



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia

Sílvia José Vieira da Silva

Orientação | Professora Doutora Elsa Maria Leclerc Duarte
Dr. Julius M. Liptak

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2018

Esta dissertação inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia

Sílvia José Vieira da Silva

Orientação | Professora Doutora Elsa Maria Leclerc Duarte
Dr. Julius M. Liptak

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2018

Esta dissertação inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri

Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia

Constituição do Júri

Professora Doutora Maria Cristina Calhau Queiroga

Doutora Maria Teresa Oliveira Alves

Professora Doutora Elsa Maria Leclerc Duarte

Agradecimentos

A conclusão desta etapa tão importante seria impossível sem o apoio incondicional que fui recebendo ao longo do curso de Medicina Veterinária.

Agradeço aos meus pais, José e Leonor, por serem exemplos de trabalho e sacrifício, estarem ao meu lado em todas as ocasiões, por apoiarem cada passo meu, mesmo nos momentos mais difíceis, e por serem os principais responsáveis pela realização deste sonho, não só meu, mas também deles. A vós, um eterno obrigado.

À minha irmã Soraia e ao meu cunhado Mário por serem dois pilares de orientação e sustentação na minha vida e por estarem sempre presentes nas ocasiões importantes.

Ao Diogo, agradeço do fundo do coração, por me incentivar nos momentos mais difíceis e nunca me deixar desistir, por acreditar em mim e por ser, muitas vezes, a minha fonte de inspiração. Obrigada pela paciência, pelo carinho e por passeares os meus cães!

Agradeço às minhas amigas Marta, Márcia e Adriana por serem umas companheiras de todas as ocasiões, por me ouvirem nos momentos de desespero, por chorarem comigo quando a pressão toma conta de mim e por serem as primeiras a levantarem-me e a aplaudirem as minhas vitórias. São companheiras de uma vida, para a vida toda. Adoro-vos “migas”!

À minha eterna companheira de casa, Ana Rodrigues, por me ter ajudado a crescer, por todas as palavras sábias nos momentos certos, pelas noites de conversas a fio e por permitir que partilhássemos muito mais do que uma casa. Obrigada pela tua amizade, pelo teu companheirismo e pelos teus cozinhados!

À Inês, à Mariana, ao Luís e ao Valdemar, amigos e companheiros de curso.

Para ti, minha grande amiga Isabela, nunca vou encontrar palavras para agradecer e te explicar o que representaste nestes anos. Foste amizade, foste família, apoio, refúgio, sempre o meu porto seguro. Obrigada por todas as repreensões que me fizeste, por me ouvires sempre, por seres sempre tão coerente e inspiradora e por teres tornado a minha vida mais feliz. Esta amizade foi desde o primeiro dia e vai ser para sempre.

Agradeço aos meus avós, António e Rosa, por me mostrarem que têm orgulho em mim e por terem acompanhado sempre o meu percurso. À minha tia Marta por ser um exemplo de trabalho e persistência, pela preocupação e por me mostrar que somos aquilo pelo qual lutamos. És o meu espelho profissional.

Ao meu Duarte, agradeço pelas visitas em Évora, pelos abraços apertados sempre que me via chegar e por ser um aluno excelente que tanto deixa a madrinha orgulhosa.

Agradeço ao Nick e à Lisa por terem sido uns segundos pais no Canadá. Tenho-vos no coração para sempre!

Agradeço à Professora Elsa Leclerc por ter aceite orientar-me nesta última fase de curso e por ser um exemplo de profissionalismo e dedicação.

Agradeço ao Dr. Julius Liptak, meu orientador externo, ao Dr. Charles Bruce e a toda equipa de cirurgia do Alta Vista Animal Hospital por me terem acolhido de uma forma tão calorosa, por me integrarem tão bem, por terem partilhado comigo os vossos conhecimentos e por fazerem questão de que não houvesse dúvidas. Obrigada por tudo o que me ensinaram! Agradeço a todas as pessoas com quem tive o prazer de me cruzar durante o meu estágio porque me fizeram sentir em casa.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus companheiros de quatro patas. À Fofinha, por me ter acompanhado nas viagens entre Évora e casa, todos os fins de semana, por ter contribuído para que eu me esforçasse a ser mais e melhor, pela tua alegria e por seres a cadela que mudou a vida de todos nós cá em casa. És o meu grande amor.

À Luna, à Bia e ao Nico pelas temporadas que passámos juntos em Évora e por me terem dado grandes momentos de felicidade. Onde quer que estejam, obrigada!

Ao Fidalgo, à Laica e ao Lipo, à Doninha, ao Jardel, à Drica e à Brownie por me mostrarem o significado que a vida tem para mim e por serem o símbolo da meta que quero atingir. Foi sempre tudo por vocês! Amo-vos a todos, meus cães.

Aos meus mimocos lindos! Agradeço ao Kinder e à Pipoca por serem os gatos mais especiais que já conheci!

A todos vós, o meu Muito Obrigada!

Dedico este trabalho ao meu cão Fred,
ao meu confidente,
amigo e fiel companheiro.

Resumo

O relatório de estágio foi elaborado no âmbito da finalização do mestrado integrado em Medicina Veterinária. O presente trabalho é dividido em duas partes distintas. A primeira componente consiste na apresentação da casuística acompanhada no estágio. A afeção oncológica mais comum foi o linfoma canino. A segunda componente compreende uma revisão bibliográfica do osteossarcoma apendicular e axial canino complementada com um caso clínico acompanhado no estágio. O osteossarcoma canino é a neoplasia óssea mais comum em indivíduos de meia-idade a idosos, sobretudo de raças grandes e gigantes. O diagnóstico compreende uma abordagem multifatorial que envolve exames histopatológicos, imagiológicos e serológicos. O tratamento recomendado é a combinação de cirurgia, para remoção do tumor primário, com protocolos de quimioterapia, para controlo das metástases. Novas terapias estão a emergir de forma a tornar os tratamentos mais eficazes.

Palavras-chave: osteossarcoma, cão, cirurgia, quimioterapia.

Abstract – Small animal clinic and surgery

This internship report was written as part of the conclusion of the integrated master's degree in veterinary medicine. This work was divided into two distinct parts. The first one covers the casuistry followed during the internship. Canine lymphoma was the most frequent oncologic diseases. The second component consists of literature review of appendicular and axial canine osteosarcoma, along with the report of a case followed during the internship. Canine osteosarcoma is the most common bone neoplasm in middle-aged and elderly individuals, especially in large and giant breeds. The diagnosis involves a multifactorial approach of histopathology and advanced imaging and blood work. The recommended treatment is the combination of surgery, for primary tumor resection, and chemotherapy protocols to metastases control. In order to achieve more effective treatments, new therapies are being researched.

Keywords: Osteosarcoma, dog, surgery, chemotherapy.

Índice

Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Índice	VII
Índice de gráficos	X
Índice de tabelas	XI
Índice de figuras	XIII
Lista de abreviaturas e siglas	XV
Introdução	1
I. Relatório de casuística	3
1. Apresentação das espécies observadas e áreas clínicas contempladas	4
1.1. Clínica Médica	7
1.1.1 Cardiologia	8
1.1.2 Dermatologia	9
1.1.3 Emergência e Traumatologia	11
1.1.4 Endocrinologia.....	12
1.1.5 Estomatologia.....	15
1.1.6 Gastroenterologia e glândulas anexas.....	16
1.1.7 Ginecologia e Andrologia	18
1.1.8 Hematologia	19
1.1.9 Infeciologia e Parasitologia	20
1.1.10 Nefrologia e Urologia.....	22
1.1.11 Neurologia	24
1.1.12 Oftalmologia	27
1.1.13 Oncologia	28
1.1.14 Ortopedia.....	32
1.1.15 Pneumologia	34
1.1.16 Toxicologia	36

1.2 Clínica Cirúrgica	37
1.2.1 Cirurgia Cardiorrespiratória	38
1.2.2 Cirurgia de pele e anexos	38
1.2.3 Cirurgia de trato gastrointestinal	39
1.2.4 Cirurgia do sistema endócrino	40
1.2.5 Cirurgia Oftálmica.....	40
1.2.6 Cirurgia Ortopédica	40
1.2.7 Cirurgia Urogenital	41
1.2.8 Neurocirurgia.....	42
1.2.9 Outros procedimentos cirúrgicos	42
1.3 Exames complementares de diagnóstico	43
1.3.1 Exames complementares de diagnóstico laboratorial	43
1.3.2 Exames complementares de diagnóstico imagiológico	44
1.3.3 Outros procedimentos médicos	45
II. Monografia: Osteossarcoma apendicular e axial em Canídeos	46
1. Osteossarcoma canino: Epidemiologia	46
2. Etiologia e fatores de risco	47
2.1 Fatores Físicos	48
2.2 Fatores Genéticos	50
3. Fisiopatologia e comportamento biológico do osteossarcoma	51
3.1 Classificação e Morfologia do osteossarcoma.....	53
3.1.1 Osteossarcoma central ou intramedular	53
3.1.2 Osteossarcoma Extra-medular.....	55
3.1.2.1 Osteossarcoma Periosteal	55
3.1.2.2 Osteossarcoma Parosteal.....	55
4. História e sinais clínicos	57
4.1 Exame Físico.....	57
4.2 Alterações Sistêmicas	58
5. Abordagem diagnóstica	59
5.1 Radiologia.....	59

5.2	Ressonância magnética (RM) e Tomografia computadorizada (TC).....	60
5.3	Biópsia.....	62
5.4	Citologia.....	63
5.4.1	Técnicas de coloração	66
5.5	Uso de marcadores de reabsorção óssea para o diagnóstico de osteossarcoma ...	67
5.6	Uso de de marcadores de formação óssea para o diagnóstico de osteossarcoma .	68
5.7	Estadiamento do tumor e avaliação do paciente	69
5.7.1	Estadiamento clínico	69
5.7.2	Estadiamento cirúrgico.....	70
5.7.3	Estadiamento histológico	71
5.7.4	Avaliação do paciente	73
6.	Diagnósticos diferenciais	73
7.	Terapêutica dirigida à neoplasia primária	74
7.1	Terapêutica cirúrgica	74
7.1.1	Cirurgia de Amputação.....	75
7.1.2	Cirurgia de preservação do membro	78
7.1.2.1	Cirurgia de preservação de Membro com Aloenxerto (<i>Allograft Limb Sparing</i>)	79
7.1.2.2	Cirurgia de Preservação de Membro com endoprótese metálica (<i>Metal endoprosthesis Limb Sparing</i>).....	81
7.1.2.3	Cirurgia de preservação de membro com autoenxerto pasteurizado (<i>Pasteurized tumoral autograft</i>).....	82
7.1.2.4	Osteogénese com transporte ósseo longitudinal (<i>Longitudinal bone transport osteogenesis - BTO</i>)	83
7.1.2.5	Cirurgia de conservação de membro com transposição ulnar ipsilateral (<i>Ipsilateral vascularized ulnar transposition for limb sparing</i>)	84
7.2	Alternativas não cirúrgicas à preservação do membro	85
7.2.1	Radioterapia intra-cirúrgica extracorporal (<i>Intraoperative Extracorporal Radiation Therapy</i>)	85
7.2.2	Radiocirurgia estereotáxica (<i>Stereotactic Radiosurgery</i>).....	87
7.2.3	Isolamento da circulação e perfusão do membro	88
7.3	Radioterapia	89

7.3.1	Radioterapia paliativa	89
7.3.2	Radioterapia curativa.....	90
7.4	Radiofármacos	91
8.	Terapia Sistêmica Adjuvante para Osteossarcoma Canino	92
8.1	Quimioterapia	92
8.1.1	Cisplatina em monoterapia.....	92
8.1.2	Carboplatina em monoterapia	93
8.1.3	Lobaplatina em monoterapia	93
8.1.4	Doxorrubicina em monoterapia	94
8.1.5	Quimioterapia conjugada	94
8.1.6	Satraplatina	96
8.2	Terapêutica Imunomoduladora.....	96
8.3	Terapêuticas moleculares	97
9.	Terapêutica direcionada a metástases de grande dimensão	97
10.	Manejo da dor	98
10.1	Terapêutica farmacológica paliativa.....	98
10.2	Quimioterapia metronômica	99
11.	Fatores de prognóstico	100
12.	Caso clínico	102
13.	Discussão do caso clínico	106
	Conclusão	108
	Bibliografia.....	109

Índice de gráficos

Gráfico 1	– Distribuição dos casos acompanhados, por espécie, em fr(%) e em Fi (n=555).....	4
Gráfico 2	– Distribuição dos pacientes de acordo.....	5
Gráfico 3	– Raças Caninas com maior número de pacientes. Estão representadas no gráfico 19 das 80 raças de canídeos observados.	6
Gráfico 4	– Raças dos pacientes Felinos acompanhados durante o estágio.....	7

