enquanto a osteoblástica é observada a partir de aumento da densidade óssea, no local acometido, tendo caráter proliferativo (SOUZA, 2017).

A única forma capaz de apresentar-se com classificação osteoblástica na radiografia é o OSA osteoblástico produtivo. Os tipos de OSA pobremente diferenciado, osteoblástico não produtivo, telangiectático e de células gigantes costumam ser osteolíticos, 50 % dos fibroblásticos promovem lise óssea e a outra metade tem aspecto radiográfico misto. Parte dos osteossarcomas condroblásticos avaliados em radiografia são osteolíticos, mas sua maioria costuma ter padrão misto. É comum à forma lítica e à mista serem de OSA com padrões heterogêneos, os OSA osteoblásticos moderadamente produtivos são de exclusiva representação radiográfica mista (THOMPSON; POOL, 2002).

### 3.2.4. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos observados em casos de OSA apendicular costumam ser claudicação e aumento de volume. A osteólise do osso cortical ocasionada pela extensão tumoral no canal medular leva à descontinuidade do periósteo causando dor característica. Microfraturas patológicas podem ocorrer agregando ao nível de dor do indivíduo. Visto que a maior incidência de OSA apendicular é em úmero, tíbia e fêmur é notada a ocorrência de tumefação na extremidade afetada (DERNELL et al., 2001; LIMA et al., 2017).

O exame clínico de paciente com OSA apendicular irá demonstrar a sensibilidade local, a atrofia muscular com grau variável, a perda de conformação normal da região e a redução da capacidade de movimentação do membro. Há susceptibilidade a fraturas espontâneas, estas promovem edema local e conseqüentemente aumentam a pressão do líquido intersticial, com redução de suprimento sanguíneo local, sendo assim decresce o nível de oxigenação tecidual e compromete a atividade de fármacos. A incidência de metástase para linfonodos regionais é pequena, sendo mais comum em caso de osteomielite. O acometimento sistêmico do indivíduo pode ser silencioso e no que se refere a felinos é raro o acometimento metastático em um primeiro momento (EHRHART; RYAN; FAN, 2013; DALECK et al., 2016; SPÍNOLA, 2019).

O histórico clínico de um paciente com OSA axial pode variar de acordo com sua localização. De forma geral apresentam inchaço e dor, podendo levar a claudicação. Quando a coluna é acometida pode ocorrer dor e hiperestesia associada ou não a distúrbios neurológicos. A afecção do crânio pode levar a disfagia por localização em sítio oral, orbital ou mandibular, por causar dor ou impedir abertura da cavidade oral, exoftalmia, espirros e descargas do trato respiratório superior quando os sítios nasais são lesionados (DERNELL et al., 2001. SCHULZ, 2014).

Felinos com OSA axial em região de crânio, afetando cavidade oral, mandíbula, malar ou orbital podem evidenciar ptialismo, anorexia, emagrecimento progressivo, halitose, redução e parada do asseio com os pelos (NORTHRUP, 2006; REIS, 2008). De modo geral a manifestação característica é o edema doloroso (SCHULZ, 2014).

Os sinais associados ao OE tendem a ser mutáveis correspondendo ao órgão em que se encontra, como descrito por Dhaliwal e colaboradores (2003), um caso de OSA primário no fígado de um felino, com 13 anos; foram avaliados sinais clínicos específicos como murmúrio sistólico de baixo grau, letargia, mudança de comportamento, em urinálise observou-se alteração do número de proteína e presença de sedimento acelular.

### 3.2.5 DIAGNÓSTICO

A abordagem do paciente com suspeita de OSA não difere de qualquer outra em um primeiro momento. Todo o indivíduo deve ser avaliado, contando com perfil hematológico e bioquímico, assim como urinálise e anamnese detalhada sobre o histórico e terapêuticas prévias. De posse de todos os parâmetros acerca do animal é possível direcionar as suspeitas e adequar possíveis terapêuticas (JERICÓ; NETO; KOGICA, 2017).

O diagnóstico de OSA, assim como de outras neoplasias e reações inflamatórias pode ser concluído através de exames complementares. A citologia aspirativa com agulha fina é uma das técnicas, juntamente com a análise histopatológica do tumor (WELLMAN, 1990). Embora a citologia seja uma técnica menos invasiva, com fácil coleta de material e que possibilita obtenção rápida de resultados a análise histopatológica é o exame de eleição, uma vez que mantém a arquitetura do tecido neoplásico e fornece quantidade considerável de material (BERZINA, 2008; TEXEIRA et al., 2008).

A análise histológica através de biópsia confere maiores riscos para obtenção de material e aumenta o período até chegar a um diagnóstico. Porém, apesar de vantajosa a citologia pode oferecer, em muitas situações, apenas a certeza de que há células de caráter maligno presentes, o que é um resultado genérico por não ser capaz de classificar o tipo tumoral em questão. Ademais, o exame citológico em osso oferece dificuldade de penetrar o córtex (JORDA et al., 2000; DODD et al., 2002; SABATTINI et al., 2017).

O exame histopatológico realizado com amostra proveniente de biópsia ou de massa tumoral obtida por meio de procedimento cirúrgico ou *post-mortem* é

considerado o método de eleição para avaliação da arquitetura tecidual. Existem impasses que envolvem a amostra, quando não são suficientemente representativas, ou por ter extensa zona necrótica, áreas de lacunas hemáticas ou osso reativo. A retirada de parte da neoformação consiste em um método de obtenção de diagnóstico pré-operatório, porém, sua realização inclui sedação e no processo acidentes são prováveis, como fratura patológica ocasionada pela lise óssea promovida pelo tumor, hematoma, dor e estímulo local de células tumorais (SABATTINI et al., 2017)

A imuno-histoquímica é uma alternativa para análise patológica, utiliza anticorpos primários contra antígenos presentes na amostra histológica. Os antígenos citados são os marcadores tumorais, geralmente proteínas. A técnica é vantajosa pois é capaz de detectar a presença do antígeno e quantificá-lo. (AMORIM, TORRES, KIUPEL, 2016).

O perfil bioquímico do animal pode direcionar o estado clínico e a afecção presente, a enzima fosfatase alcalina aumentada pode sugerir uma série de alterações, como lesão em fígado. Sugere-se que a mesma possa oferecer um norte no momento de pesquisa diagnóstica por conta da sua relação com atividade celular, que indicaria a atividade de células neoplásicas fornecendo um panorama da extensão tumoral, além de evidenciar prognóstico ruim quando elevada (CASTRO et al., 2008; GARCEZ et al., 2009).

É possível também lançar mão de exames de imagem como a radiografia, tomografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética. Os achados radiográficos variam com a classificação do OSA em lítico, osteoblástico ou produtivo e misto (CARVALHO; IMASAKI, 2007).

Apesar da classificação, o exame radiográfico não demonstra sinais patognomônicos da destruição cortical e a resposta do periósteo são comuns em OSA, fibrossarcoma e condrossarcoma. Na imagem radiográfica de um OSA lítico é visível a destruição óssea cortical e esponjosa que é caracterizada pelas superfícies ósseas reabsorvidas que não são obscurecidas pela matriz do tumor ósseo, a matriz óssea reativa exhibe, através do novo periósteo, sua forma irregular em depressão ou proeminência. A visualização por meio de raio x de um OSA osteoblástico infere sua alta densidade, é tipicamente formado em ossos de superfície plana, como mandíbula, ílio e ísquio; matriz tumoral amorfa preenche o canal medular e ao passo em que o

córtex é destruído sua identificação só se torna possível se houver alguma porção intacta. A maioria dos tipos de OSA que são radiograficamente mistos costumam ter a princípio lesões líticas e em seu curso invasão do perióstio com destruição do córtex (THOMPSON; POOL, 2002).

Devido ao risco de metástase associado ao OSA, que ocorre por via hematogena e tem predileção por sítios pulmonares é importante a pesquisa de sinais metastáticos. A utilização de radiografia de tórax é difundida pelo baixo custo empregado e pelo grau de sensibilidade quando se trata de lesões ósseas (EHRHART; RYAN; FAN, 2013; LITTLE; HARASEN, 2015; SPÍNOLA, 2019).

A ultrassonografia tem capacidade reduzida de avaliação de tecidos ósseos devido à absorção e reflexão das ondas que incidem na estrutura. Mas consiste em uma ferramenta na varredura de metástase, utilizando cortes longitudinais e transversais em cada órgão avaliado. Para realização do exame é importante o animal estar em jejum e com a vesícula urinária repleta (CARVALHO, 2004; BERSANO, 2006, PIMENTA et al., 2013).

O uso da tomografia computadorizada (TC) para avaliação oncológica é ideal para visualização de tecidos sem sobreposição, além de ter maior sensibilidade para a demonstrar lise óssea e formação de osteóide. A TC é o exame de imagem mais indicado para detecção de metástase devido a sua sensibilidade. Identifica com precisão nódulos nos linfonodos, nos pulmões e no mediastino, associados ou não a ao sistema linfático e é de grande auxílio no planejamento cirúrgico (DORSEY, 2004; OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008, SPÍNOLA, 2019).

A ressonância magnética demonstra com qualidade os tecidos moles adjacentes sendo muito útil pra criação de plano cirúrgico, principalmente quando a intenção é a preservação do membro e quando utilizada em conjunto com a TC e a cintilografia óssea. Fornece com mais precisão dados sobre a extensão intramedular da lesão tumoral. O impasse para realização do exame é a necessidade de sedação do indivíduo (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008; BICHARD; SHERDING, 2013; PIMENTA et al., 2013; DALECK et al., 2016; SILVA, 2017)

A cintilografia óssea também constitui um método de diagnóstico que avalia existência de metástase e traumas no indivíduo (SILVA, 2017). Em conjunto com a

TC confere precisamente ocorrência de metástase e a natureza tumoral. O uso de Metilenodifosfanato de Tecnécio (MDP-TC99), que é o rádiofarmaco utilizado por via endovenosa, mostra regiões de neoformação óssea, de aumento de suprimento sanguíneo e remodelamento regional, sendo assim é necessário a associação com outros exames, como avaliação histológica para confirmar a natureza tumoral do que está sendo observado (GELLER, GORLICK, 2010; PURANIK et al., 2014; RUFF, 2016; SILVA, 2017).

Micoses sistêmicas e osteomielite podem ter a mesma característica lítica que o OSA em imagens radiográficas, é importante a junção de outros métodos diagnósticos para afirmar o que era suspeita de OSA. A exemplo, a osteomielite costuma, quando não crônica, alterar o leucograma, além de ter drenagem purulenta e febre (SPÍNOLA, 2019). Segundo Daleck et al. (2016) outras lesões e doenças consideradas como diagnóstico diferencial são simples fraturas, avulsões, afecções tendíneas e ligamentosas, osteopatias metabólicas, osteopatia hipertrófica pulmonar e osteopatia metefiseal, por fim infartos ósseos e hipervitaminose.

### 3.2.6. TRATAMENTO

De posse do diagnóstico de OSA a análise do paciente em geral é necessária, fazendo uma varredura completa do estado em que se encontra, obtendo os valores hematológicos, bioquímicos, avaliação cardíaca, neurológica e segurança da presença ou ausência de metástases visíveis. Alterações nesses parâmetros norteiam a decisão sobre o tratamento da neoplasia. O tratamento cirúrgico é indicado tanto para casos de OSA apendicular, quanto para axial, associando o uso de terapia adjuvantes como quimioterapia, radioterapia e imunoterapia (SPÍNOLA, 2019). As margens cirúrgicas são direcionadas pela extensão tumoral e pelo resultado do estadiamento, é recomendada a ressecção até que haja apenas tecido saudável, normalmente são adotadas margens que variam de 2 a 3 cm. O objetivo é reduzir o nível de dor do animal, sendo indicado o uso de anti-inflamatórios esteroidais anteriormente ao procedimento ou a definição do plano de tratamento adequado (MORRIS; DOBSON, 2001).

A conduta do médico veterinário em se tratando de um paciente com OSA deve ser condizente com o comum prognóstico desfavorável ao envolver o surgimento de metástases, o que pode culminar em óbito, sendo assim, de acordo com o estado do mesmo e das possibilidades estudadas para o caso não se exclui a indicação de eutanásia, visando o mínimo sofrimento (MORRIS; DOBSON, 2001; SCHULZ, 2014).

#### 3.2.6.1. Abordagem cirúrgica de OSA em esqueleto apendicular

Quando a afecção ocorre nos membros o que deve ser levado em consideração é a capacidade do animal de ser submetido à amputação, tanto pelo estado geral do paciente quanto para sua qualidade de vida após a cirurgia, avaliando não só a perda de um membro como a extensão da lesão e a margem de segurança necessária (SILVA, 2017).

As margens cirúrgicas adequadas devem ser designadas após a identificação das bordas do tumor, em se tratando de membros a amputação pode ser alta ou baixa. Quando a neoplasia está localizada na escápula ou na porção proximal do úmero o indicado é amputação alta, pode ser feita desarticulação escápulo-umeral ou remoção da escápula. Apesar da desarticulação ser um procedimento menos complexo é preferível remover a escápula evitando a atrofia muscular ao redor da espinha escapular (BIRCHARD; SHERDING, 2013; SCHULZ, 2014).

É referido por Birchard e Sherding (2013), que quando não há envolvimento do fêmur a amputação pode ser realizada no seu terço médio. De forma complementar Schulz (2014) explica que quando há acometimento do fêmur a sua ressecção total precisa ser realizada, com retirada por desarticulação coxofemoral.

Em situações em que o OSA se encontra na articulação coxofemoral é necessário abordar com uma acetabulectomia ou com hemipelvectomy total, parcial medial caudal, parcial medial a cranial e caudal. Quando há completa remoção cirúrgica o prognóstico é mais inclinado ao favorável, em gatos é baixo o índice de metástase, conseguindo uma sobrevida de 22 a 44 meses, com auxílio de terapias adjuvantes (LITTLE; HARASEN, 2012; SCHULZ, 2014).

A técnica de preservação do membro ou *lamb sparing* é indicada para indivíduos com que não tem chances de qualidade de vida com apenas três membros,

que tem afecção ortopédica ou neurológica ou que os responsáveis optaram por não realizar o procedimento de amputação. Para que possa ser feita a técnica o OSA não pode ter ultrapassado mais do que 50% do osso em questão. A indicação é para OSA em regiões distal de rádio-ulna proximal do úmero e distal da tíbia e proximal do fêmur. São diversas as técnicas desenvolvidas, aloenxerto cortical, aloenxerto cortical com substâncias como metil polimetilmetacrilato, radiação intraoperatória, transporte ósseo e substituto ósseo protético de aço inoxidável, dentre outras (SCHULZ, 2014; DALECK et al., 2016; SPÍNOLA, 2019).

### 3.2.6.2. Abordagem cirúrgica de OSA em esqueleto axial

O OSA axial oferece desafios quanto a cirurgia proposta, sendo necessário planejamento e análise de possibilidades para retirada do seguimento ou osso completo, tendo como fator determinante as possibilidades de sobrevivência do paciente com o mínimo de qualidade de vida (DALECK et al., 2016; SPÍNOLA, 2019).

A abordagem cirúrgica de um OSA em esqueleto axial pode não ser bem-sucedida pela localização anatômica específica que restringe a possibilidade de retirada desses elementos, como ocorre em uma craniotomia, pelvectomia ou hemipelvectomia, associando às possíveis sequelas desses procedimentos. Ao retirar cirurgicamente tumores em região mandibular as modalidades de abordagem vão variar conforme a região afetada, pode ser total unilateral, total bilateral, rostral unilateral ou bilateral, caudal e segmentar. As sequelas associadas são, de forma abrangente, pitalismo inabilidade de apreensão de alimentos, a interrupção do asseio dos pelos para felinos, mandíbula flutuante e protusão da língua (VERSTRAETE, 2005; REIS, 2008).

Atualmente são utilizadas próteses para substituição do fragmento ou osso acometido como em caso relatado por Nakata et al. (2017) de um gato, de 7 anos de idade, no qual foi realizada hemilaminectomia da primeira vértebra lombar (L1), com subsequente substituição da mesma por prótese de titânio, preenchida por fosfato  $\beta$ -tricálcico, o procedimento conferiu ao animal maior longevidade, retorno de reflexos neurológicos e permaneceu sem sinais de metástase até a data do relato.

### 3.2.6.3. Terapias adjuvantes

A quimioterapia para pequenos animais visa aumentar a sobre vida e melhorar a qualidade da mesma, consistindo em um fator de controle de metástase. Para tumores ósseos é sempre indicada combinada com exérese do tumor, a indicação do início varia de 10 a 15 dias após o procedimento cirúrgico. O tratamento deve ser realizado em 4 ou 6 ciclos com dois medicamentos diferentes e intervalo de 21 dias entre os ciclos (DALECK et al., 2016).

O fármaco de eleição é a cisplatina, porém, devido a sua nefrotoxicidade é recomendado administrar com fluidos para estimular a excreção. A carboplatina, na dose de 300mg/m<sup>2</sup>, surge como alternativa, pois é uma platina de segunda geração com menor índice de nefrotoxicidade não sendo necessário a administração endovenosa de fluidos, embora seja recomendado, o seu custo elevado em face do valor comercial da cisplatina é compensado pela redução do efeito adverso em questão (MORRIS; DOBSON, 2001; DALECK et al., 2016).

Apesar de causar náuseas, anorexia, e supressão da medula óssea além da nefropatia a cisplatina aumenta a sobre vida do paciente em até um ano. Pode ser utilizada associada com a doxorrubicina visando o aumento da expectativa de sobrevivência do paciente, na dose 60mg/m<sup>2</sup> e 20mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, sem esquecer de monitorar a função renal e manter a hidratação. O uso isolado da doxorrubicina pode ser feito na dose de 30mg/m<sup>2</sup> a cada duas semanas, como efeitos colaterais pode levar a choque anafilático, toxicidade gastrointestinal e cardíaca e supressão medular (SCHULZ, 2014; DALECK et al., 2016).

Administração de quimioterápicos previamente à abordagem cirúrgica tem efeitos consideravelmente positivos, tanto para facilitar a ressecção da massa quando para estender o período de vida restante ao paciente. A utilização imediatamente após também expressa ótimos resultados como com o uso da associação de cisplatina e doxorrubicina após 24h do procedimento, o que garantiu sobrevida de 24 meses (OSBORNE; KHANNA, 2012; DALECK et al., 2016). Há a possibilidade de resistência aos quimioterápicos e está associada à mutação da proteína p53 (CAVALCANTI, 2007).