Índice de tabelas

Tabela 1 – Distribuição da casuística das duas áreas clínicas. Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa.	7
Tabela 2 – Distribuição da casuística das especialidades médicas por espécies [n=324; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]	8
Tabela 3 – Distribuição da casuística de cardiologia [n=11; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	9
Tabela 4 – Distribuição da casuística de dermatologia [n=19; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]	11
Tabela 5 - Distribuição da casuística de Emergência e traumatologia [n=36; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa], OVH - ovariectomia	12
Tabela 6 - Distribuição da casuística de Endocrinologia [n=15; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa], DM - Diabetes mellitus.....	13
Tabela 7 - Distribuição da casuística de Estomatologia [n=2; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]	16
Tabela 8 - Distribuição da casuística de Gastroenterologia e Glândulas anexas [n=67; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa], IBD – inflammatory bowel disease	17
Tabela 9 - Distribuição da casuística de Ginecologia e Andrologia [n=6; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	18
Tabela 10 - Distribuição da casuística de Hematologia [n=10; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	20
Tabela 11 - Distribuição da casuística de Infeciologia e Parasitologia [n=9; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]	22
Tabela 12 - Distribuição da casuística de Nefrologia e Urologia [n=34; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa. FLUTD – <i>Feline lower urinary tract disease</i> (Doença do trato urinário inferior felino)]	24
Tabela 13 - Distribuição da casuística de Neurologia [n=22; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]	26
Tabela 14 - Distribuição da casuística de Oftalmologia [n=12; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]	27
Tabela 15 – Estadiamento clínico do linfoma em animais domésticos. Adaptado de Manfred. (2016)..	Erro! Marcador não definido.
Tabela 16 - Distribuição da casuística de Oncologia [n=39; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	31

Tabela 17 - Distribuição da casuística de Ortopedia [n=13; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	34
Tabela 18 - Distribuição da casuística de Pneumologia [n=19; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	35
Tabela 19 - Distribuição da casuística de Toxicologia [n=12; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	37
Tabela 20 - Distribuição da casuística de clínica cirúrgica [n=241; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	37
Tabela 21 - Distribuição da casuística de cirurgia cardiopulmonar [n=4; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	38
Tabela 22 - Distribuição da casuística de cirurgia de pele e anexos [n=52; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	38
Tabela 23 - Distribuição da casuística de cirurgia do trato gastrointestinal [n=44; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	39
Tabela 24 - Distribuição da casuística de cirurgia do sistema endócrino [n=1; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	40
Tabela 25 - Distribuição da casuística de cirurgia do sistema oftálmico [n=1; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	40
Tabela 26 - Distribuição da casuística de cirurgia ortopédica [n=1; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa. TPLO – tibial plateau leveling osteotomy (osteotomia de nivelamento da meseta tibial)]......	41
Tabela 27 - Distribuição da casuística de cirurgia urogenital [n=21; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	42
Tabela 28 - Distribuição da casuística de neurocirurgia [n=7; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	42
Tabela 29 - Distribuição da casuística de outros procedimentos cirúrgicos [n=19; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa. IM – intramuscular; PRP - Platelet-Rich Plasma (Plasma rico em plaquetas)].....	43
Tabela 30 - Distribuição da casuística de exames complementares de diagnóstico laboratorial [n=989; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	43
Tabela 31 - Distribuição da casuística de exames complementares de diagnóstico imagiológico [n=282; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	45
Tabela 32 - Distribuição da casuística de outros procedimentos médicos e complementares [n=17; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].....	45
Tabela 33 – Critérios citológicos de malignidade [adaptado de Slatter (2003)].....	67

Tabela 34 – Estadiamento cirúrgico para sarcomas musculoesqueléticos em pacientes humanos [adaptado de Slatter (2003)].....	70
Tabela 35 – Sistema de estadiamento de neoplasias ósseas em canídeos e felídeos pela Organização Mundial de Saúde (adaptado de Slatter, 3rd Edition).....	71
Tabela 36 – Sistema de estadiamento tumoral (após somatório de pleomorfismo tumoral, índice mitótico e grau de necrose) (adaptado de Straw et al., 1996)	72
Tabela 37 – Sistema de quantificação de cada critério histológico (adaptado de Straw et al., 1996)	72
Tabela 38 – Opções terapêuticas para osteossarcoma com base na localização (adaptado de Withrow & MacEwen's, 2013)	77
Tabela 39 – Síntese dos protocolos de quimioterapia (adaptado de Withrow & MacEwen's, 2012)	96
Tabela 40 – Principais fármacos no manejo da dor, em pacientes com osteossarcoma (adaptado de Liptak et al.,2004).....	98
Tabela 41 -Protocolos de terapia metronômica no osteossarcoma (adaptado de Liptak et al.,2004)	99

Índice de figuras

Figura 1 – Osteossarcoma na metáfise distal de fêmur. Adaptado de Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals, 6 th Edition, Volume 1.	48
Figura 2 – Osteossarcoma associado a implante na tíbia proximal, 7 anos após a cirurgia de redução da fratura. Adaptado de Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals, 6 th Edition, Volume 1	49
Figura 3 – Tumefação na zona radial distal num Dogue Alemão de 7 anos de idade devido à extensão do osteossarcoma aos tecidos moles circundantes (adaptado de Liptak et al., 2004)	58
Figura 4 – Radiografia mediolateral do rádio e ulna distal de um cão com osteossarcoma. São identificadas as seguintes lesões: lise cortical, proliferação periosteal, e edema (adaptado de Liptak et al., 2004).....	59
Figura 5 – Radiografia mediolateral do fêmur de cão com osteossarcoma. Reação periosteal ligeira. A lesão é considerada agressiva devido à perda de definição da cavidade medular entre o osso saudável e o osso tumoral (adaptado de Thrall, 2013)	60
Figura 6 – Biópsia com agulha de punção óssea Jamshidi. É composta por uma cânula e um estilete. Após a penetração no tecido ósseo o estilete é removido e posteriormente a cânula com a amostra. O procedimento é repetido em diversas direções. (adaptado de Withrow & MacEwen's, 2012).....	62

Figura 7 – PAAF de lesões ósseas líticas de canídeos. (A) Osteossarcoma. População pleomórfica de osteoblastos malignos com matriz osteoide colorida de tons rosados. As células são ovais e alongadas, com núcleos periféricos e nucléolos proeminentes. Algumas mitoses podem ser observadas. (B) Osteossarcoma de células gigantes. Células gigantes multinucleadas e binucleadas e mononucleadas atípicas. Ampliação de 300x. (adaptado de Barger et al., 2005)	64
Figura 8 – 1a. Coloração Wright-Giemsa de osteoblastos neoplásicos. 1b. Coloração ALP de osteoblastos neoplásicos. O material granular preto dentro do citoplasma indica atividade ALP. Ampliação de 300x (adaptado de Barger et al., 2005)	66
Figura 9 – Cirurgia de preservação do membro em osteossarcoma distal de rádio com a técnica de aloenxerto cortical (adaptado de Fossum, 2013).....	78
Figura 10 – Cirurgia de conservação de membro com aloenxerto, após remoção do tumor. As setas pretas correspondem à zona proximal do rádio e as brancas apontam para as posições dos parafusos (adaptado de Kudnig & Séguin, 2012)	80
Figura 11 – Endoprótese de Tântalo no rádio distal (adaptado de MacDonald et al., 2010)	82
Figura 12 – Osteogênese 16 semanas após a cirurgia (adaptado de Ehrhart, 2005)	83
Figura 13 – Técnica de transposição ulnar ipsilateral	85
Figura 14 – Um pino intramedular de Steinman é colocado através do rádio, 1 cm distal à osteotomia (seta vermelha). Um segundo pino encontra-se inserido na articulação do carpo (seta amarela). Os pinos delimitam a área a incidir e permitem segurar o membro (adaptado de Boston et al., 2007).....	86
Figura 15 – Planeamento tomográfico prévio a radiocirurgia estereotáxica (adaptado de Coomer et al., 2009).....	88
Figura 16 – TC evidenciando uma massa larga que envolve a 8 ^a , 9 ^a e 10 ^a costelas. A massa encontra-se adjacente ao fígado. (imagem retirada do relatório da TC e gentilmente cedida pelo Dr. Julius Liptak).....	104
Figura 17 – TC: Nódulos de diferentes tamanhos distribuídos pelo parênquima pulmonar (imagem retirada do relatório da TC e gentilmente cedida pelo Dr. Julius Liptak)	104
Figura 18 – TC: acumulação de fluido pleural na porção cranial do tórax (imagem da esquerda). Na imagem da direita a mineralização corresponde a um corpo estranho no antro pilórico. (imagem retirada do relatório da TC e gentilmente cedida pelo Dr. Julius Liptak)	104
Figura 19 – Omento colocado sobre a zona torácica (imagem cedida, gentilmente, pelo Dr. Julius Liptak).....	105
Figura 20 – Dupla camada de malha Marlex® (imagem cedida, gentilmente, pelo Dr. Julius Liptak).....	105

Lista de abreviaturas e siglas

¹⁵³**Sm-EDTMP** - Lexitronamato de Samário

99mTc - Tecnécio-99

A:G – rácio albumina - globulina

ACTH - *Adrenocorticotropic hormone* (Hormona adrenocorticotrópica)

ADN - ácido desoxirribonucleico

AHIM - anemia hemolítica imunomediada

AINEs– Anti-inflamatório não esteróide

ALP - *alkaline phosphatase* (fosfatase alcalina)

ASIF/AO - *Association for the Study of Internal Fixation*

AVAH – *Alta Vista Animal Hospital*

BALP - *Bone-specific ALP*

BCIP - *5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate toluidine salt*

BiD – *Bis in die* (Duas vezes por dia)

BTO - *Longitudinal bone transport osteogenesis*

BWBP - *barometric whole body plethysmography*

CMD – Cardiomiopatia Dilatada

CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica

CTx - C-Telopéptido

DA – Dermatite atópica

DM – Diabetes mellitus

ELISA – *Enzyme-liked immunosorbent assay*

EUA – Estados Unidos da América

FeLV – *Feline leukaemia virus* (Vírus da leucose felina)

FHV-1 – *Feline Herpesvirus type 1* (Herpesvírus felino tipo 1)

Fi – Frequência absoluta

Fip – Frequência absoluta por família

FIV – *Feline immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência felina)

FLUTD – *Feline lower urinary tract disease* (Doença do trato urinário inferior felino)

fr(%) – Frequência relativa

GH – *Growth hormone* (hormona de crescimento)

GI – Gastrointestinal

HBP – Hiperplasia benigna da próstata

IFN - interferão

Ig – imunoglobulina

IGF – 1 - *Insulin-like growth factor 1* (fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1)

ILAE - *International League against Epilepsy*

IM - intramuscular

IV - intravenosa

LABA - *long-acting β -2 agonists* (agonistas β -2 de longa ação)

L-MTP-PE - Lipossomas com muramil tripéptido fosfatidiletanolamina

MDP - Muramil dipéptido

MMPs - metaloproteinases de matriz

NaCl 0,9% - Cloreto de sódio a 0,9%

NBT - *nitroblue tetrazolium chloride*

NPH - *Neutral Protamine Hagedorn*

NTx - N-Telopéptido

OVH - Ovariohisterectomia

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

PD – Polidipsia

PET – *Positron emission tomography*

PIF – Peritonite Infeciosa Felina

PLI - *Pancreatic lipase immunoreactivity*

PO – *per os*

PRP - *Platelet-Rich Plasma* (Plasma rico em plaquetas)

PU – poliúria

PZI - *Protamine Zinc Insulin*

rFeIFN- ω - Interferão felino recombinante

RM – Ressonância Magnética

SABA - short-acting β -2 agonists (agonistas β -2 de curta ação)

SC - subcutânea

SiD – *Semel in die* (Uma vez por dia)

T₄ - tetraiodotironina

TC – Tomografia computadorizada

TLI - *Trypsin-like immunoreactivity*

TNM - Tumor, Nódulo, Metástase

TPLO - *Tibial plateau leveling osteotomy* (osteotomia de nivelamento da meseta tibial)

TSH - *Thyroid stimulating hormone* (Hormona estimulante da tiróide)

VEGF - *vascular endothelial growth factor* (fator de crescimento do endotélio vascular)

Introdução

O presente relatório foi elaborado no âmbito da unidade curricular estágio curricular que integra o plano de estudos do último semestre do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora.

O estágio decorreu no Alta Vista Animal Hospital (AVAH), em Ottawa, no Canadá, durante o período compreendido entre 7 de novembro de 2016 e 3 de março de 2017, sob a orientação interna da Professora Doutora Elsa Leclerc Duarte e orientação externa do Dr. Julius Liptak.