O uso de radioterapia é uma opção quando não tem como retirar a massa tumoral com margens adequadas, ou quando a amputação não é um tratamento adequado. É uma terapia adjuvante paliativa e atua reduzindo a dor e a inflamação local por meio da lise das células cancerígenas e inflamatórias, mas tem efeitos adversos como descamação, alopecia, fratura patológica e supressão da medula óssea. Os relatos envolvendo o surgimento de OSA após o uso de radioterapia são importantes de serem considerados na indicação da mesma (ETTINGER; FELDMAN, 2004; BERSANO, 2006; ISAKOFF et al., 2015; DALECK et al., 2016).

### 3.2.7. PROGNÓSTICO

Os fatores a serem avaliados quando se objetiva determinar o prognóstico de uma afecção são diversos e podem variar de acordo com o indivíduo. O estado clínico geral do paciente, o escore corporal, a ingesta alimentar e hídrica, os exames hematológicos e o período de evolução são de suma importância para a cura ou sobrevida com qualidade. Ao comparar as espécies é notada a diferença de prognóstico. Os felinos com OSA apendicular têm prognóstico favorável em relação aos cães, para os primeiros ocasiões raras denotam a ocorrência de metástase nos estágios iniciais e a neoplasia se comporta de forma menos agressiva (CAVALCANTI, 2007; LITTLE; HARASEN, 2012).

A amputação costuma ser curativa para gatos, atingindo sobrevida de 49,2 meses, com relatos de sobrevivência de apenas 5,5 a 6,07 meses quando acometem esqueleto apendicular. O uso de tratamento adjuvante é raro, o que se deve à baixa ocorrência de metástase. O OSA extra esquelético e apendicular tem prognóstico melhor do que o axial em gatos, o que se deve a dificuldade de remoção completa da neoformação. Em contra partida, Northrup et al., (2006) em pesquisa, afirmaram haver controle local do tumor quando há acometimento de mandíbula seguido de ressecção de mais de 50% do segmento ósseo, com ampliação da sobrevida em até dois anos.

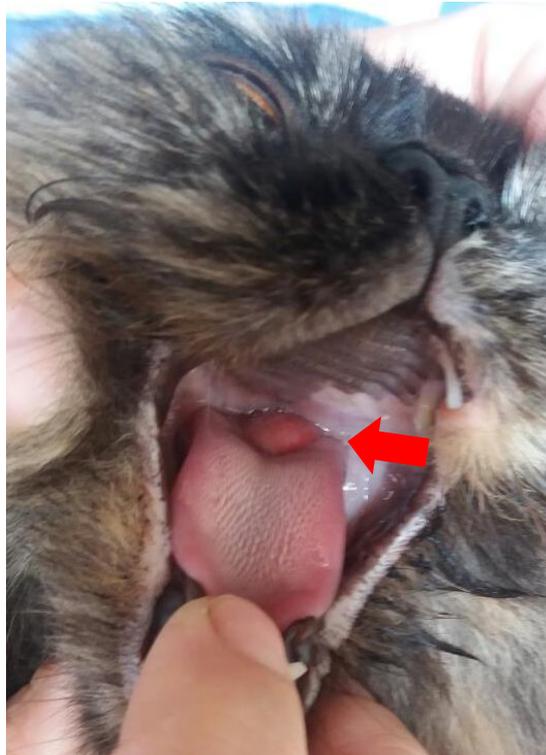
A determinação do tipo histológico de OSA e do seu grau de desenvolvimento influencia na recuperação do paciente, o nível de FA é um dos fatores que direcionam o prognóstico (NELSON; COUTO, 2006; WITHROW; VAIL; PAGE, 2013).

#### 4. RELATO DE CASO

Uma felina com cerca de 5 anos, sem raça definida (SRD), com peso de 1,97 kg foi atendida no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV-UFRB) no dia 3 de dezembro de 2018. A queixa principal foi de um aumento de volume na mandíbula no lado esquerdo com evolução de três semanas.

O animal é semi-domiciliado. O histórico clínico do paciente inclui emagrecimento progressivo e inapetência desde o surgimento de neoformação na face. Havia terapêutica prescrita por médico veterinário de outra instituição, com: Amoxicilina com Clavulanato de Potássio 25mg/kg, VO, BID, durante 10 dias; Prednisolona 5 mg, VO, BID, durante 5 dias, reduzindo para 2,5mg/kg, VO, SID por 15 dias e spray de lidocaína, para borrifar 15 minutos antes de cada refeição. As medicações tinham sido indicadas pela presença de tumoração anterior, que se especulou ter sido induzida por stress, porém, sem diagnóstico definitivo. A mesma regrediu antes do momento da consulta no HUMV. (Figura 9).

Figura 9: Felina, 5 anos, SRD, com aumento de volume anormal em cavidade oral, com aspecto macio e de coloração semelhante a mucosa.



Tumoração evidenciada pela marcação.

Fonte: Fornecido pela tutora.

Após o início da administração das medicações as fezes ficaram com consistência amolecida e coloração amarelada, evoluindo para marrom escura. Juntamente com o quadro de inapetência o animal passou de hipodipsia para adipsia, fazendo-se necessária a administração forçada de ração comercial diluída em água, via oral, 10ml e líquido via oral, 5 ml de soro caseiro, durante três dias, fornecido pela tutora. Com a redução da ingestão de água a urina ficou amarelo escura, sem demais alterações.

Na anamnese do sistema reprodutivo foi informado que o último estro havia ocorrido há um mês, a paciente nunca foi submetida ao uso de anticoncepcionais, seu último parto datava de um ano e meio. A higiene com banho era realizada com intervalos de vinte dias, utilizando produtos veterinários. A responsável pela paciente não relatou alterações nos demais sistemas, mas notificou apatia, quadro caracterizado pela mesma como depressão.

O exame físico expôs parâmetros dentro da normalidade, com exceção do turgor cutâneo, da coloração das mucosas e do score corporal 1, denotando desidratação e nutrição insuficiente (tabela 1). Notada pulciose. A ausculta cardíaca demonstrou bulhas rítmicas e normofonética, a respiratória, campos limpos, ausência de estertores e crepitação. O tumor na face, estava localizado na topografia da mandíbula esquerda, próximo a articulação temporo-mandibular, medindo cerca de 2 cm, aderido, indolor, não ulcerado e não eritematoso. A abertura da cavidade oral não era possível pelo animal e nem de forma induzida pelo médico veterinário. A suspeita diagnóstica principal para a nodulação foi de ameloblastoma, com diagnóstico diferencial para fibrossarcoma e osteossarcoma.

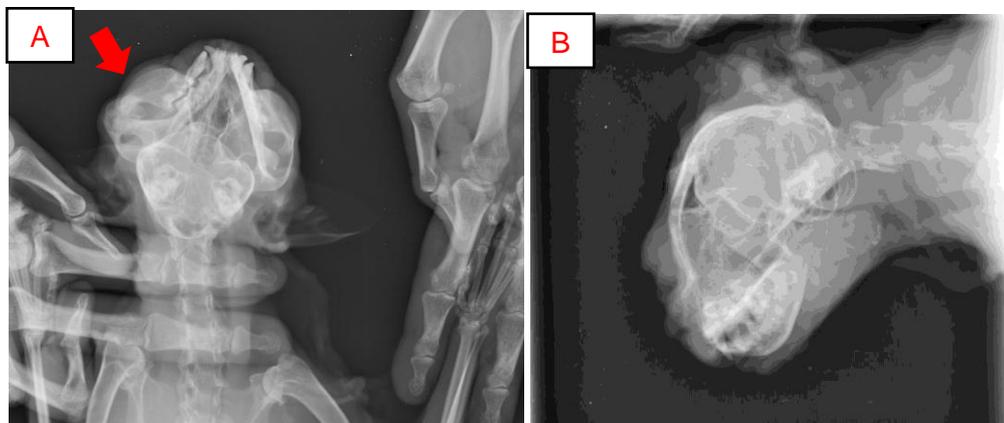
Tabela 1: Parâmetros fisiológicos pré-cirúrgicos observados no animal. Com alterações na coloração das mucosas, no turgor cutâneo e no estado nutricional.

Parâmetro	Resultado
Frequência cardíaca	180 bpm
Frequência Respiratória	29 rpm
Temperatura	38,1°C
Mucosas	Levemente pálidas
TPC	<2"
Hidratação	Desidratação leve
Estado nutricional	Caquético (score 1)
Pulso	Forte e sincrônico
Posicionamento	Estação
Linfonodos	Superficiais não reativos
Palpação abdominal	Sem abdominalgia

Fonte: Adaptado de HUMV-UFRB.

Devido ao quadro urgente de caquexia resultante da incapacidade do animal abrir a boca e não conseguir alimentar-se satisfatoriamente, a cirurgia para exérese foi indicada ainda que sem realização de citologia aspirativa, devido a conformação rígida da neoplasia. Diante da necessidade de avaliação geral do paciente e da abordagem cirúrgica foi solicitado hemograma e leucograma (tabela 2) e para avaliação da massa, radiografia de tórax nas incidências ventro-dorsal, latero-lateral direita e esquerda (Figura 10).

Figura 10: Felina, 5 anos, SRD, radiografias de crânio pré-cirúrgicas.