O AVAH é um hospital de referência que exerce funções há mais de 50 anos e funciona em dois edifícios contíguos: um dedicado à medicina de especialidades e outro à prática geral. O referido estágio foi realizado nos departamentos de especialidade quase na sua totalidade, pois apenas um dia foi dedicado à medicina geral. O AVAH tem dois pisos, sendo o andar inferior constituído por alguns gabinetes, duas salas de reuniões, sala de refeições e de descanso, armazém de consumíveis e rações, escritórios da administração, arquivo, laboratório de análises, ressonância magnética e tomografia computadorizada (TC). O andar principal, na zona de especialidades, tem uma sala de espera, dez consultórios, a área cirúrgica, que é constituída por duas salas de cirurgia anexadas a uma zona de preparação cirúrgica e internamento dos pacientes desta unidade, uma unidade de cuidados intensivos e uma ala destinada à medicina Interna, cardiologia, dermatologia, neurologia, oftalmologia, oncologia e estomatologia. A sala dedicada aos tratamentos de quimioterapia encontra-se ao lado de um outro laboratório e da sala de ecografia, endoscopia e raio-x. O AVAH também dispõe de uma sala de reabilitação e fisioterapia constituída por uma passadeira aquática, aparelhos de electroestimulação, laser e equipamentos de auxílio ao exercício. Toda a medicação necessária é fornecida por uma farmácia interna. O referido hospital funciona 24h por dia com várias equipas especializadas em emergência médica.

A vasta equipa do AVAH conta com Médicos Veterinários especialistas, residentes e internos, enfermeiros, auxiliares, técnicos de laboratório, rececionistas e grupo de limpeza. É um local que acolhe bastantes estudantes de estágios curriculares e extracurriculares.

Nos estágios curriculares os alunos podem escolher quais as áreas onde pretendem estar durante mais tempo, estando aberta a possibilidade de percorrer todas as áreas de especialidade. Os casos dos departamentos de cirurgia, neurologia, dermatologia, cuidados intensivos, medicina interna e emergência constituem o cerne da casuística uma vez que foram estas as áreas mais acompanhadas pelo estagiário. A Cardiologia e a Oftalmologia foram as áreas menos exploradas devido à presença de Médicos Veterinários em programa de internato. A medicina de profilaxia também não foi muito desenvolvida no estágio uma vez que os protocolos e alguns princípios ativos diferiam dos utilizados na Europa.

O estágio curricular teve como finalidade a consolidação dos conhecimentos teórico-práticos adquiridos durante os cinco anos de leccionamento do curso, aperfeiçoamento de

técnicas e inserção no meio laboral. Durante o período de estágio foi possível acompanhar as diversas especialidades clínicas e executar diferentes procedimentos médico-veterinários, sob supervisão. A discussão de casos clínicos e a sua passagem para as diversas equipas revelaram-se atividades imensamente enriquecedoras pelas trocas de experiências e pela estimulação para uma aprendizagem contínua e crítica. Também as formações internas e as sessões para discussão de artigos e de novas técnicas, principalmente no departamento de cirurgia, contribuíram para um crescimento pessoal e profissional. Ao longo deste estágio foi reunida informação sobre os casos seguidos e os procedimentos assistidos e realizados, dados imprescindíveis para a elaboração do presente relatório.

Sendo o AVAH um hospital de referência com diversas áreas de intervenção médica, a casuística apresentada é extremamente interessante e desafiante, com alguma diversidade, mas incidindo, sobretudo, na área cirúrgica uma vez que foi a especialidade escolhida como interesse maioritário.

O presente relatório é composto por duas secções: a primeira descreve a casuística onde são apresentados e tratados estatisticamente os dados correspondentes aos procedimentos e casos acompanhados ao longo do estágio nas diferentes áreas; a segunda parte está reservada para o desenvolvimento do tema “Osteossarcoma canino no tórax e sua reconstrução”, ilustrada por um caso clínico acompanhado durante o estágio. Inicialmente é feita uma revisão da literatura sobre o tema e, posteriormente, discute-se o caso que foi acompanhado.

I. Relatório de casuística

A apresentação da casuística tem como fim principal divulgar os casos clínicos e procedimentos médico-veterinários acompanhados pelo estudante. Esta secção é composta pelos seguintes componentes: clínica médica, clínica cirúrgica e exames complementares de diagnóstico. Serão também descritos os casos acompanhados durante o dia passado no departamento de medicina geral.

A clínica médica está dividida em 16 áreas e em cada uma delas estão sistematizadas as afeções identificadas. Os temas mais frequentes ou os que se consideraram mais relevantes, em cada domínio, são acompanhados de uma breve revisão bibliográfica. A clínica cirúrgica é apresentada em oito secções que foram agrupadas de acordo com a área de intervenção e reúnem-se noutra segmento uma lista de procedimentos que, segundo a apreciação do estagiário, se ligam aos cirúrgicos. Por último, os meios complementares de diagnóstico, estão divididos em laboratoriais, imagiológicos e outros procedimentos médicos.

É de salientar que a designação “caso”, no presente relatório, pretende referir-se a qualquer paciente que tenha sido alvo de procedimentos médico-veterinários, qualquer forma de afeção ou ainda, todo e qualquer ato cirúrgico com recurso a sedação ou anestesia.

Os dados apresentados serão distribuídos em gráficos ou tabelas com as respetivas frequência absoluta (F_i) e frequência relativa [$fr(\%)$]. O número total de casos (n) é apresentado também, para que a interpretação seja facilitada.

1. Apresentação das espécies observadas e áreas clínicas contempladas

Na totalidade foram observados 555 pacientes, dos quais, 80% (n=446) foram canídeos e os restantes pertenciam à espécie felina [fr(%)=20 ; n=109], tal como é demonstrado pelo gráfico 1. De acordo com bibliografia recente, o cão (*Canis familiaris*) foi domesticado à cerca de 15000 anos atrás, enquanto o gato (*Felis catus*) terá sofrido uma domesticação mais recente, há, aproximadamente, 4500 anos¹ O desenvolvimento mais tardio das ligações entre o gato e o Humano podem servir como suporte para os dados acima apresentados, isto é, o facto da maioria dos pacientes serem da espécie canina, pois o vínculo a este último com o dono data de há vários milhares de anos. O total de casos não corresponde ao número de pacientes acompanhados, uma vez que nos casos em que os pacientes apresentavam diversas afeções e eram transferidos para outros departamentos voltaram a ser contabilizados, no entanto apenas na apresentação das diversas áreas clínicas, mais abaixo, neste relatório, é que tal será evidenciado.

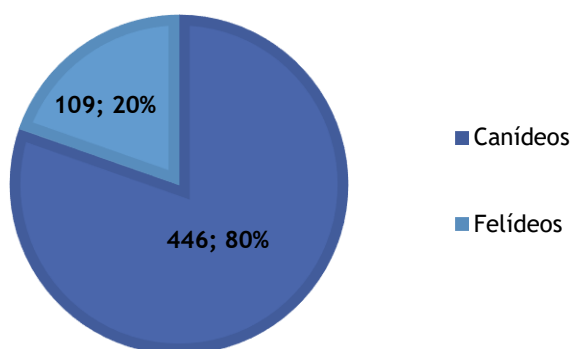


Gráfico 1 – Distribuição dos casos acompanhados, por espécie, em fr(%) e em Fi (n=555).

Tal como é apresentado pelo gráfico 2, a maioria dos pacientes, independentemente da espécie, encontravam-se esterilizados, com uma fr(%) de 83%, n=461. Os pacientes não esterilizados são apenas 94 (17%). Dados atuais referem que somente 0,5% das fêmeas esterilizadas antes do primeiro estro desenvolveram tumores mamários e, estes números aumentam quando se refere a esterilizações após o segundo (8%) e terceiro estros (26%)². A nível comportamental também se sabe que a testosterona é a hormona mais frequentemente associada à agressão³.

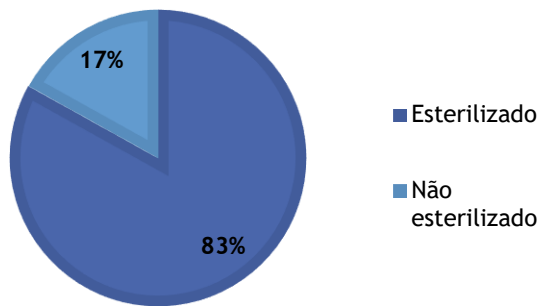


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estado fértil.

De facto, a esterilização é já um procedimento de rotina e com bastante aceitação no Norte da América. A generalizada recomendação para a prática da esterilização assenta no bem-estar animal pela redução da incidência de certas doenças e na minimização de populações erráticas ⁵. Na opinião do estagiário, todos estes argumentos justificam a elevada percentagem de animais esterilizados acompanhados durante o estágio. É de salientar que a

maioria dos casos não esterilizados referiam-se a pacientes com idade não apropriada para tal procedimento.

O conhecimento das raças dos pacientes cada vez mais se revela um importante dado para a finalização de um diagnóstico, uma vez que são inúmeras as doenças descritas associadas a predisposição racial e que podem direcionar o diagnóstico correto ⁶. Para além disso, por vezes, padrões comportamentais diferentes e a previsão do seu temperamento auxilia no maneo do paciente. Existem ainda outras condições, tais como a alimentação e anestesia que deverão ser adequadas a cada raça ⁷.

Das mais de 400 raças caníneas descritas ⁸, cerca de 80 foram observadas durante o estágio. As que revelaram Fi igual ou superior a seis foram contempladas no gráfico 3. Analisando o gráfico 3 conclui-se que os pacientes provenientes de cruzamentos indeterminados foram os mais frequentes, n=65, seguiram-se os Labradores Retriever (n=56) e os Golden Retriever (n=20).

Raças Caninas com maior expressão

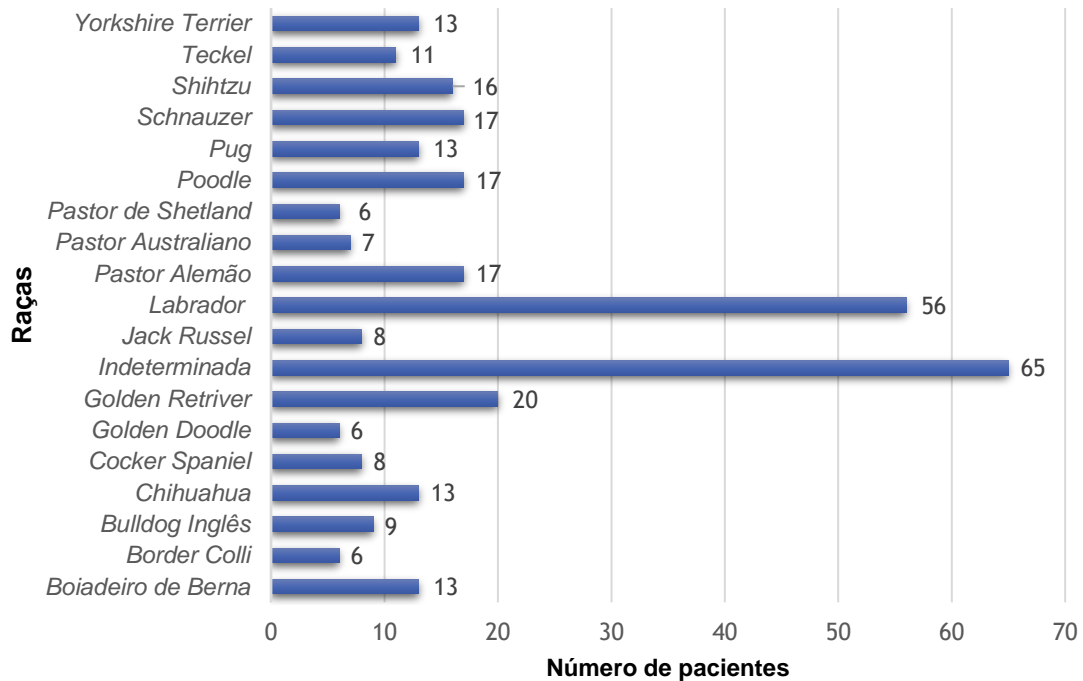


Gráfico 3 – Raças Caninas com maior número de pacientes. Estão representadas no gráfico 19 das 80 raças de canídeos observados.

No que diz respeito aos pacientes Felinos, estes distribuíram-se por 15 raças e todas elas estão apresentadas no gráfico 4 com o respetivo número de pacientes. No caso desta espécie, todos os pacientes foram contemplados uma vez que a sua totalidade é bastante inferior aos canídeos. A raça “*Domestic Short Hair*” foi a que registou o maior número de pacientes (n=57), 17 felinos tinham características de “*Domestic Long Hair*” e, inseriram-se na raça “*Domestic Medium Hair*” 13 pacientes. Conclui-se, desta forma, que a maioria dos pacientes observados durante o estágio eram provenientes de cruzamentos indeterminados. Seguiram-se a estes os Persa (n=4) e os Bengal (n=4).