A: Incidência ventro-dorsal do crânio evidenciando tumoração do lado esquerdo da mandíbula, com padrão misto (lítico e proliferativo). B: Incidência latero-lateral esquerda, visualiza-se o padrão misto ainda que haja sobreposição.

Fonte: Setor de Imagem HUMV-UFRB

Ainda que a análise de hematimetria denotasse discreta baixa no hematócrito e redução das proteínas plasmáticas totais, a leucometria neutrofilia e linfopenia não foram considerados fatores alarmantes que impedissem a indicação cirúrgica, que foi marcada para cerca de 10 dias após o primeiro atendimento. A prescrição medicamentosa no fim da primeira consulta foi apenas o Cloridrato de Tramadol, 2,5 mg/kg, BID, durante 10 dias, afim de controlar a dor atribuída a tumoração.

Tabela 2: Hemograma e Leucograma, felino, fêmea, SRD, 5 anos apresentando hematócrito discretamente reduzido e leucopenia por linfopenia (vermelho) e neutrofilia (azul).

<b>Hematimetria</b>				
	Valores Encontrados		Valores de referência	
<b>Hemácias (x 10<sup>6</sup>/µl)</b>	5,17		5,0-10,0	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	8,25		8,0-15,0	
<b>Hematócrito (%)</b>	23,00		24-45	
<b>VCM (fL)</b>	44,49		39-55	
<b>CHMCM (%)</b>	33,87		30-36	
<b>PPT (g/dL)</b>	5,4		6,0-8,0	
<b>Plaquetas (/µl)</b>	368.650		230.000=680.000	
<b>Metarrubricitos</b>	0			
<b>Reticulócitos:</b>	Pontilhados	Agregados	Pontilhados	Agregados
<b>Absoluto (µl)</b>	X	X	5-500.000	0-80.000
<b>Corrigido (%)</b>	X	X	0-10	0-1,0
<b>Leucometria</b>				
	Valores Encontrados		Valores de referência	
<b>Leucócitos totais</b>	5.050		5.500-19.500	
	(%)	(/µl)	(%)	(/µl)
<b>Metamielócitos</b>	0%	0	0	0
<b>Neutrófilos</b>	0%	0	0-3	0-300
<b>Bastonetes</b>				
<b>Neutrófilos</b>	89%	4.495	35-75	2500-12.500
<b>Segmentados</b>				
<b>Linfócitos</b>	8%	404	20-55	1500-7.000
<b>Eosinófilos</b>	2%	101	2-10	100-1500
<b>Monócitos</b>	1%	50	0-4	0-850
<b>Basófilos</b>	0%	0	0-1	0-100

Fonte: Adaptado de Setor de patologia clínica, HUMV-UFRB.

No dia 12 de dezembro de 2018, 9 dias após a primeira consulta o procedimento cirúrgico foi realizado. O protocolo anestésico escolhido foi composto

de medicação pré-anestésica e indução intravenosa com manutenção inalatória, os fármacos utilizados estão dispostos na tabela 3. O procedimento realizado é classificado como mandibulectomia unilateral total do lado esquerdo e ressecção de pequena porção de zigomático, do palato e enucleação ipsilateral, estes foram retirados para que as margens fossem respeitadas, o material foi encaminhado para análise histopatológica. Devido ao acesso cirúrgico na cavidade oral foi necessário realizar faringostomia, para entubação traqueal.

Tabela 3: Fármacos anestésicos utilizados no procedimento cirúrgico compondo as etapas de MPA, indução e manutenção.

Fármaco	Dose	Via
<b>Medicação pré-anestésica</b>		
Xilazina	0,5mg/kg	IM
Petidina	0,3mg/kg	IM
Ketamina	10mg/kg	IM
<b>Indução</b>		
Propofol	10mg/kg	IV
<b>Manutenção</b>		
Isoflurano	1-3%	IN

Fonte: Adaptado do setor de anestesiologia, HUMV-UFRB.

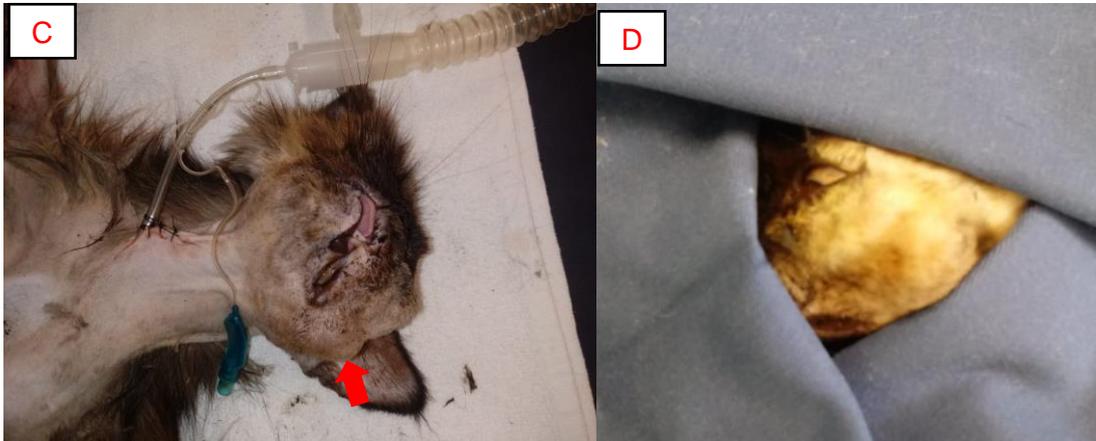
Após posicionamento do paciente no decúbito dorsal, tricotomia da face e pescoço e antisepsia oral e do local da incisão (figura 10) foi performada a técnica cirúrgica descrita no quadro 1. Durante a cirurgia ocorreu parada cardíaca sendo necessária administração de Atropina 0,44mg/kg, IV e Efedrina no volume de 0,1ml, IV, objetivando promover normalização dos parâmetros. A massa tumoral retirada foi encaminhada para análise histopatológica, juntamente com a pequena porção do zigomático, o olho esquerdo e fragmento do palato. Ao finalizar a cirurgia a paciente recebeu medicação reversora de Xilazina ( $\alpha$ -2 adrenérgico), a loimbina na dose de 0,2mg/kg, IV, com objetivo de reverter o efeito sedativo do anestésico e Doxapram 1mg/kg, IV visando a estimulação da respiração autônoma após a indução anestésica. Ainda foi aplicada Morfina objetivando promover analgesia, na dose de 0,5mg/kg, IM, em dose única.

Quadro 1: Esquema das técnicas cirúrgicas de mandibulectomia e enucleação realizadas no procedimento.

Técnica cirúrgica de mandibulectomia total unilateral e enucleação	
1°	Determinação da região onde está localizada a massa e a porção a sofrer exérese. Por meio de visualização e planejamento prévio com auxílio de exames de imagem (Fig. 11);
2°	É indicado respeitar margens de no mínimo 1 a 2 cm;
3°	Deve-se estender a comissura labial ou realizar incisão para melhor visualização;
4°	Prosseguir incisando a mucosa bucal, gengival e sublingual;
5°	Utilizando levantador de periósteo expor as faces lateral e ventral do ramo mandíbula;
6°	Os músculos mentalis, orbicular da boca, bucinador, milo-hióideo, gênio-hióideos, genioglosso, masseter, digástrico, temporal e pterigoide ligados à parte da mandíbula que está sendo ressectada devem ser seccionados, elevados ou retraídos, conforme necessidade objetivando o mínimo de trauma (Fig. 12-E);
7°	O osteótomo pode ser utilizado para separar o ramo da sínfise mandibular (Fig. 12-F);
8°	Ao delimitar a articulação temporo-mandibular deve-se incisar a cápsula articular e suceder com a desarticulação por meio de movimentos de rotação (Fig 13-G);
9°	Após identificação da artéria mandibular realizar ligadura (Fig 13- H);
10°	Quando finalizada a ressecção, inspecionar a integridade do frênulo lingual e os ductos salivares das glândulas mandibulibalares;
11°	Recomenda-se aparar as pontas ósseas e afinar margens com pinça de goiva;
12°	A fim de aproximar as bordas elevar a mucosa e submucosa, que precisam estar livres de tensão com as mucosas sublingual e gengival;
13°	Antes de incidir com a sutura nas bordas foi iniciada a enucleação, iniciar com cantotomia lateral;
14°	Divulsão da conjuntiva e secção dos músculos extraoculares;
15°	Posteriormente pinçar e seccionar o nervo óptico e o músculo retrator;
16°	Proceder com o pinçamento e ressecção da terceira pálpebra;
17°	Síntese da conjuntiva e subcutâneo;
18°	O primeiro padrão de sutura a ser realizado sobre a incisão da mandibulectomia, deve ser simples e sepultado na submucosa;
19°	O segundo padrão deve ser feito com sutura de aproximação descontínua para aproximar as mucosas labial, sublingual e gengival;
20°	Sobre a pele utilizar padrões simples preferivelmente (Fig 14);

Fonte: Maggs; Miller (2006); Radlinsky (2014).

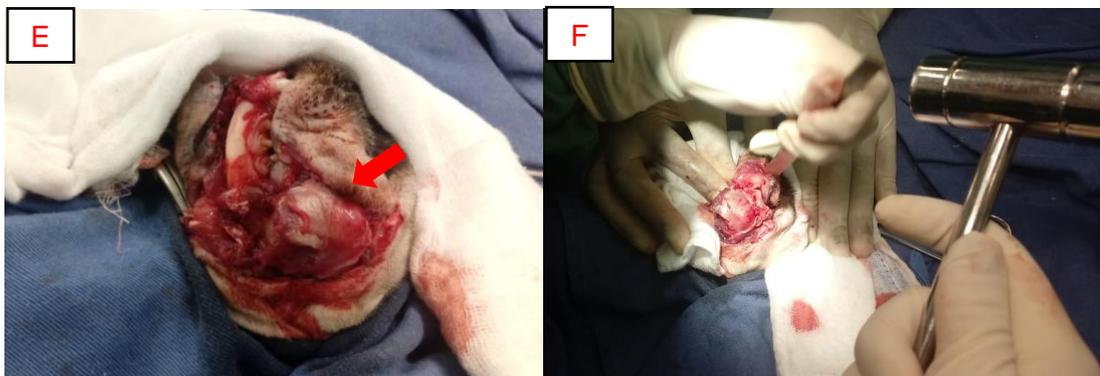
Figura 11: Paciente felina, 5 anos, em decúbito dorsal indicado e área de abordagem da cirurgia de mandibulectomia total unilateral evidenciada.



C: Paciente com tricotomia ampla em cabeça, face lateral e pescoço, a região da neoplasia evidenciada pela marcação. D: Região a ser abordada, com a massa tumoral preservada pela colocação de campos cirúrgicos estéreis.

Fonte: HUMV-UFRB.

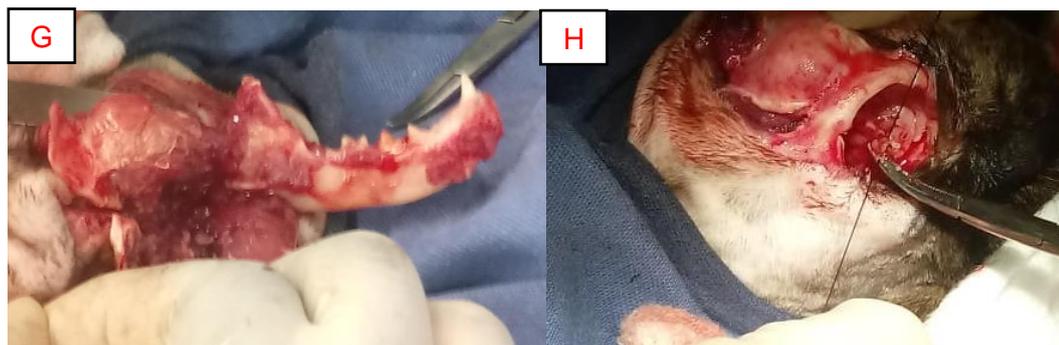
Figura 12: Aspecto macroscópico da tumoração e etapa cirúrgica de separação da sínfise mandibular.



E: Visualização do tumor (marcação) e da porção mandibular após seccionar os músculos citados na técnica. F: Uso do osteótomo para separar a sínfise.

Fonte: HUMV-UFRB.

Figura 13: Ressecção cirúrgica da porção esquerda mandíbula e hemostasia da artéria mandibular.



G: Desarticulação temporo-mandibular. H: Ligadura da artéria mandibular.

Fonte: HUMV-UFRB.

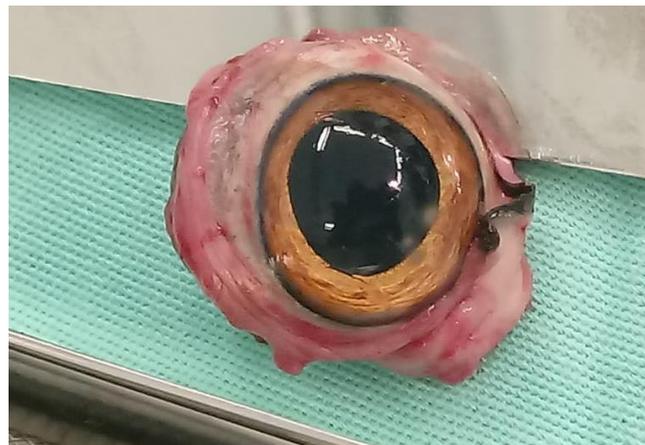
Figura 14: Dermorrafia realizada no local de abordagem cirúrgica.



I: Visão rostral do resultado da cirurgia, úlcera em palato (marcação). J: Sutura de pele completa com padrão simples isolado.

Fonte: HUMV-UFRB.

Figura 15: Globo ocular esquerdo, retirado em respeito às margens cirúrgicas.



Fonte: HUMV-UFRB.

Para o pós-cirúrgico foram prescritos Cloridrato de Tramadol em gotas, a dose de 3mg/kg, VO, BID, durante 7 dias; Meloxicam 0,05mg/kg, VO, SID, durante 5 dias; Cefalexina 25mg/kg, VO, BID, durante 10 dias e Gluconato de Clorexidina 0,12%, 0,5ml, tópico, para higienização, SID, durante 10 dias e a recomendação pós-cirúrgica de compressa de gelo, por 10 minutos, BID, durante 10 dias.

A análise histopatológica preliminar foi sugestiva de osteossarcoma, sendo indicada a realização de imuno-histoquímica. O olho esquerdo e a porção do zigomático retirados devido a margem de segurança não apresentaram alterações histológicas. A amostra do palato por detecção de pequenas úlceras, o diagnóstico histológico foi de estomatite linfocitária.

A conduta após a cirurgia e o resultado da análise histopatológica foi a indicação de quimioterapia com Carboplatina, na dose de 38mg/kg, IV, a cada 21 dias, totalizando de 4 a 6 aplicações, mediante avaliação médica a cada administração; e a requisição de exames de imagem para estadiamento, os mesmos só foram feitos 8 meses após a cirurgia. As radiografias de crânio (Figura 16) e de tórax (Figuras 17 e 18) não evidenciaram presença de metástase ou recidiva do tumor. O laudo da ultrassonografia não apontou alteração em parênquima hepático, esplênico, na topografia pancreática e dos linfonodos, concluindo que não haviam sinais metastáticos, mas acusou cornos uterinos evidentes e presença de cisto ovariano, o que levantou questionamento sobre o surgimento de uma hiperplasia endometrial cística.

Em retorno ocorrido em agosto (8 meses após o procedimento cirúrgico) o animal estava com peso 2,480kg, considerado normal, com score corporal 3 e parâmetros fisiológicos normais. Ainda não havia sido realizada a quimioterapia devido a questões econômicas da tutora, a mesma declarou de cio frequente, havendo possibilidade de prenhez, negou secreções em vulva, e evidenciou a necessidade da aplicação das vacinas anuais. Nesse episódio foi notada que a pulicose presente no primeiro contato persiste, além de pelos opacos e embaraçados. A prescrição foi Furalaner, tópico, para gatos de 2,8 a 6,25 kg. Paciente nitidamente recuperada e adaptada após a cirurgia (Figura 19). No início de setembro (9 meses após abordagem cirúrgica) retornou para coletar amostra de sangue para hemograma, foi visualizada ulcera no lábio superior esquerdo, ipsilateral ao lado da mandibulectomia.

Figura 16: Felina, 5 anos, SRD, radiografias de crânio pós-cirúrgicas.



K: Incidência ventro-dorsal evidente ausência da mandíbula esquerda, sem alterações visíveis.

Figura 17: Felina, 5 anos, SRD, radiografia de tórax para pesquisa de metástase. LLD. Sem nódulos evidentes.



Incidência latero-lateral direita. Arcabouço torácico dentro dos padrões de normalidade, silhueta cardíaca normal, sem sinais de metástase.

Fonte: Setor de imagem do HUMV – UFRB.

Figura 18: Felina, 5 anos, SRD, radiografia de tórax para pesquisa de metástase. VD. Sem nódulos evidentes.



. Incidência ventro-dorsal. Campo pulmonar normal, silhueta cardíaca normal, sem sinais de metástase.

Fonte: Setor de imagem do HUMV – UFRB.

Figura 19: Cavidade oral da felina cicatrizada após mandibulectomia total unilateral.



Porção mandibular direita evidentemente seccionada na sínfise, completamente cicatrizada.

Fonte: HUMV-UFRB

O hemograma foi avaliado como dentro dos parâmetros, porém com algumas diferenças notáveis com relação ao exame hematológico realizado 9 meses antes, foram notados o aumento do hematócrito, do número de hemácias, da hemoglobina e do Volume Corpuscular Médio (VCM). A quantidade de neutrófilos segmentados diminuiu, a porcentagem de linfócitos aumentou de 8% para 12%. Houve aumento dos eosinófilos e dos basófilos presentes e redução de monócitos. Foi prescrito Timomodulina xarope, VO, no volume de 2ml, durante 60 dias (Tabela 4).

Tabela 4: Hemograma e Leucograma, felina, SRD, 5 anos. Setembro de 2019. Aumento do hematócrito, no n.º de hemácias, da hemoglobina, do VMC, dos linfócitos, eosinófilos e basófilos (vermelho) e redução do n.º de neutrófilos segmentados e dos monócitos (azul), em relação ao exame anterior (Tabela 2).