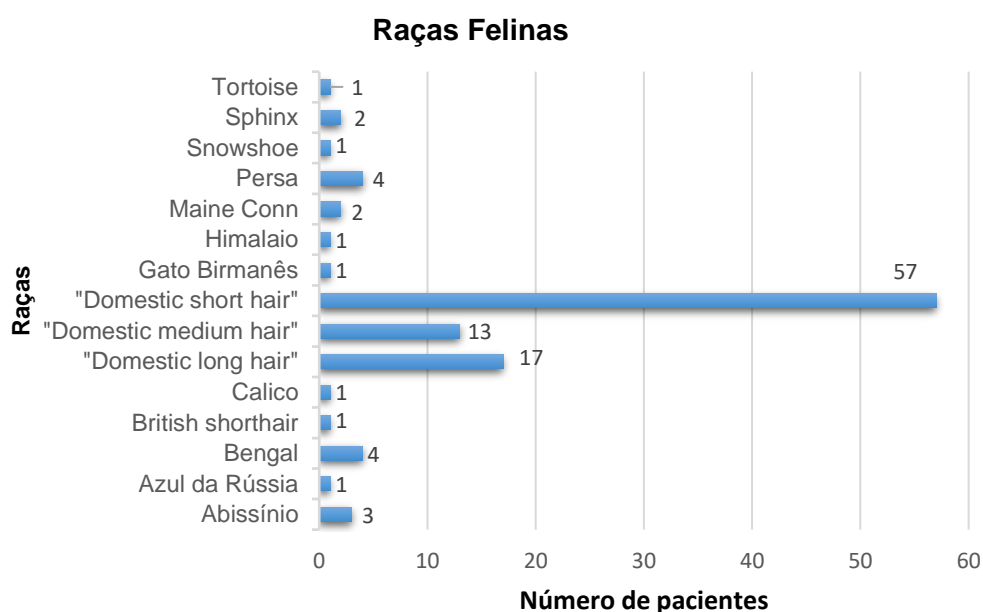


Gráfico 4– Raças dos pacientes Felinos acompanhados durante o estágio.

1.1. Clínica Médica

As áreas clínicas pelas quais os pacientes foram distribuídos correspondem a duas: clínica médica e clínica cirúrgica, pois a medicina preventiva não teve expressão suficiente para ser contemplada neste relatório. Embora as áreas supracitadas sejam pouco díspares em termos de casos, aquela com maior representatividade foi a clínica médica com 314 pacientes [fr(%)=56,6%], os restantes 241 casos [fr(%)=43,4%] fizeram parte da casuística do departamento cirúrgico (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição da casuística das duas áreas clínicas. Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa.

Área médica	Canídeos	Felídeos	Fi	fr (%)
Clínica médica	235	79	314	56,6
Clínica cirúrgica	212	29	241	43,4
Total	447	108	555	100

A clínica médica foi dividida em 16 áreas, tal como é demonstrado pela tabela 2. As áreas foram organizadas por ordem alfabética, pelo que as frequências são aleatórias. Estes 16 itens serão abordados individualmente, pela mesma ordem. Nas áreas de cardiologia e nefrologia e urologia os pacientes mais observados foram os felídeos, a estomatologia apresenta o mesmo número de pacientes para as duas espécies e nas restantes secções foram os pacientes canídeos os

mais frequentes. É de salientar que os casos de cardiologia derivaram de consultas de emergência e que não houve uma frequência do estagiário a este departamento, pelo que os dados nessa área não correspondem à realidade da casuística, neste intervalo de tempo, no sector da cardiologia.

Tabela 2 – Distribuição da casuística das especialidades médicas por espécies [n=324; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Clínica Médica	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cardiologia	5	6	11	3,4
Dermatologia	18	1	19	5,9
Emergência e Traumatologia	29	6	35	10,8
Endocrinologia	10	5	15	4,7
Estomatologia	1	1	2	0,6
Gastroenterologia	53	14	67	20,8
Ginecologia e Andrologia	6	0	6	1,8
Hematologia	6	4	10	3
Infecciologia e Parasitologia	6	3	9	2,8
Nefrologia e Urologia	11	23	34	10,4
Neurologia	22	0	22	6,8
Oftalmologia	10	2	12	3,7
Oncologia	27	12	39	12,0
Ortopedia	12	1	13	4,0
Pneumonologia	14	5	19	5,9
Toxicologia	10	1	11	3,4
Total	240	84	324	100

1.1.1 *Cardiologia*

A área de cardiologia registou 11 pacientes (3,4% da clínica médica) e os felídeos foram mais numerosos. A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi a afeção mais frequente nos felídeos e no geral (n=4; 36%), seguida da cardiomiopatia dilatada (CMD) (n=3; 27%) que foi exclusivamente registada em canídeos. As cardiomiopatias representam a maioria das afeções cardíacas felinas, sendo a CMH a mais comum. Num estudo⁹ com 408 felinos, 62% foram diagnosticados com cardiomiopatia primária, onde a CMH prevalecia em 58% a 68% destes⁹. A CMD é a forma mais comum das cardiomiopatias caninas que é caracterizada por dilatação ventricular progressiva e perda da contratilidade do miocárdio⁹. Os canídeos assinalaram também um caso de degenerescência mixomatosa da válvula mitral (n=1; 9%) e outro de dirofilariose. (n=1; 9%). A dirofilariose apresenta uma prevalência de 0,42% em todo o território

canadiano e o estado de Ontario exibe a maior percentagem de testes positivos ¹⁰. O tromboembolismo felino registou igualmente um caso.

Tabela 3 – Distribuição da casuística de cardiologia [n=11; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cardiologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Degenerescência mixomatosa da válvula mitral	1	0	1	9,1
Cardiomiopatia Dilatada	3	0	3	27,2
Cardiomiopatia Hipertrófica	0	4	4	36,4
Insuficiência da válvula mitral	0	1	1	9,1
Dirofilariose	1	0	1	9,1
Tromboembolismo	0	1	1	9,1
Total	5	6	11	100

1.1.2 Dermatologia

A Dermatologia foi uma área que registou 18 pacientes, dos quais 100% são canídeos (n=18), pois todos os felinos referenciados como doentes de dermatologia acabaram por ser encaminhados para outros departamentos. A dermatologia representa, assim, 5,9% da totalidade da Área Clínica. A entidade clínica mais frequente foi a dermatite atópica (DA) que assinalou 8 casos (44,4% da casuística de dermatologia) e todos eles foram diagnosticados em canídeos. Seguiram-se a dermatite alérgica (n=5; 27,8%) e as otites interna (n=3; 16,7%) e externa (n=2; 11,1%) (Tabela 3)

A definição de DA foi revista e modificada em 2006, pelo *American College of Veterinary Dermatology* como uma predisposição genética que se caracteriza por eventos inflamatórios da pele com prurido em que os sinais clínicos têm características associadas a imunoglobulinas (Ig) E dirigidos contra alérgenos ambientais ¹¹.

Na maioria dos casos a entidade que desencadeia uma reação alérgica não pode ser evitada ou retirada do ambiente do paciente. Pensa-se que defeitos na barreira epidérmica, tais como redução dos níveis de ceramidas cutâneas, possam facilitar a impregnação, através da pele, de alérgenos ambientais¹².

Sendo a DA uma afeção multifatorial em que há uma complexa interação entre o hospedeiro e o ambiente, esta perturbação compreende fatores genéticos, as barreiras protetoras da pele, alterações imunológicas e até outros processos alérgicos que possam perpetuar e predispor para o desenvolvimento da DA, tais como as alergias alimentares.¹¹. A DA é um diagnóstico comum em dermatologia veterinária e, segundo Pye (2014)¹³ afeta cerca de 3-10% de toda a população canídea e os primeiros sinais clínicos são, geralmente, reconhecidos entre os 6 meses e os 3 anos de idade. Os critérios mais específicos e sensíveis que dirigem o clínico para um diagnóstico de DA são: paciente de idade inferior a três anos, cão *indoor*, prurido

responsivo a glucocorticoides e alesional, afeção das extremidades anteriores, afeção do pavilhão auricular com as margens auriculares e dorsolombar intactas ¹³.

Uma vez diagnosticado, o paciente pode ser submetido a testes serológicos *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e/ou intradérmicos afim de identificar os alergénios responsáveis pelo desenvolvimento dos sinais clínicos. Se os resultados forem conclusivos e positivos a imunoterapia pode ser uma alternativa para controlo desta afeção ¹⁴.

A terapêutica adequada para cada paciente passa pela avaliação de diversos fatores: a área geográfica, a severidade dos sinais clínicos assim como da sua duração, idade do paciente, apresentação aguda ou crónica da afeção e, principalmente, a disponibilidade do proprietário para assegurar os custos dos fármacos e a dedicação ao tratamento.

Deste modo, não havendo uma terapêutica única, as várias modalidades passam pela minimização da exposição ao alergénio, o que inclui banhos frequentes, redução de materiais que sejam potenciais armazenadores de alergénios (e.g., carpetes) e higiene dos espaços frequentados pelos pacientes, pela reparação da barreira cutânea através, também, de banhos terapêuticos, suplementação com ácidos gordos e uso de compostos com ceramidas, pela prevenção de parasitas externos e pela terapêutica anti-prurítica. A terapêutica antimicrobiana e/ou antifúngica deve ser considerada em todos os pacientes em que a sua administração seja justificada¹⁴. O tratamento sistémico mais prescrito para a DA inclui antihistamínicos (não existem evidências que suportem os benefícios desta terapêutica isoladamente, mas sim como terapia coadjuvante em muitos casos), ácidos gordos essenciais, glucocorticoides e ciclosporina via *per os* (PO)¹¹. O interferão (IFN) felino recombinante (rFeIFN- ω) foi descrito como eficaz integrado numa terapêutica para a DA, ¹⁵ assim como o oclacitinib¹⁶. Outra forma de abordagem é o tratamento tópico com recurso a corticosteroides tópicos como a triamcinolona ou hidrocortisona, para além dos banhos supracitados, pois são outra opção para redução da inflamação e prurido (considerando a duração da terapia e aos eventuais episódios de infeção secundária). Nos casos em que a atrofia cutânea e as piodermas secundárias aos corticosteroides sejam uma preocupação, o tacrolimus pode ser usado alternativamente¹¹.

Sugere-se ainda que não há relação entre o género dos pacientes e a incidência da doença, no entanto aponta para a sensibilidade de algumas raças, tais como, Boxer, Bulldog Inglês, Labrador retriever, West Highland white terrier, Yorkshire terrier, entre outros¹².

Tabela 4 – Distribuição da casuística de dermatologia [n=19; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Dermatologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Otite externa	3	0	3	16,7
Otite interna	2	0	2	11,1
Dermatite atópica	8	0	8	44,4
Dermatite alérgica	5	0	5	27,8
Total	18	0	18	100

1.1.3 Emergência e Traumatologia

A terceira área da clínica médica que assinalou mais casuística foi a emergência e traumatologia que registou 36 pacientes. Os canídeos contaram com 83,3% (n=30) dos casos, havendo seis felinos observados nesta categoria (16,7%). Numa abordagem geral conclui-se que os canídeos foram a espécie mais frequente.

O departamento de emergência tem um funcionamento de 24h diárias e os pacientes que dão entrada no hospital são sujeitos a uma triagem efetuada por enfermeiros veterinários e é-lhes atribuída uma escala de prioridade consoante a severidade dos casos. Esta categorização é conseguida através da utilização de coleiras de papel com as diversas cores (verde, amarelo, laranja e vermelho) em que verde são os pacientes menos prioritários e os vermelhos os urgentes, estes últimos com passagem direta aos Médicos veterinários sem passarem pela triagem.

Dos diversos eventos, abaixo organizados na tabela 5, as mordeduras provocadas por canídeos foram o mais observado no departamento de emergência médica (n=7; 19,4%). Os ataques entre canídeos têm consequências graves para a saúde dos animais, uma vez que são inúmeras as consequências que podem advir deste acontecimento, e, o trauma externo evidente à observação no exame físico pode ser apenas “a ponta do iceberg” daquilo que poderão ser as extensões das lesões¹⁷. Algumas mordeduras severas podem culminar em fraturas ósseas, avulsões e desvitalização de tecidos, assim como provocar esmagamento de vias aéreas, laceração das paredes torácica e abdominal, colocando os pacientes perante lesões que ameaçam a sua vida¹⁸. Perante a severidade de tais traumas é crucial um exame geral de todo o paciente, iniciando-se pelo exame físico e recorrendo a meios complementares de diagnóstico como a radiografia, para avaliação da integridade torácica e abdominal, assim como da extensão das lesões a nível das extremidades, a ecografia e procedimentos laboratoriais que identifiquem eventos hemorrágicos, entre outros. Na recuperação do paciente é fundamental que este seja submetido a oxigenoterapia, se administrem fluidos endovenosos a uma taxa de choque de 90 mL/kg/h (canídeos) ou 45-60 mL/kg/h (felídeos) durante, aproximadamente, 30-60 minutos e posteriormente reavaliar, controlar a dor recorrendo a uma boa analgesia e administrar antibioterapia de largo espectro e, nos casos em que se justifique, combinar dois ou mais

antimicrobianos. A tricotomia e a minuciosa lavagem e antissépsia das lesões, são imperativas, assim como a sua inspeção cirúrgica afim de determinar a extensão dos danos. Os drenos e os pensos são também ferramentas muitas vezes utilizadas¹⁷.

As contusões musculares foram o segundo motivo pelo qual quatro pacientes foram observados nesta área (n=4; 11%). Os diagnósticos de reação alérgica focal, rotura de massa abdominal e trauma espinal perfizeram um total de 8,3%, cada um, (n=3).