<b>Hematimetria</b>				
	Valores Encontrados		Valores de referência	
<b>Hemácias (x 10<sup>6</sup>/µl)</b>	6,56		5,0-10,0	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	11,70		8,0-15,0	
<b>Hematócrito (%)</b>	35,00		24-45	
<b>VCM (fL)</b>	53,35		39-55	
<b>CHMCM (%)</b>	33,43		30-36	
<b>PPT (g/dL)</b>	6,6		6,0-8,0	
<b>Plaquetas (/µl)</b>	338.000		230.000=680.000	
<b>Metarrubricitos</b>	0			
<b>Reticulócitos:</b>	Pontilhados	Agregados	Pontilhados	Agregados
<b>Absoluto (µl)</b>	X	X	5-500.000	0-80.000
<b>Corrigido (%)</b>	X	X	0-10	0-1,0
<b>Leucometria</b>				
	Valores Encontrados		Valores de referência	
<b>Leucócitos totais</b>	5.050		5.500-19.500	
	(%)	(/µl)	(%)	(/µl)
<b>Metamielócitos</b>	0%	0	0	0
<b>Neutrófilos</b>	0%	0	0-3	0-300
<b>Bastonetes</b>				
<b>Neutrófilos Segmentados</b>	74%	3.300	35-75	2500-12.500
<b>Linfócitos</b>	12%	540	20-55	1500-7.000
<b>Eosinófilos</b>	13%	585	2-10	100-1500
<b>Monócitos</b>	0%	0	0-4	0-850
<b>Basófilos</b>	1%	45	0-1	0-100

Fonte: Adaptado do setor de patologia clínica, HUMV-UFRB.

A última avaliação do animal no HUMV-UFRB foi para realizar ováriosalpingohisterectomia, nove meses após a primeira avaliação e cirurgia. Até o presente momento não há sinais de recidiva, apreende e deglute normalmente os alimentos (Figura 20) recorrentemente apresenta pequenas úlceras na cavidade oral.

Figura 20: Paciente após nove meses da cirurgia de mandibulectomia total unilateral e enucleação realizadas no segmento ósseo e olho esquerdo. Nota-se protusão da língua e aspecto geral saudável.



Fonte: HUMV-UFRB.

## 5.DISCUSSÃO

A referida paciente felina é um exemplo raro da espécie acometida por tumor ósseo maligno. A neoplasia em questão, o osteossarcoma, de acordo com Thompson e Pool (2002) compreende 70% das raras neoplasias ósseas em felinos. Ademais, a literatura de OSA em felinos com ossos do crânio envolvidos é escassa. O aspecto epidemiológico relacionado à idade encontrado na literatura não corrobora com a da paciente que é de cerca 5 anos, a faixa etária é referida em um limiar de 8 a 10 anos, como explanado por Schulz (2014) ou em uma idade média de 10,5 anos segundo Thompson e Pool (2002), outros autores discutem idades mais avançadas, mas não inferiores.

Segundo Little e Harasen (2012) há predisposição direcionada a fêmeas, o que se encaixa no perfil do indivíduo, embora essa seja uma informação conflitante já que outros autores como Ehrhart; Ryan; Fan (2013) apontam predisponência para machos. Com relação à raça, Dernell et al., (2007) não citam em sua obra, nenhuma raça que estatisticamente apresente osteossarcoma mais frequentemente, no entanto, Little; Harasen (2012) cita os felinos domésticos de pelo curto, sem raça específica como os mais inclinados ao desenvolvimento da patologia, a gata em questão não tem raça definida, mas tem pelos médios.

No que diz respeito à região do surgimento de OSA o acometimento da mandíbula da felina é incomum. O OSA em esqueleto axial ocorre duas vezes menos do que em esqueleto apendicular (DERNELL et al., 2007). Little e Harasen (2012) informam que a prevalência de OSA nos membros pélvicos em felinos é maior, diferente do ocorre com cães. O OSA axial costuma ser observado em animais mais velhos que o indivíduo em questão (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Dentre os fatores especulados como etiológicos o único que pode estar associado ao caso é a mutação de p53, ainda que tenha sido citado apenas em humanos e cães (DERNELL et al., 2007). Esse aspecto não é facilmente avaliado, portanto não pôde ser investigado no presente relato, uma vez que demandaria recursos financeiros não compatíveis com as possibilidades da tutora. Entretanto, fatores como as microlesões contínuas decorrentes do peso suportado pelos ossos se aplicam unicamente aos ossos longos, presentes no esqueleto apendicular; bem

como a ocorrência de OSA posterior a fraturas mal consolidadas e o uso de implantes ósseos, visto que a paciente não possui esse histórico; assim como de radioterapia, a qual nunca foi submetida (GELLASCH et al., 2002; DERNELL et al. 2007; OLIVEIRA; SILVEIRA, 2008; DALECK, 2016; SOUZA, 2017).

. Os sinais clínicos apresentados pela felina não incluíam ptialismo, porém todos os outros são descritos por Northrup et al., (2006), são eles disfagia, inapetência e anorexia, levando ao emagrecimento progressivo tão evidente que era necessária administração forçada de líquidos e alimentos, dor, incapacidade de abrir a boca e, abandono do asseio e cuidado com os pelos.

Sendo o quadro da paciente de urgência devido ao estado caquético e a impossibilidade de alternativas paliativas, a cirurgia foi indicada. Como exame complementar, além de hemograma e bioquímico (não fornecido) a radiografia de crânio (Figura 10) foi solicitada a fim de avaliar a estrutura neoformada. Na imagem é possível visualizar o tumor ao lado esquerdo. Apesar de não haver estrutura patognomônica a ser identificada na radiografia, as classificações de lesões em osteolíticas, osteoblásticas ou mistas são possíveis (THOMPSON; POOL, 2002; CARLSON; WEISBRODE, 2013). O exame apresentou aspecto misto, caracterizado por áreas com evidenciada lise óssea e proliferação celular como descrito por Thompson; Pool (2002).

O diagnóstico final, realizado com análise histopatológica, sugeriu aspecto semelhante à osteossarcoma. No entanto, novos estudos precisam ser realizados a fim de elucidar completamente o diagnóstico, a necessidade de realização de imunohistoquímica foi salientada pelo patologista responsável pela análise,

O comportamento biológico do tumor é normalmente invasivo, agressivo e de desenvolvimento rápido, no entanto quando acomete os ossos axiais costuma ser menos agressivo e invasivo (MORRIS; DOBSON, 2001). A evolução do tumor relatado foi de 3 semanas de acordo com a anamnese, o que pode ser considerado de crescimento rápido e agressivo, visto o quadro de inabilidade da abertura da cavidade oral; essas informações, apesar de destoarem do que é normalmente avaliado em OSA axial corroboram com os dados obtidos acerca do seu comportamento em esqueleto apendicular. Em comparação, OSA na mandíbula de cães tem caráter mais

agressivo (DALECK et al., 2016). Ainda para Morris; Dobson (2001), o OSA pode ter origem adjacente a cavidade medular e/ou superfície periosteal.

O procedimento cirúrgico foi de fundamental importância para sobrevivência do animal, devolvendo a sua capacidade de apreender alimentos. A técnica utilizada foi eficiente quanto às margens, que foram respeitadas entre 2 e 3 cm (MORRIS; DOBSON; 2001). A retirada de tecidos viáveis biologicamente foi evidenciada pela análise histopatológica negativa para o globo ocular esquerdo, fragmento de zigomático e do palato, o único com alteração, porém, não neoplásica.

O pós-cirúrgico do animal foi satisfatório com ganho de peso evidente, sete meses após o procedimento atingiu o dobro do peso avaliado anteriormente, alcançando escore corporal 3, através da restauração da capacidade de ingestão alimentar e hídrica. A radiografia pós-operatória evidenciou a ausência total da massa e a permanência de apenas uma porção mandibular, a direita. Esse dado é de suma importância para o prognóstico do animal, sabendo que a ressecção total de OSA em esqueleto axial é um desafio por normalmente se tratarem de locais de difícil acesso para abordagem cirúrgica. Como seqüela da retirada do segmento ósseo o animal apresentou protusão da língua e redução do cuidado com os pelos, além de recorrente aparecimento de úlceras na cavidade oral, possivelmente devido à inapetência e a capacidade reduzida de abertura da boca, como evidenciado em retorno datado de setembro de 2019, não há sinais de ptialismo (VERSTRAETE, 2005, REIS, 2008).

Ao receber o diagnóstico de OSA foi prescrito o uso de Carboplatina, em ciclos de 21 dias, totalizando de 4 a 6 aplicações, endovenosas e mediante avaliação de médico veterinário. Por ser uma Platina de segunda geração a Carboplatina se mostra eficiente, devido ao seu grau de nefrotoxicidade reduzido quando em comparação com a cisplatina, fármaco de eleição. A administração deve ser feita em ambiente clínico-hospitalar, devido à via de administração, a natureza do fármaco e a recomendação de fluidoterapia durante a sessão, mesmo que não seja estritamente necessário (MORRIS; DOBSON, 2001; DALECK et al., 2016).

A prescrição de quimioterapia não foi utilizada devido a questões de custo financeiro e pessoal da responsável e a recorrentes episódios de estro seguidos de fuga, o que sugeria a possibilidade de prenhez. A ultrassonografia para diagnóstico gestacional não foi realizada prontamente, o que se tornou mais um empecilho na

realização do tratamento, visto que não há segurança comprovada para o uso de carboplatina ou qualquer derivado de platina em período gestacional, existem relatos de anomalias fetais, de restrição do espaço de crescimento e redução a capacidade auditiva além de leucopenia e alopecia transitória (SCHÜNEMANN JR et al., 2006).

O estadiamento requisitado com radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal não acusaram sinais metastáticos passíveis de visualização pelos equipamentos, mesmo não sendo realizada a quimioterapia. A incidência de metástase para OSA em felinos é de cerca de 20%, de acordo com Morris e Dobson (2001), o que pode influenciar positivamente a sobrevida. Até a remoção cirúrgica do tumor havia um curto período de evolução, além da recuperação total do animal, normorexia, normodipsia e score corporal adequado (CAVALCANTI, 2007; LITTLE; HARASEN, 2012). Estudo realizado por Northrup et al., (2006) indica prognóstico favorável para osteossarcomas mandibulares quando é feita ressecção de pelo menos 50% da mandíbula, o que não foi realizado pois as margens cirúrgicas eram satisfatórias e a intenção era garantir a qualidade de vida da paciente. Apesar de fatores propícios a uma maior sobrevida o prognóstico é reservado de acordo com a característica do tumor ósseo em questão.

## 6. CONCLUSÃO

De acordo com a literatura consultada e o relato apresentado, pode-se concluir que o osteossarcoma apresentou-se na paciente de debilitante e incapacitante, de acordo com seu caráter invasivo e agressivo, com desenvolvimento rápido, sendo uma ocorrência rara. A cirurgia de mandibulectomia total unilateral, apesar de radical, devolveu a capacidade de apreensão dos alimentos e garantiu melhor qualidade de vida e redução da dor para a paciente felina. É importante melhorar a acuracidade do diagnóstico histopatológico com o advento de outras análises. A realização da terapia adjuvante é necessária para aumentar a sobrevida do animal e garantir seu bem-estar, bem como monitoramento periódico para avaliar metástase e recidivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORIM, TORRES, KIUPEL. Imuno-histoquímica no Diagnóstico Oncológico. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, Ltda. cap. 9, p. 218-238.
- ASPINALL, V; O'REILLY, M. **Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology**. 2 ed; Edinburgh: Butterworth-Heinemann, cap. 3, p. 27-45. 2004.
- BAUM, J. I.; SKINNER, O. T.; BOSTON, S. E. Fracture-associated osteosarcoma of the fêmur in a cat. **Canadian Veterinary Journal**, 59 (10): p 1096-1098. Outubro de 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135274/>>. Acesso em: 29 de setembro de 2019.
- BERSANO, P.R.O. **Expressão imunoistoquímica da cicloxigenase-2 (Cox2) e quantificação das regiões organizadas de nucléolos (NORs) nos diferentes padrões histológicos do osteossarcoma canino**. 120f. Dissertação (Magister Scientiae) – Universidade Federal de Viçosa, 2006.
- BERZINA, I. et al. Correlation between Cytologic and histopathologic diagnosis of bone lesions in dogs: a study of diagnostic accuracy of bone cytology. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 37, n. 3. p. 332-338. 2008.
- BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. – **Manual Saunders de clínica de pequenos animais**. 3ª edição. São Paulo, Editora Roca, 2013.
- CARLSON, C. S., WEISBRODE, S. E. Ossos, articulações, tendões e ligamentos. In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. **Bases da Patologia em Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, cap. 16, p. 2467-2603, 2013.
- CASTRO, H. C., RIBEIRO, K. B., BRUNIERA, P. Osteossarcoma: experiência do Serviço de Oncologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Revista Brasileira de Ortopedia**. 43: 108-115. 2008.
- CARVALHO, C. F.; IWASAKI, M. **Estudo Radiográfico das Lesões Neoplásicas Ósseas**. Anais do XII Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA. Gramado - RS, 1990. Disponível em: <http://www.cibelefcarvalho.vet.br>. Acesso em: 18 dez. 2007.
- CAVALCANTI, J. N. et al. **Osteossarcoma em cães: estudo clínico morfológico e correlação prognóstica**. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. vol.41 no.5 São Paulo Sep./Oct. 2004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-95962004000500002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962004000500002). Acesso em 27 de outubro de 2019.
- CAVALCANTI, J. N. **Osteossarcoma canino: estudo histopatológico, imunoistoquímico e da atividade proliferativa**. Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. 97f. Campinas, 2007.
- COTRIM, S. C. et al. **Estudo Anatômico do Trajeto do Canal Mandibular em Felinos**. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.67 no.6 Belo Horizonte Nov./Dec. 2015.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-8325>>. Acesso em 23 de setembro de 2019.

DALECK, C. R.; FONSECA, C. S.; CANOLA, J. C. **Osteossarcoma canino – revisão**. Revista Educ. Contin. CRMV-SP/ ContinuousEducationJournal CRMV-SP.São Paulo,volume 5. Fascículo 3. p. 233 - 242. 2002.

DALECK, C. R.; RAPETTI, C. S. F.; MINTO, B. W.; NETO, J. M. C. Tumores Ósseos, em: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, Ltda. cap. 45, p. 837-857; 2016.

DERNELL, W. S., EHRHART, N. P., STRAW, R. C., VAIL, D. M.: **Tumors of the Skeletal System**, in: WITRHOW, S. J., VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**. St. Louis, Missouri, EUA, Saunders Elsevier, cap. 23, 540-582, 2007. DHALIWAL, R. S., JOHNSON, T. O., KITCHEL, B. E. **Primary extraskkeletal hepatic osteosarcoma in a cat**. Journal of the American Veterinary Medical Association 1;222(3):340-2, 316, 2003.

DIMOPOULOU, M., KIRPENSTEIJN, J., MOENS, H., IK, M. **Histologic Prognosticators in Feline Osteossarcoma: A Comparison with Phenotypically Similar Canine Osteossarcoma**. Veterinary Surgery, v. 37, p. 466-471, 2008.

DODD, L. G., SCULLY, S. P., COTHRAN, R. L., HARRELSON, J. M. **Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of primary osteosarcoma**. 2002; 27:350–353.

DORSEY, K. E. Avaliação citológica das neoplasias. In: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: ArtMed. 2004, cap. 6, p. 43-51.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, cap. 11, p. 743-831, 2010.

EHRHART, N. P., RYAN, S. D., FAN TM. **Tumors of the skeletal system** In: Withrow SJ, editor; Vail DM, editor; Page RL, editor. , eds. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5th ed St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2013:463–503.

EURELL, J. A.; SICKLE, D. C. V. **Delmann's Textbook of Veterinary Histology**. 6 ed. Iowa, USA, cap. 3. 2006.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina veterinária: doenças do cão e do gato**- 5º edição. Rio de Janeiro, Editora Gunabara Koogan, 2014

FAN, T. M. et al. **Investigating TrkA Expression in Canine Appendicular Osteosarcoma**. v. 22, issue 5, p. 1181-1188. 2008.

GARCEZ et al. **Osteossarcoma apendicular em um felino**. Acta. Scientiae Veterinae. 37(4):389-392, 2009.

GARDINELLI, B. J., MARTINELLI, A. **ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DE OSTEOSSARCOMA EM CÃES**. V.3 N.1 p. 13-30, 2015

GÂRJOABĂ, I. et al. **A Study on the Prevalence of Skeletal Osteosarcoma in Dogs and Cats**. Faculty of Veterinary Medicine Bucharest, Splaiul Independentei No.105, Bucharest, Romania.

GELLASCH, K. L. KALSCHEUR, V. L.; CLAYTON, M. K. et al. **Fatigue microdamage in the radial predilection site for osteosarcoma in dogs**. Am. J. Vet. Res. v.63, p.896-899, 2002.

GELLER, D. S.; GORLICK, R. **Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies**. Clinical Advances in Hematology & Oncology, Nova Iorque, v. 8, n. 10, p. 705-718, 2010.

GILLETTE, S. M.; GILLETTE, E. L.; POWERS, B. E. et al. **Radiation-induced osteosarcoma in dogs after external beam or intraoperative radiation therapy**. Cancer. Res. v.50, p.54-57, 1990.

GOFF, J. P. Cartilagem, ossos e articulações. In: REECE, W. O. et al. (ed) **DUKES – Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. Cap 50, p. 1304-1349, 2013.

GROSKOPF, B. S., DUBIELZIG, R. R., BEAUMONT, S. L. **Orbital Extraskelatal Osteosarcoma Following Enucleation in a Cat: a case report**. Veterinay Oftalmology, V. 13, Issue 3. 2010. Wiley Online Library. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-5224.2010.00774.x>>. Acesso em 19 de novembro de 2019.

HELDMANN, E., ANDERSON, M. A., WAGNER-MANN, C. **Feline Osteosarcoma: 145 cases (1990-1995)**. Journal of the American Veterinary Medical Association, 36(6):518-21., 2000.

HERSHEY et al. **Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996)**. Jou Am Vet Med Assoc, v.216, n.1, p.58-61, 2000.

HERSHEY, A. E.; DUBIELZIG, R. R.; PADILLA, M. L. HELFAND, S. C. **Aberrant p53 Expression in Feline Vaccine-associated Sarcomas and Correlation with Prognosis**. The American College of Veterinary Pathologists. Veterinary Pathology, Vol 42, Issue 6. 2005. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.42-6-805>. Acesso em: 28 de outubro de 2019.