Tabela 5 - Distribuição da casuística de Emergência e traumatologia [n=36; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa], OVH - ovariectomia

Emergência e traumatologia		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Contusão muscular		3	1	4	11
Deiscência de suturas		1	1	2	5,6
Desnutrição		1	1	2	5,6
Hemorragia pós-traumática		2	0	2	5,6
Hérnia Diafragmática		1	0	1	2,8
Laceração abdominal		1	0	1	2,8
Mordeduras		7	0	7	19,4
Overdose	Insulina	0	1	1	2,8
	Paroxetina	1	0	1	2,8
	Tramadol	1	0	1	2,8
Paragem cardiorrespiratória		1	1	2	5,6
Reação alérgica focal		3	0	3	8,3
Rotura	Duodeno	1	0	1	2,8
	Massa abdominal	3	0	3	8,3
	Uretra pós ovariectomia (OVH)	0	1	1	2,8
Trauma	Espinal	3	0	3	8,3
	Facial	1	0	1	2,8
Total		30	6	36	100

1.1.4 Endocrinologia

A endocrinologia contabilizou um total de 4,7% da clínica médica (n=15). Mais uma vez, foram os pacientes canídeos que apresentaram uma maior frequência (n=10, 66,7%), o dobro da população felina (n=5, 33,3%). É de salientar que existe um diagnóstico onde os felinos representaram a maioria dos observados: *Diabetes mellitus* (DM) (n=4 para os felinos e n=3 para os caninos).

Tabela 6 - Distribuição da casuística de Endocrinologia [n=15; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa], DM - *Diabetes mellitus*

Endocrinologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cetoacidose diabética	2	0	2	13,3
Hipertiroidismo	1	1	2	13,3
<i>Diabetes mellitus</i> (DM)	3	4	7	46,7
Hipotiroidismo	1	0	1	6,7
Hipoadrenocorticismo	1	0	1	6,7
Hiperadrenocorticismo	2	0	2	13,3
Total	10	5	15	100

De facto, tal como na população humana, a diabetes é uma afeção comum em cães e gatos, sendo mesmo classificada como a perturbação endócrina que mais afeta os animais de companhia. Nos cães, a forma de diabetes mais diagnosticada é a que se assemelha à diabetes tipo 1 em Humanos, que se caracteriza por “hipoinsulinémia permanente, sem nenhum aumento na concentração endógena de insulina no soro após a administração de substâncias que promovem a sua secreção (e.g., glicose) e uma necessidade absoluta de insulina exógena para manter o controlo da glicemia, evitar a cetoacidose e sobreviver.”¹⁹

A DM é, assim, definida por uma hiperglicemia constante provocada por uma deficiência relativa ou absoluta em insulina²⁰, que em ambas as espécies é causada por uma anomalia do funcionamento das células beta do pâncreas. Nos canídeos a deterioração de células beta tende a ser lenta e gradual, normalmente associada a mecanismos inumomediados, degenerescência vacuolar ou pancreatite, enquanto que nos felídeos a perda ou disfunção das células beta provém de insulinoresistência, amiloidose ou pancreatite linfoplasmocitária²¹. Nos gatos é mais frequente a diabetes tipo 2, semelhante aos humanos, que é muito raro ser diagnosticado em cães. A obesidade está descrita como um importante fator de risco na evolução desta afeção em felinos, caso que não se verifica em canídeos¹⁹. Para além da obesidade, a insulinoresistência é também potenciada pela inatividade física, a permanência *indoor*, a administração de glucocorticoides ou progesteronas, assim como outras doenças (ex: acromegália em gatos, hiperadrenocorticismo em cães, pancreatite, hipotiroidismo, insuficiência renal ou doença cardíaca)^{21,22}.

Em relação ao género, as cadelas têm sido referenciadas como mais predispostas do que os machos devido às variações hormonais durante o estro, no entanto, estudos recentes²² revelaram que a tendência crescente para a esterilização tem tornado esse facto menos óbvio, levando a uma redução dos casos de DM em cadelas²².

De uma forma geral pode considerar-se que os pacientes diabéticos são hiperglicémicos e glicosúricos, o que os leva a apresentarem sinais clínicos de poliúria (PU), polidipsia (PD), perda de peso e polifagia. A PU/PD desenvolve-se a partir do momento em que a glicemia ultrapassa a capacidade de reabsorção renal e se gera um mecanismo compensatório de

glicosúria, que cria uma diurese osmótica e, portanto, PU que, por sua vez, tem como consequência a PD devido à desidratação e à hiperglicemia. O déficit de glucose no interior das células em geral, mas particularmente nas do centro da saciedade levam à falha da inibição do apetite, fazendo com que os diabéticos sejam polifágicos, apesar de hiperglicêmicos. Alguns pacientes exibem também outras condições clínicas que devem ser consideradas: cataratas, hálito com odor cetônico, baixa tolerância ao exercício e recorrentes infecções bacterianas. A mobilização de gorduras, para além de levar a um aumento do catabolismo e por isso, à perda de peso, é também responsável pela lipidose hepática, hepatomegália, hipercolestolemia, hipertrigliceridemia e pela formação de corpos cetônicos, resultantes da oxidação dos lípidos. A complexidade da diabetes passa também pelo desenvolvimento de complicações dos pacientes despoletada por hiperacetomenia, cetonúria e cetoacidose^{21,22}.

Para que um diagnóstico correto seja estabelecido devem realizar-se alguns exames complementares como um hemograma, análises bioquímicas e urianálise completa (*i.e.*, I, II e III). Adicionalmente poderá realizar-se ecografia abdominal, radiografias abdominal e torácica, mensuração das concentrações de colesterol e triglicérides sanguíneos, análise de enzimas pancreáticas, nomeadamente, a *trypsin-like immunoreactivity* (TLI) e a *Pancreatic lipase immunoreactivity* (PLI), testes de função adrenal [estimulação por hormona adrenocorticotrópica (ACTH - *Adrenocorticotropic hormone*), supressão com baixas doses de dexametasona], doseamento de frutossamina, de tetraiodotironina (T₄) e hormona estimulante da tiroide [TSH (*Thyroid stimulating hormone*)], de progesterona, cobalamina e folatos^{19,21}.

Para um controlo da diabetes bem sucedido nos pacientes caninos e felinos é fundamental uma comunicação clara entre o médico veterinário e o detentor do animal, assim como a sua dedicação a esta problemática. Segundo Niessen (2012)¹⁹, os 10 fatores classificados como os mais negativos quando se interage com um animal com diabetes estão relacionados com a falta de qualidade de vida dos donos, mais do que a dos próprios pacientes, pelo que é crucial minimizar o impacto da terapia na vida dos proprietários. Uma outra aspiração aquando do estabelecimento da terapêutica é a de anular os sinais clínicos que são consequência da hiperglicemia e da glicosúria, assim como de evitar a hipoglicemia^{19,23}.

Uma dieta pobre em carboidratos e rica em proteína e fibra deve ser instaurada com o objetivo de combater a obesidade, aliando também a prática de exercício físico^{19,21}.

A insulino terapia não está recomendada para pacientes subclínicos, no entanto, a maioria dos diabéticos são diagnosticados, muitas das vezes, já em fases avançadas pelo que a insulina faz, na maioria dos casos, parte da terapia. Para os canídeos está recomendada a utilização de insulina lenta porcina com duração terapêutica de 12h, em alternativa a insulina com protamina neutra de Hagedorn (Neutral Protamine Hagedorn - NPH), com duração inferior a 12h, e para os felinos a insulina zinco protamina (*Protamine Zinc Insulin* - PZI) com duração de 12h. A insulina glargina também é uma alternativa²¹.

Dois dos pacientes diabéticos (13,3%) apresentaram-se com cetoacidose diabética, uma complicação severa da DM que se caracteriza por uma produção excessiva de cetoácidos que

se acumulam nos tecidos. Se a insulino-terapia está adaptada ao paciente é necessário investigar afecções secundárias que resultem em ineficácia do tratamento tais como infeções bacterianas, doenças inflamatórias, outras endocrinopatias (acromegália, hiperadrenocorticismismo, etc)²².

1.1.5 Estomatologia

A estomatologia foi a área com menos representatividade na clínica médica, devido ao facto da especialidade de dentisteria não ter feito parte do horário do estagiário e os casos observados terem pertencido à medicina geral (Tabela 7). Os felídeos registaram um dos casos (n=1; 50%) e a espécie canídeos foi alvo de um outro caso (n=1; 50%).

A doença periodontal é uma afeção que afeta a maioria dos animais de companhia. A literatura recente descreve que por volta dos dois anos de idade, 70% dos gatos e 80% dos cães apresentam algum grau de doença periodontal²⁴.

Esta afeção, caracterizada por inflamação e infeção dos tecidos que envolvem o dente, tem uma etiologia multifatorial em que a idade, espécie, raça, fatores genéticos, hábitos de mastigação e de *grooming*, dieta, oclusão ortodôntica, estado de saúde geral e higiene dentária são determinantes para o seu desenvolvimento. A gengivite e a periodontite são a primeira e segunda fases desta doença, respetivamente. A fase inicial é um estado reversível uma vez que a inflamação provocada pela placa bacteriana, se cinge apenas à gengiva e pode ser removida. Numa fase mais avançada o ligamento periodontal e o osso alveolar estão comprometidos.^{24,25}

As consequências desta afeção estendem-se local e sistemicamente. As fístulas oronasais, os abscessos em múltiplas raízes dentárias, fraturas patológicas (sobretudo da mandíbula), possibilidade de cegueira, devido a inflamação da órbita ocular, neoplasias orais e osteomielite crónica são os desfechos locais mais assinalados. As bactérias envolvidas em todo este processo podem ser responsáveis por danos renais, hepáticos e, mais frequentemente, endocardites. Dados recentes sugerem que a insulino-resistência e os enfartes cerebrais e do miocárdio podem ter na sua génese um problema dentário²⁴.

É fundamental que cuidados e higiene oral (*i.e.*, escovagem dentária) sejam uma rotina na vida dos pacientes, assim como uma forte cooperação por parte dos donos afim de controlar a deposição da placa bacteriana. Alguns antimicrobianos podem fazer parte da terapêutica (*e.g.*, clindamicina, amoxicilina e ácido clavulânico, metronidazol) após a remoção do cálculo dentário e polimento do dente. A doença periodontal é, desta forma, uma condição que pode pôr em causa a vida dos pacientes e que é, muitas vezes, subestimada^{25,26}.

Tabela 7 - Distribuição da casuística de Estomatologia [n=2; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Estomatologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Doença periodontal	0	1	1	50
Fratura de dente	1	0	1	50
Total	1	1	2	100

1.1.6 Gastroenterologia e glândulas anexas

A Gastroenterologia e glândulas anexas compreende o funcionamento, estrutura, patologia e clínica do trato gastrointestinal (GI) que abrange todos os órgãos digestivos em todo o percurso, desde a boca até ao ânus, contemplando as glândulas anexas. O papel deste sistema é o de fornecer nutrientes e energia a todas as células, metabolismo e mecanismo de excreção. A presente área foi a mais comum de todas as áreas da clínica médica, com um total de 67 casos (20,8% da clínica médica) divididos entre canídeos e felídeos. Uma vez mais os canídeos foram a espécie mais observada, perfazendo 79% da totalidade de casos (n=53) e os felídeos contaram com 14 pacientes (fr=21%). Das 19 afeições registadas (Tabela 8), a detetada em mais ocasiões foi a presença de corpos estranhos (n=12, fr=17,9%). Para os canídeos seguiram-se as gastroenterites idiopáticas (n=7), as doenças inflamatórias intestinais (IBD – *inflammatory bowel disease*) (n=6) e os mucocelos da vesícula biliar (n=6). A espécie felina assinalou afeições como fecalomas (n=3) e, igualmente aos canídeos, alguns casos de IBD (n=4).

Os corpos estranhos são uma causa comum de emergência em animais de companhia devido às obstruções gastrointestinais que poderão advir da sua presença e da sua natureza. Brinquedos, pedras, ossos, tecidos, entre outros, são dos objetos mais frequentes. Vários fatores, entres eles, a localização e a duração e grau de obstrução levam ao aparecimento de diversos sinais clínicos. As obstruções totais estão associadas a sinais clínicos mais severos e a um rápido dano na saúde dos pacientes, enquanto que nas obstruções parciais são comuns episódios de má digestão e má absorção. Deve-se efetuar um exame, observando com atenção a boca e a base da língua, sobretudo em gatos que possam ter ingerido objetos lineares. As radiografias, com ou sem contraste de bário, são bons auxiliares na deteção de corpos estranhos, assim como as endoscopias. O hemograma, o ionograma e as análises bioquímicas são importantes em pacientes que sejam submetidos a cirurgia²⁷.

Quando os objetos se localizam no esófago podem surgir sinais de obstrução das vias aéreas superiores se houver compressão da traqueia, cianose, pulso rápido e fraco, o paciente mostra-se ansioso, movimentando sistematicamente a cabeça e coloca, com frequência, as extremidades na boca. Está descrito o risco de perfuração, estenose e fibrose, devido a esofagite^{27,28}.

O vômito é um sinal clínico visível em 50% dos pacientes com corpos estranhos gástricos. Este evento pode levar à expulsão do objeto, podendo ainda ser dissolvidos pelos ácidos gástricos, ou, eventualmente seguir o trajeto do trato gastrointestinal²⁹.