HEYMAN, S. J. et al. **Canine axial skeletal osteosarcoma: a retrospective study of 116 cases (1986 to 1989)**. Veterinary Surgery. v.21, n.4, p.304-310, 1992.

HIATT, J. L.; GARTNER, L. P. **Tratado de Histologia em Cores**. 3 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, cap 7, p 267-326, 2007.

ISAKOFF, M. S., BIELACK, S. S., MELTZER, P., GORLICK, R. **Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success**. Journal of Clinical Oncology. 33(27):3029-35. setembro de 2015.

IZQUIERDO, D. F. C., FERRIGNO, C. R. A., RIZZO, M. F. C. I., DAL BÓ, I., VALENTE, A. F., SANTOS, J. F., POLETTO, M. F., DELLA NINA, M. I., CAVALCANTI, R. A. O., FERRAZ, V. C. M. **Hemipelvectomy total em felino com**

**osteossarcoma pélvico. Relato de caso.** Sociedad de Medicina Veterinaria del Uruguay. Año LXXIV - Volumen 50, Nº 194, P 50-59, 2014.

JERICÓ, M. M., NETO, J. P. A., KOGICA, M. M. – **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** Volume um. Editora Roca, 2017.

JORDA, M., REY, L., HANLY, A., GANJEI-AZAR, P. **Fine-needle aspiration cytology of bone.** Cancer Cytopathol 2000;90:47–54.

JÚNIOR GARDINELLI, B. G., MARTINELLI, A. **Aspectos clínicos e fisiopatológico do osteossarcoma em cães.** Science and Animal Health. v.3 n.1, p. 13-30, 2015

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica - Texto e Atlas.** 12 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, cap. 8, p 132-148, 2013.

KHIARA, M. T. **Osteossarcoma em sacro de felino doméstico.** Monografia. Aprimoramento Profissional SES-SP. Jaboticabal, São Paulo. 2016.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos – Texto e Atlas Colorido.** Porto Alegre, Artmed, 2016.

LIMA, R. T., GOMES, M. S., NEGREIROS, V. M., NASCIMENTO, L. F. M. **Osteossarcoma canino: relato de caso.** v.11, n.12, p.1239-1244, Dez, 2017

LIMA, M.A., RIVAS, L.G., GRECCO, M.A.S., DRUMOND, J.M.N. **Osteossarcoma extra-esquelético primário da região frontal.** Rev. Assoc. Med. Bras. vol.44 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1998.

LITTLE, S. & HARASEN, G. L. G. E. **The Cat: Clinical Medicine and Management.** P 787- 806. St Louis, Missouri, EUA, Saunders Elsevier, 2012.

MAGGS, D. J., MILLER, P. E., OFRI, R. (Ed). **Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.** 4 ed. St. Louis, Elsevier, 2008.

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

MORRIS, J., DOBSON, J. **Small Animal Oncology. Skeletal System.** Blackwell Science Ltd, Cap 6, 69-77, 2001.

MORRISON, W.B. **Cancer in dogs and cats.** 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002. Cap.30, p.451-458.

MCNEILL C.J. et al. **Characterization of the biological behaviour of appendicular osteosarcoma in Rottweilers and a comparison with other breeds: a review of 258 dogs.** Vet. Comp. Oncol. 5:90-98. 2007

NAKATA, K. et al. **Vertebral replacement for the treatment of vertebral osteosarcoma in a cat.** Journal of Veterinary Medical Science, Tóquio, p. 17-0142, 2017.

NELSON, R. W., COUTO, G. **Manual de Medicina Interna de Pequenos Animais.** 2ed. Elsevier. 2006

NORTHRUP, N.C. et al. **Outcomes of cats with oral tumors treated with mandibulectomy: 42 cases.** Journal of the American Animal Hospital Association, v. 42, p. 350-360, 2006.

OLIVEIRA, F.; SILVEIRA, P. R. **Osteossarcoma em cães** - Revista Científica Eletônica de Medicina Veterinária – ISSN: 1679- 7353. Ano VI, Número 10 ,2008, Periódicos Semestral. Disponível em: Acesso em: 29 de outubro de 2019.

OSBORNE, T. S.; KHANNA, C. **A Review of the Association between Osteosarcoma Metastasis and Protein Translation**. Journal of Comparative Pathology. v.146, p.132-142, 2012.

PIMENTA, V. S. C. et al. **Osteossarcoma canino e humano: uma visão comparada**. Enciclopédia Biosfera. Centro Científico Conhecer. 2013. Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop>>. Acesso em: 30 de outubro de 2019.

PITAKARNNOP, T et al. **Feline (Felis catus) Skull and Pelvic Morphology and Morphometry: Gender Related Difference?**. Anatomia, Histologia, Embriologia. Journal of Veterinary Medicine. Vol. 43, publicação 3, páginas 294 – 303. Fevereiro de 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ahe.12269>>. Acesso em 15 de setembro de 2019.

PREMANANDAN, C. Bone, cartilage and joints. In: JENNINGS, R; PREMANANDAN, C. **Veterinary Histology**. Ohio State University. Cap. 5, p. 54-66. Versão não comercial. 2017.

PURANIJK, S. R. **Parosteal Osteosarcoma: Report of a rare juxtacortical variant of osteosarcoma affecting the maxila**. J Oral Maxillofac Pathol., 18(3): 432–436. 2014.

RADLINSKY, M. G. Cirurgia do Sistema Digestório. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4 ed. Mosby-Elsevier, Capítulo 35, P 4009-4039. 2014.

RAVINDER, S. et al. **Primary Extraskkeletal Hepatic Osteosarcoma in a Cat**. College of Veterinary Medicine, University of Illinois. February 1, 2003, Vol. 222, No. 3, Pages 340-342. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.340>. Acesso em 22 de outubro de 2019.

REIS, M. S. Osteossarcoma mandibular em gato: relato de caso. 2008. 36 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal da Bahia.

RIDGWAY, E. C. **Endocrine Reviews: Can We Make a Better Best?**. Volume 32. Colorado, USA. 2011.

RUBERT, J., SAUTET, J. **Atlas de Anatomía del Perro y del Gato-Cabeza e Cuello**. Volume 1. Barcelona e Toulouse, 1995.

RUFF, C. F. et al. **Imaging diagnosis - nuclear scintigraphic, radiological, and pathologic characteristics of metastatic pilomatricoma in a dog**. Veterinary Radiology & Ultrasound, Oxford, v. 57, n. 6, p.58-62, 2016.

SABATTINI, S. et al. **Comparative Assessment of the Accuracy of Cytological and Histologic Biopsies in the Diagnosis of Canine Bone Lesions**. J Vet Intern Med. 2017 May-Jun; V.31(3): F 864–871. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435042/>>. Acesso em: 30 de outubro de 2019.

- SHACTER, E., WEITZMAN, S. A. **Chronic inflammation and cancer.** *Oncology* 6: 217-226. 2002.
- SCHÜNEMANN Jr., E et al. **Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação - revisão de literatura.** Revisão de Literatura Radioterapia e quimioterapia na gestação. 2006.
- SCHULZ, K. S. Neoplasia Óssea. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais.** 4 ed. Mosby-Elsevier, Capítulo 35, P 4009-4039. 2014.
- SISSON, S. Osteología de los Carnívoros. In: SISSON, S., GROSSMAN, J. D. **Anatomía de los Animales Domésticos.** 5 ed. . Avda. Diagonal – Manson, S. A., Barcelona, p. 1571-1628, 2002.
- SONNENSCHNEIN, B., DICKOMEIT, M. J., BALI, M. S. **Late-onset Fracture-associated osteosarcoma in a cat.** *Vet Comp Orthop Traumatol* 2012; 25(05): 418-420.
- SOUZA, M. F. **Osteossarcoma em cães: Revisão de literatura.** 2017. 33 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro Universitário Anhanguera, Leme, 2017.
- SPÍNOLA, P. V. **Osteossarcoma em gatos : Revisão de Literatura.** 2019. 38f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
- STIMSON, E. L et al. **Extraeskeletal Osteosarcoma in the Duodenum of a Cat.** V. 36, Issue 4, *Journal of the American Animal Hospital Association.* Agosto de 2000. Disponível em: <<https://www.jaaha.org/doi/abs/10.5326/15473317-36-4-332>>. Acesso em 18 de novembro de 2019.
- TEIXEIRA, L. V. et al. Diagnóstico de micobacteriose canina: Relato de caso. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 35., 2008, Gramado. Anais.
- THOMPSON, K. G., POOL, R. R. Tumors of bones. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals.** 4 ed. Iowa State Press. Cap. 5, p. 245-318. 2002.
- VERSTRAETE, F J. M. **Mandibulectomy and Maxillectomy.** *Vet Clin Small Anim* v.35, p.1009–1039, 2005.
- WATERS, D.J. Oncologia - Sistema Músculo Esquelético. In: SLATTER, D. (Ed.) **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais.** 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 2607-2624.
- WELLMAN, M. L. The cytologic diagnosis of neoplasia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n.4, p. 919-938, 1990.
- WITHROW, S. J., VAIL, D. M., PAGE, R. L. **Small Animal Clinical Oncology.** 5 ed. St. Louis: Elsevier. 2013