Um dos riscos associados à presença de corpos estranhos é a possibilidade de perfuração do trato intestinal que, sem intervenção imediata, pode pôr em risco a vida dos pacientes, pois a disseminação de conteúdo intestinal culmina com peritonite e sépsis³⁰.

Os corpos estranhos de pequenas dimensões e de material flexível podem ser expulsos no trato gastrointestinal, pelo que nem todos os casos são encaminhados para cirurgia. Algumas situações podem ainda ser indicadas para endoscopia quando os objetos se localizam em zonas do trato gastrointestinal superior. No entanto, são frequentes as gastrotomias e enterotomias afim de remover corpos estranhos que estejam a condicionar o bom funcionamento do trânsito gastrointestinal³⁰.

O mucocelo é, uma afeção frequente em canídeos, sendo uma das consequências da obstrução biliar extra-hepática. Esta obstrução decorre da presença de muco que não flui nos ductos biliares, levando à distensão da vesícula biliar distendida. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não estão bem esclarecidos. Contudo, sabe-se que fatores como, a diminuição do fluxo de bÍlis, redução da motilidade da vesícula biliar e alteração da absorção de água no lúmen favorecem a alteração da natureza dos fluidos na vesícula biliar. Certas afeções como o hiperadrenocorticismismo, hipotiroidismo e IBD podem predispor à hipersecreção de muco. Muitas vezes esta afeção é diagnosticada acidentalmente, pois os sinais clÍnicos mais comuns são transversais a imensas patologias, onde se destacam a anorexia, letargia, vômito e diarreia, dor abdominal e coloração amarelada das gengivas. A ecografia é um método fidedigno para a deteção de mucocelos na vesícula biliar dado que, amiúde, a sua apresentação lembra a forma de um *kiwi* com conteúdo hiperecÓico não gravitacional. A maioria dos mucocelos estão indicados para remoção cirúrgica, recorrendo à técnica de colecistectomia, visto que o tratamento médico muitas vezes culmina em rotura da vesícula biliar. O prognÓstico é excelente para pacientes submetidos, com sucesso, a colecistectomia^{31,32}.

Tabela 8 - Distribuição da casuística de Gastroenterologia e Glândulas anexas [n=67; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa], IBD – *inflammatory bowel disease*

Gastroenterologia e Glândulas anexas	Fip		Fi	fr (%)
	CanÍdeos	FelÍdeos		
Abcesso abdominal	2	0	2	3
Colangiohepatite bacteriana	1	0	1	1,5
Corpo Estranho	10	2	12	17,9
Dilatação e torção gástrica	2	0	2	3
Dilatação Gástrica	2	0	2	3
Fecaloma	0	3	3	4,5

Gastroenterite	Hemorrágica	3	0	3	4,5
	Idiopática	7	3	10	14,9
	Indiscrição alimentar	1	0	1	1,5
Hepatite	Associada a acumulação de cobre	1	0	1	1,5
	Idiopática	3	0	3	4,5
IBD (<i>inflammatory bowel disease</i>)		6	4	10	14,9
Lipidose hepática		0	1	1	1,5
Megaesófago		2	0	2	3
Mucocelo vesícula biliar		6	0	6	8,8
Pancreatite		2	0	2	3
Pólipo	Oral	0	1	1	1,5
	Retal	1	0	1	1,5
Shunt porto sistémico		4	0	4	6
Total		53	14	67	100

1.1.7 Ginecologia e Andrologia

A ginecologia e andrologia, representadas na tabela 9, foram, conjuntamente, a segunda área menos comum da clínica médica, assinalando seis casos (1,8%). Os dados recolhidos não contemplam pacientes felinos, pois nenhum caso foi registado durante o estágio. Dois pacientes do sexo masculino foram diagnosticados com hiperplasia benigna da próstata (HBP) (n=2, 33,3%) e em duas fêmeas da mesma espécie foram diagnosticadas piómetras (n=2, 33,3%).

Tabela 9 - Distribuição da casuística de Ginecologia e Andrologia [n=6; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Ginecologia e Andrologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Distúcia	1	0	1	16,7
Hiperplasia Benigna da Próstata	2	0	2	33,3
Piômetra	2	0	2	33,3
Vaginite	1	0	1	16,7
Total	6	0	6	100

A piómetra ocorre quando o útero é preenchido por material purulento em fêmeas intactas após uma época de domínio de progesterona (fase lútea)³³. Esta hormona influencia o útero de modo a promover o crescimento das glândulas do endométrio, reduzir a sua contratilidade e estimular a secreção de fluidos. Este ambiente, em conjunto com o ciclo hormonal, é propício à colonização e crescimento de bactérias no interior do útero, facilitado pelo relaxamento da cérvix. *Escherichia coli* é a bactéria mais isolada nas piómetras e pode ter como

origem o trato genital inferior. O grupo mais predisposto são as fêmeas com idade média de 7,25 anos e as nulíparas que já sofreram diversos ciclos éstricos, assim como gatas e cadelas submetidas a progesteronas (e.g., acetato de megestrol) e estrogénios. A cérvix pode estar relaxada, permitindo a drenagem para o exterior de um conteúdo uterino mucopurulento a hemorrágico, (piómetra “aberta”) e facilitando o diagnóstico. Podem não haver sinais de descarga vaginal nas piómetras “fechadas”. Esta afeção leva à desidratação e depressão das pacientes, PU/PD, assim como vômitos, inapetência e letargia. Os achados laboratoriais mais comuns são neutrofilia, anemia não regenerativa, hiperfibrinogenemia e hiperglobulinemia. A ultrassonografia é um excelente auxiliar no diagnóstico de piómetras. A OVH é o tratamento de escolha, precedido de fluidoterapia intravenosa (IV), estando considerada a terapêutica médica em fêmeas jovens que estejam indicadas como reprodutoras^{33,34}.

A Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) é uma condição patológica identificada em machos intactos com idade superior a cinco anos, motivada pela presença de dihidrotestosterona nas células prostáticas que provoca hiperplasia simétrica e excêntrica da próstata. Os sinais clínicos mais comuns são tenesmo, hematúria e hemospermia. Na imagem ecográfica o parênquima prostático apresenta estrias simétricas ecogénicas intercaladas com estruturas quísticas anecoicas. Esta condição é reversível quando se procede à orquiectomia dos animais acometidos³⁵.

1.1.8 Hematologia

A hematologia perfez 3% da clínica médica com um total de dez pacientes (Tabela 10). Os felinos representam 40% dos pacientes (n=4) e os canídeos, uma vez mais, constituem a maioria dos casos (n=6, fr=60%). A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) foi o distúrbio hematológico mais observado nesta secção, testemunhado por 60% dos dez pacientes, entre eles felídeos (n=4) e canídeos (n=2).

Uma anemia severa em conjunto com valores normais de proteínas totais no plasma sanguíneo pode ter como diagnóstico diferencial anemia hemolítica imunomediada. Apesar da etiologia não ser evidente, e da maioria ser caracterizada como idiopática, acredita-se que transfusões de sangue incompatíveis e isoeritrólise possam contribuir para a ocorrência desta afeção. Algumas raças caninas estão identificadas como portadoras de genes que predis põem para a AHIM: *cocker spaniels*, *poodles* e *old English sheep dogs*^{36,37}.

Como sinais clínicos podem ser esperados letargia, colapso, palidez das mucosas, taquicardia e taquipneia, despoletados pela anemia, fezes e urina de coloração amarelo-alaranjado, consistentes com hemólise. Na abordagem diagnóstica está indicada a realização de um hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos, análises bioquímicas, perfil de coagulação, teste de Combs e esfregaço sanguíneo. Na sua interpretação é de esperar anemia, reticulocitose, esferocitose e leucocitose, aumento de enzimas hepáticas e

hiperbilirrubinemia. Em felinos deve testar-se para o vírus da leucose felina (*feline leukaemia virus*; FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (*feline immunodeficiency virus*; FIV) e em canídeos deve averiguar-se a presença de *Babesia canis*, sobretudo em zonas endêmicas^{36,37}.

Na terapêutica recomenda-se a administração de fluidos IV, transfusão sanguínea quando a oxigenação dos tecidos fica comprometida e fármacos imunossupressores. Estudos recentes³⁸ demonstram que não existem benefícios acrescidos quando se combinam outros fármacos aos glucocorticoides, indicando a literatura, para ambas as espécies, a administração inicial de prednisolona oral na dose de 2 mg/kg/dia durante três dias, seguida de 1,5 mg/kg/dia durante sete dias, 1 mg/kg/dia 10 dias e 0,5 mg/kg/dia ao longo de 14 dias. Se o paciente responder de forma positiva ao tratamento, o mesmo deve ser administrado, dia sim, dia não, durante 14 dias (sete tratamentos), culminando na dose de 0,25 mg/kg/dia a cada 48 horas, no decorrer de 21 dias. Na impossibilidade de tomas orais a dexametasona (0,2-0,3 mg/kg/dia) IV ou subcutânea (SC) é uma alternativa^{36,37}.

Tabela 10 - Distribuição da casuística de Hematologia [n=10; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Hematologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Anemia hemolítica imunomediada	2	4	6	60
Anemia persistente	1	0	1	10
Hemorragia de etiologia indefinida	1	0	1	10
Síndrome de <i>Evan</i>	2	0	2	20
Total	6	4	10	100

1.1.9 Infeciologia e Parasitologia

A Infeciologia e Parasitologia (Tabela 11) são, em conjunto, a segunda área menos comum da clínica médica (n=9; fr=2,8%). Foram reportados casos de coccidiose, dermatofitose, doença de Lyme e leptospirose em canídeos, num total de seis (fr=66,7%) fazendo, com que estes pacientes sejam, novamente os mais representados. Três felinos foram observados devido a contração do vírus da Leucose felina (*feline leukaemia virus*; FeLV) e Peritonite infecciosa felina (*feline infectious peritonitis*; PIF) (fr=33,3%). Dos seis casos registados neste departamento, a Peritonite infecciosa felina (n=2, fr=22,2%) foi a afeção que assinalou 100% de mortalidade dos pacientes afetados.

A peritonite infecciosa felina é uma afeção que decorre da invasão e colonização de coronavírus no organismo dos felinos. Qualquer gato é suscetível de contrair o vírus, mas os animais de raça pura (*e.g.: Bengals, Burmese, British shorthairs, Ragdolls*) e os que habitam em abrigos estão assinalados como grupo de risco. Os machos intactos são mais predispostos do que as fêmeas. De uma forma geral, os felinos entre os três meses e os três anos de idade são

os mais afetados, em que se verifica que 50% dos infetados têm 12 meses de idade ou menos. A severidade desta virose é explicada pela elevada mortalidade dos felinos que acontece, muitas vezes, semanas após a manifestação dos sinais clínicos. A via de transmissão mais comum é a feco-oral^{39,40}.

A patogénese desta virose ainda não está totalmente esclarecida, uma das hipóteses assenta na infeção dos macrófagos por estirpes de coronavírus felinos que sofreram mutações. A migração destes macrófagos para os tecidos leva ao aparecimento de lesões a nível do peritонеu, pleura, rins, úvea e sistema nervoso, dando origem a uma vasculite generalizada e imunomediada, inflamação piogranulomatosa perivascular e polisserosite fibrinosa exsudativa. Os sinais clínicos manifestados são inespecíficos e incluem, febre, anorexia, letargia, perda de peso, vómitos, diarreia, desidratação e anemia. Com a progressão da doença outros sinais clínicos se manifestam, sendo sugestivos de efusão (75% dos casos, aproximadamente) na forma “húmida” ou de falha multiorgânica na forma não efusiva (sensivelmente 25%) ou “seca”. Os vasos sanguíneos sofrem lesões na forma efusiva, resultando em acumulação de fluido e proteínas plasmáticas nas cavidades corporais. Em 62% dos casos o fluido aloja-se no abdómen, 17% na cavidade torácica e cerca de 21% noutras localizações. Na apresentação não efusiva a manifestação clínica dependerá dos órgãos afetados pelo piogranuloma⁴⁰.

O diagnóstico desta afeção é extremamente difícil devido à inexistência de um teste de diagnóstico que diferencie entre coronavírus felino e PIF, pelo que o diagnóstico é presuntivo, feito com base nos sinais clínicos, no exame físico e na interpretação do hemograma e análises bioquímicas. Os felinos com febres persistentes e que não respondem à terapêutica devem ser assinalados como suspeitos. Muitos dos pacientes manifestam anemia não regenerativa, hiperproteinémia (devido a hiperglobulinémia) com hipoalbuminémia, hiperbilirrubinémia, leucocitose, linfopenia e aumento das enzimas hepáticas. A análise dos fluidos revela um exsudado hiperproteico (>3,5 g/dL) com escassas células nucleadas (<5000 células/ μ L). Outro dado importante é a determinação do rácio albumina-globulina (A:G) que, quando baixo (<0,45) é altamente sugestivo de PIF e, valores superiores a 0,8 tendem a excluir esta afeção. Podem ser preconizados exames adicionais, tais como análise do fluido cefalorraquidiano, urianálise, radiografias e ultrassonografia⁴¹. Um estudo⁴² recente alerta para os benefícios da utilização da ressonância magnética na deteção da afeção e na confirmação do diagnóstico⁴².

De uma forma geral, a PIF é considerada como uma afeção sem cura, em que nenhum tratamento aplicado diminui a taxa de mortalidade ou retarda a progressão da doença. Contudo, algumas terapêuticas de suporte são estabelecidas de modo a promover a qualidade de vida dos pacientes como a fluidoterapia e o aporte nutricional. A prednisolona [1-2mg/kg, BiD – *Bis in die* (Duas vezes por dia)] é o fármaco mais eficiente na medida em que promove remissões temporárias em alguns pacientes. Várias outras opções têm sido testadas, mas a sua eficácia é muito contestável, nomeadamente o clorambucil, a ciclofosfamida e a ciclosporina. O prognóstico é grave e o tempo de sobrevida após o diagnóstico é de, normalmente, algumas semanas⁴⁰.

Tabela 11 - Distribuição da casuística de Infeciologia e Parasitologia [n=9; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Infeciologia e Parasitologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Coccidiose	1	0	1	11,1
Dermatofitose	1	0	1	11,1
Doença de Lyme	2	0	2	22,2
Leptospirose	2	0	2	22,2
Leucose felina	0	1	1	11,1
Peritonite infecciosa felina	0	2	2	22,2
Total	6	3	9	100

1.1.10 Nefrologia e Urologia

A Nefrologia e Urologia foram um dos departamentos da clínica médica onde se observaram mais pacientes (n=34; fr=10,4%), 68% dos quais 23 pertencem à espécie felina, que, pela única vez é a espécie mais populosa (Tabela 12). A entidade clínica mais frequente foi a doença do trato urinário inferior felino (*Feline Lower Urinary Tract Disease* – FLUTD) com 12 casos (fr=35,3%), seguida da doença renal crônica com 11 casos (fr=32,3%), que abarcou as duas espécies. Os caninos examinados totalizaram 11 casos (fr=32%) em que a infecção do trato urinário foi a mais vulgar (n=5, fr=14,7%).

FLUTD é uma síndrome que designa as diversas patologias do trato urinário inferior em gatos (urolitíase, cistite idiopática, infecção do trato urinário, anomalias anatômicas e neurológicas), caracterizado por um conjunto de sinais clínicos: polaquiúria, hematúria, estrangúria e obstrução uretral, cuja etiologia permanece pouco evidente^{43,44}. Contudo, alguns fatores têm sido apontados como potenciadores desta afeção, como o *stress*, a esterilização, a obesidade, os ambientes *indoor* e povoados com vários gatos⁴⁵. Segundo a literatura, a cistite idiopática felina é a causa mais frequente de FLUTD e o seu diagnóstico é estabelecido quando, após pesquisa adequada, nenhuma causa é apontada como responsável para tais sinais clínicos. Os dados indicam que, na maioria dos pacientes com FLUTD, a etiologia é idiopática (54%-64%), seguida de obstrução uretral (20%-55%) e urolitíase (10%-22%)⁴³.

Os felinos com idades compreendidas entre um e dez anos são os principais afetados, havendo uma predisposição para animais castrados, sobretudo os machos, devido ao pequeno diâmetro da uretra. Ao exame físico é comum detetar-se uma bexiga reduzida, dolorosa e com as paredes espessadas⁴⁶.

O hemograma e as análises bioquímicas devem ser efetuados e, na maioria dos casos, os resultados estão dentro dos parâmetros normais. É fundamental a urianálise onde são esperadas hematúria e proteinúria, assim como a presença de neutrófilos, consistente com inflamação da bexiga. A piúria não é um achado comum e a cristalúria, sem obstrução, não tem significado semiológico. Uma densidade urinária >1,035 (referência em felinos saudáveis: 1,025-

1,035) é expectável⁴⁶. Em felinos com casos recorrentes está recomendada a urocultura. A ultrassonografia, a radiologia e a cistografia são meios auxiliares bastante profícuos dado que permitem averiguar a presença de urólitos (os não radiopacos podem ser detetados recorrendo ao contraste), massas, coágulos sanguíneos, e zonas de constrição. Com os ultrassons é possível a visualização de neoplasias como também de urólitos de cisteína ou uratos de amónio. A cistoscopia é um método que permite a visualização da mucosa da uretra e bexiga, a presença de corpos estranhos e urólitos, bem como de massas e divertículos. Está indicado em casos severos e recorrentes⁴⁷.

Os proprietários devem ser claramente informados da necessidade de maneio destes pacientes e que os seus objectivos passam por reduzir os sinais clínicos do paciente ao máximo e aumentar o intervalo de recidivas, uma vez que a literatura refere que 50% dos felinos repetirão o episódio em 12 meses. A antibioterapia não consta na terapêutica, a menos que haja uma urocultura positiva, portanto, a primeira linha de ação passa pela administração de analgésicos opióides (ex. buprenorfina, butorfanol, *patch* de fentanil) ou anti-inflamatórios não esteróides (ex. carprofeno, meloxicam), com especial atenção a estes últimos caso haja obstrução. Estando esta afeção relacionada com aumento do nível de catecolaminas, há necessidade de mudar e enriquecer o ambiente como forma de diminuir o *stress* destes animais, que pode passar pelo aumento do número de liteiras, modificação da areia, separação das zonas de alimentação e lazer, etc. A revisão da dieta deve fazer parte da terapêutica e, portanto, recomenda-se que estes felinos sejam incentivados ao consumo de água, seja através de dietas húmidas ou recorrendo a bebedouros/fontes que incitem à ingestão de água. As feromonas sintéticas estão descritas como atenuadoras da ansiedade dos felinos e têm sido utilizadas como coadjuvantes ao tratamento desta afeção. A terapêutica recomendada para a apresentação mais comum, a cistite idiopática felina, é composta por alguns fármacos que relatam diferentes taxas de sucesso e muito variáveis. Entre eles está a amitriptilina (2,5–10 mg por felino, SID) que regista diminuição dos sinais clínicos em situações severas, quando administrado por um período de 12 meses. A clomipramina demonstrou ser eficaz na redução de incidentes urinários em locais desadequados (0,25-0,5 mg/kg PO, SiD) e na diminuição de comportamentos obsessivo-compulsivos em gatos⁴⁷.

Segundo Gerber (2005)⁴⁸, 58% dos machos com FLUTD apresentam obstrução de uretra devido a urólitos ou, mais raramente, consequência de estenoses ou neoplasia. A abordagem terapêutica envolve diversos procedimentos, tais como a cateterização urinária, a alteração da dieta e, em casos recorrentes, a uretostomia perineal⁴⁸.

Tabela 12 - Distribuição da casuística de Nefrologia e Urologia [n=34; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa. FLUTD – *Feline lower urinary tract disease* (Doença do trato urinário inferior felino)]

Nefrologia e Urologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Doença renal crónica	2	9	11	32,3
FLUTD	0	12	12	35,3
Infeção do trato urinário	5	0	5	14,7
Insuficiência renal aguda	1	0	1	2,9
Pielonefrite	1	1	2	5,9
Urolitíase	2	1	3	8,9
Total	11	23	34	100

1.1.11 Neurologia

A neurologia totalizou 6,8% dos casos da clínica médica e contou com 22 pacientes, dos quais 95,5% (n=21) são da espécie canídea e registou-se um (4,5%) paciente felino diagnosticado com síndrome de hiperestesia felina (Tabela 13). A epilepsia foi a entidade clínica mais frequente (n=9; fr=41%) e todos os casos pertenceram a canídeos. Destacam-se outros dois diagnósticos, a síndrome vestibular e as hérnias discais devido a afetarem, quatro e três animais, respetivamente.

Em neurologia é frequente a observação de pacientes com convulsões, um desequilíbrio dos mecanismos de excitação e inibição do cérebro, 0,5 a 5% devido a epilepsia idiopática. A epilepsia caracteriza-se por convulsões recorrentes, de qualquer causa, que muitas vezes assumem episódios violentos que transtornam emocionalmente os donos^{49,50}. As convulsões estão detalhadamente descritas e classificadas na literatura, dando origem a várias denominações. Convulsões primárias generalizadas são o tipo mais comum de convulsões em cães e gatos e adquirem a designação de (1) convulsões tónicas-clónicas generalizadas quando, numa primeira fase (tónica) há uma contração muscular, queda do paciente com perda de consciência, em opistótonos e com os membros em extensão. Na fase clónica os membros executam movimentos de pedalar, rítmicos e observam-se sinais de mastigação. (2) As convulsões tónicas são semelhantes às anteriores, mas sem fase clónica, assim como as (3) convulsões clónicas não são precedidas de fase tónica. (4) As convulsões atónicas são menos frequentes do que as anteriores e distinguem-se pela repentina e ligeira perda de tónus muscular. Ainda dentro desta categoria se identificaram as (5) convulsões mioclónicas em que há contrações musculares transitórias e semelhantes a choque, que podem ser generalizadas ou afetarem apenas um grupo de músculos, e, por último (6) as convulsões ausentes, atípicas em termos de apresentação, em que os pacientes sofrem de espasmos faciais quase impercetíveis e em alguns casos são registados movimentos dos membros. Nas convulsões focais (ou parciais) apenas uma região do hemisfério cerebral é afetada, e, portanto, estes pacientes preservam, na

maioria das vezes, a consciência (a perda de consciência remete para a designação de convulsão focal complexa) e são responsivos a diversos estímulos. As manifestações clínicas podem ser motoras, autônomas, comportamentais e podem mesmo evoluir para tónicas-clónicas generalizadas. Ainda dentro das convulsões, estas são estadiadas em quatro fases: pródrómo, aura, ictus e fase pós-ictal⁴⁹.

Este distúrbio complexo do cérebro leva a modificações motoras e de comportamento, alteração da consciência, salivação, micção e defecação e pode ser estimulado por uma miríade de causas: influências genéticas, interações genéticas e epigenéticas e lesões cerebrais (e.g. trauma, infeção, inflamação, afeções vasculares ou neoplásicas), levando à classificação da epilepsia como idiopática ou estrutural, verificando-se que, na maioria dos casos, a etiologia não é determinada. Raças como Pastor Australiano, *Beagle*, *Border Collie*, Boiadeiro de Berna, Dálmata, Pastor alemão, *Labrador retriever*, entre outros, estão assinaladas com predisposição genética para esta afeção^{50,51}.

Pacientes com idades compreendidas entre 1 e 5 anos são os mais comuns na epilepsia idiopática e normalmente apresentam-se com convulsões generalizadas tónicas-clónicas que ocorrem, sobretudo, durante a noite ou em períodos de descanso. Há registo de convulsões que são despoletadas por determinados estímulos (epilepsia com convulsões reflexas), tais como sons fortes ou situações de *stress* (e.g. idas ao veterinário, *groomer*). No início, as convulsões são esporádicas, mas tendem a aumentar a sua frequência⁴⁹. Relativamente à epilepsia estrutural (metabólica ou sintomática), os pacientes com menos de um ano de idade (anomalias congénitas) e os com mais de sete anos (neoplasias, afeções vasculares) constituem a maioria dos casos, representando, de uma forma geral, a maior taxa de sucesso em termos de controlo das convulsões, por se intervir na causa subjacente ao mesmo tempo que se efetua terapia anti-convulsiva⁵².

A abordagem diagnóstica passa por uma detalhada história clínica, em que é fundamental apurar, junto do cliente, a duração e frequência das convulsões e se algum fator pode ser associado ao seu acontecimento (e.g. alimentação, exercício), assim como inteirar-se de todas as anormalidades reconhecidas pelos proprietários. O exame físico detalhado deve incluir um exame neurológico (com o objetivo de identificar sinais que indiquem anomalias no córtex do tálamo) e sugere-se a realização de um hemograma e de análises bioquímicas afim de descartar causas metabólicas de convulsões. Em casos difíceis de controlar e refratários recorre-se a exames complementares de diagnóstico como a análise do líquido cefalorraquidiano, ao TC ou à ressonância magnética (RM). Como principais diagnósticos diferenciais salientam-se a síncope, narcolepsia, miastenia *gravis*, disfunção vestibular periférica, encefalopatia, distúrbios comportamentais e dor⁴⁹.

O tratamento da epilepsia pode ser um desafio, tanto para os médicos veterinários, como para os proprietários dos animais e, estes últimos são um ponto fulcral para o sucesso terapêutico. Desta forma, os objetivos da terapia devem ser claros, assim como os seus efeitos secundários, custos, necessidades de monitorização e administração regular da medicação. Na

epilepsia sintomática, todas as causas subjacentes devem ser tratadas, quando possível. De acordo com Muñana (2013), o tratamento deve ser iniciado quando se verifica um ou mais dos seguintes critérios:

- A frequência das convulsões é inferior ou igual a um mês;
- Existência de convulsões agrupadas ou *status epilepticus*;
- Convulsões e fase pós-ictal muito agressivas;
- Vontade dos proprietários.

O tratamento deve ser instaurado o mais depressa possível uma vez que está descrita uma relação entre a sua precocidade e o sucesso do maneio destes pacientes⁵⁰.

Em suma, o tratamento é aplicado quando os seus riscos são ultrapassados pela severidade das convulsões. Os fármacos de primeira escolha para o controlo da epilepsia são o fenobarbital (dose inicial para cão: 3-5 mg/kg e gato: 2,5 mg/kg, BiD), brometo de potássio, embora não seja tão eficaz quanto o fenobarbital e não é recomendado em gatos (35mg/kg, BiD), o diazepam, que é utilizado em canídeos para tratamentos de emergência de forma endovenosa ou retal, enquanto nos felinos pode ser uma opção para manutenção, numa dose de 2mg/kg/dia, PO, BiD. A dificuldade em controlar os episódios convulsivos e a intolerância aos fármacos acima mencionados levou à utilização de outros princípios ativos. Levetiracetam e zonisamida têm mostrado excelentes resultados, tanto em termos de eficácia como de efeitos secundários, mas outros fármacos estão incluídos: Clorazepato, primidona, felbamato, gabapentina. A cirurgia, a estimulação do nervo vago e a acupuntura podem ser consideradas no tratamento de convulsões refratárias⁴⁹.

Tabela 13 - Distribuição da casuística de Neurologia [n=22; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Neurologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Epilepsia	9	0	9	41,0
Hérnia Discal	3	0	3	13,6
Lesão do nervo ciático	1	0	1	4,5
Meningite	2	0	2	9,1
Meningoencefalite	1	0	1	4,5
Miosite imunomediada	1	0	1	4,5
Síndrome de hiperestesia felina	0	1	1	4,5
Síndrome vestibular	4	0	4	18,3
Total	21	1	22	100

1.1.12 Oftalmologia

A oftalmologia contou com 12 pacientes, 83,3% (n=10) dos quais são da espécie canídea e os restantes casos correspondem a úlceras da córnea em gatos (n=2; fr=16,7%). Esta área tem uma expressão de 3,7% na clínica médica.

Pela análise da tabela 14 pode concluir-se que a entidade clínica que mais levou pacientes a este departamento foi a úlcera da córnea, havendo registo de quatro pacientes, dois canídeos e dois felídeos, perfazendo um total de 33,3% da presente casuística. Seguiu-se a uveíte, com três casos, todos eles correspondentes a canídeos (fr=25%).

A úlcera de córnea, também denominada de queratite ulcerativa, é uma afeção que acomete com regularidade os pacientes, sobretudo os cães. A úlcera define-se como uma exposição do estroma subjacente à córnea, resultante do dano do seu epitélio. Os sinais clínicos mais observados são o lacrimejamento, blefarospasmo, fotofobia, hiperémia da conjuntiva, edema da córnea, miose. Os sinais clínicos em conjunto com a permanência de coloração após o teste de fluoresceína suportam o diagnóstico desta afeção. A úlcera de córnea apresenta uma etiologia multifatorial que abrange anomalias estruturais, deficiências na quantidade e qualidade da lágrima, disfunção neurológica, trauma e infeção microbiana. O desequilíbrio hemostático que acontece na córnea leva a uma excessiva atividade de protéases proveniente da inflamação e da proliferação de microorganismos que pode levar a uma descoloração acinzentada da córnea, assim como do seu espessamento. A queratomalácia aparece, algumas vezes, em situações exuberantes de infeção bacteriana^{53,54}.

A gravidade da úlcera irá definir o seu tempo de recuperação, como também as sequelas para o olho envolvente. Assim, nas úlceras superficiais o tecido de cicatrização é mínimo e são debeladas em pouco tempo, enquanto as mais profundas podem comprometer a visão, se houver perfuração que conduza à formação de sinequia anterior, ou se a cicatriz for muito exuberante. Nos casos de queratite ulcerativa severa é espectável a perda do olho devido a situações de endoftalmite, glaucoma e *phthisis bulbi* (atrofia ocular)⁵³.

Tabela 14 - Distribuição da casuística de Oftalmologia [n=12; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Oftalmologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cataratas	1	0	1	8,3
Descolamento de retina	1	0	1	8,3
Glaucoma	1	0	1	8,3
Proptose	2	0	2	16,7
Úlcera da córnea	2	2	4	33,3
Uveíte	3	0	3	25,0
Total	10	2	12	100

Numa primeira abordagem ao tratamento desta afeção é essencial assinalar causas que a estejam a despoletar, como sendo massas, lagofltamo, distiquíase, cílios ectópicos, corpos estranhos, trauma, queratoconjuntivite seca, entre outras, e seleccionar as que podem ser removidas. Em situações crónicas recomenda-se cultura microbiológica, teste de sensibilidade a antibióticos e citologia da córnea afim de dirigir o máximo possível o tratamento. Para úlceras superficiais, normalmente, é prescrita antibioterapia tópica com aplicação de três a quatro vezes por dia (ex. combinação de neomicina, bacitracina e polimixina B; eritromicina ou oxitetraciclina). Devem usar-se substâncias que promovem a midríase, como a atropina a 1% ou a tropicamida, para prevenir os danos associados aos músculos ciliares. Nestes casos a normalidade é reposta num período de 2 a 6 dias. As úlceras mais profundas, que atingem o estroma da córnea, adquirem duas designações: progressivas e não progressivas. Estas últimas, pela sua semelhança com as superficiais, recebem o mesmo tratamento, com exceção daquelas em que a lesão da córnea é superior a 50% pois, nesses casos a cirurgia é necessária. As técnicas descritas são: excertos membranares (ex. conjuntiva, amniótica), de córnea ou sintéticos. Tanto a visão como o globo ocular podem ficar comprometidos nas úlceras progressivas, devendo por este motivo intensificar a terapia farmacológica. A utilização de soro autólogo tópico como coadjuvante do tratamento é amplamente recomendada por fornecer fatores de crescimento e nutrientes indispensáveis à recuperação dos tecidos da córnea e do epitélio da conjuntiva. O descemetocelo refere-se às úlceras que perfuram totalmente a córnea e o estroma, deixando a membrana de *Descemet* e o endotélio da córnea expostos, com perda do humor aquoso e prolapso da íris, nos casos mais graves. O prognóstico é mau em casos de endoftalmite e ausência de reflexo direto e consensual à luz e deve ser equacionada a enucleação. No entanto, as situações menos traumáticas apelam à cirurgia de reconstrução através de enxertos da conjuntiva^{53,55}.

O Herpesvírus felino tipo 1 [Feline Herpesvirus type 1 (FHV-1)] é apontado como uma das causas mais comuns do aparecimento de problemas oculares em gatos, acreditando-se mesmo estar presente na maioria dos casos de úlcera de córnea⁵⁶.

1.1.13 Oncologia

A oncologia foi a segunda área da clínica médica que registou mais pacientes, perfazendo um total de 39 casos, com 12% da casuística total (Tabela 16). Os pacientes caninos (n=27, fr=69,2%) foram mais do dobro dos felinos, que contaram com 12 casos (fr=30,8%). O diagnóstico mais aferido foi o linfoma, com 16 casos (fr=41%), nove dos quais em cães e sete em gatos. O carcinoma das células de transição da bexiga foi verificado em seis animais e o osteossarcoma em quatro. O linfoma, por ter sido a entidade clínica que abrangeu mais pacientes será, sucintamente, descrito.

Cerca de 20% dos tumores diagnosticados em cães são linfomas⁵⁷. Os linfomas são um grupo de neoplasias, bastante diverso, que se desenvolvem a partir das células linforreticulares,

e, embora possam ser identificados em qualquer tecido, os locais mais comuns são os linfonodos, o baço, e a medula óssea. Apesar de ainda não ter sido identificada uma causa específica para o desenvolvimento de linfoma, vários fatores parecem contribuir para desencadear esta neoplasia: fatores genéticos e moleculares, fatores imunológicos e fatores infecciosos. Os pacientes mais comuns são os adultos de meia idade/geriátricos (idade média entre 6 e 9 anos) e as fêmeas inteiras estão descritas como uma população de baixo risco. Algumas raças, tais como *Boxers*, *Bull Mastiffs*, *basset Hound*, São Bernardos, *Scottish terriers*, *Airedales*, *Bulldogs* e *Rottweilers* têm predisposição para a ocorrência desta afeção. Nos gatos 60 a 70% dos linfomas surgem associados a infeções com o FeLV. Nos pacientes FeLV positivos a idade média para o seu aparecimento situa-se entre os 4 a 6 anos e a forma mais comum é o linfoma mediastínico. Em gatos FeLV negativos a idade média em que são diagnosticados estes tumores ronda os 11 anos sendo o linfoma alimentar o mais comum. Os pacientes felinos que sejam positivos ao FIV têm uma predisposição acrescida para o desenvolvimento de linfoma^{58,59}.

A sua heterogeneidade biológica confere a estes tumores comportamentos e apresentações diversas e diferentes designações. Assim, por ordem decrescente de prevalência, estão identificados o linfoma multicêntrico, o gastrointestinal (alimentar), mediastínico, cutâneo e o extra-nodal. Este último refere-se a todas as apresentações do tumor que sejam em tecidos desprovidos de sistema linfático, como sejam o globo ocular, o sistema nervoso central, a medula óssea, bexiga, coração e cavidade nasal^{58,60}.

O linfoma multicêntrico representa 84% dos casos de linfoma e caracteriza-se por linfadenopatia superficial generalizada e não dolorosa, sendo associado, por vezes, a hepatomegália e esplenomegália. Os pacientes podem apresentar-se anoréticos e febris com relatos de episódios de diarreia, vômitos, perda de peso, dispneia. A poliúria e a polidipsia ocorrem em situações de hipercalcemia. Nas situações em que há invasão medular (mieloptose) os sinais clínicos mais comuns são anemia, trombocitopenia, neutropenia. Os sinais gastrointestinais estão presentes no linfoma alimentar: vômitos, anorexia, diarreia, perda de peso e também icterícia e tenesmo em alguns casos. No exame físico podem ser detetadas massas no abdómen. No linfoma mediastínico os sinais clínicos resultam do comprometimento do sistema respiratório devido, sobretudo, à compressão das estruturas existentes por massas (mediastínicas craniais), resultando em efusão pleural, intolerância ao exercício, regurgitação (consequência da estenose do esófago). Alguns pacientes desenvolvem sinais clínicos compatíveis com a síndrome da veia cava cranial, que resultam da compressão ou invasão da mesma, culminando em edema dos membros torácicos e da cabeça. Cerca de 1% dos tumores de pele são linfomas cutâneos, que são divididos em epiteliotrópicos ou *mycosis fungoides* e não epiteliotrópicos. Os epiteliotrópicos, numa primeira fase, mimetizam inflamações cutâneas que podem ser multifocais ou disseminados e manifestam-se através de eritema, escamação cutânea, despigmentação, alopecia e prurido. A evolução da afeção exacerba o eritema e a pele afetada torna-se espessada, ulcerada e exsudativa. Na última fase as lesões podem estender-se também à mucosa oral com propagação de placas e nódulos eritematosos que findam em

úlceras. Os linfomas não epiteliotrópicos caracterizam-se pelo aparecimento de nódulos ou placas na derme ou na região subcutânea em qualquer área do corpo com tendência para a ulceração⁵⁸⁻⁶⁰.

O exame físico completo e detalhado é crucial para direcionar o diagnóstico e deve ser complementado com hemograma, análises bioquímicas e urianálise. A interpretação do hemograma revela, na maioria dos pacientes, anemia não regenerativa normocrômica e normocítica. Em 20% dos casos há registo de linfocitose. A hipoproteinemia é um achado comum no linfoma gastrointestinal. A alteração bioquímica mais detetada é a hipercalcemia, em casos em que a função renal é comprometida, aumentos de creatinina e ureia são identificados e o mesmo se verifica com as enzimas hepáticas quando o fígado sofre infiltrações. A confirmação do diagnóstico é conseguida pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos ou de outros tecidos afetados e para colheitas de amostras de tecidos hepáticos, esplênicos ou de linfonodos abdominais recomendam-se PAAFs ecoguiadas. A biópsia efetuada recorrendo a cirurgia, sobretudo de estômago e/ou intestino, é um método de eleição para o diagnóstico de linfomas alimentares, assim como biópsia de pele para os linfomas cutâneos. Estão também disponíveis várias técnicas de diagnóstico molecular como a polimerização em cadeia (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), citometria de fluxo, imuno-histoquímica e imunocitoquímica, histoquímica e citoquímica que possuem uma sensibilidade muito superior. A determinação do tipo de células envolvidas na neoplasia é possível através da imunofenotipagem. Devem fazer parte do diagnóstico radiografias torácicas e abdominais para avaliar a possível extensão da afeção a órgãos internos, o que se verifica em 60-75% dos casos de linfoma multicêntrico. A veracidade destas suspeitas pode ser confirmada através do TC, a ressonância magnética ou, mais recentemente, pela tomografia com emissão de positrão (positron emission tomography – PET) e com a sua associação ao TC⁵⁸⁻⁶⁰.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de linfoma, os exames acima descritos são um auxiliar para a determinação da extensão da neoplasia. Um sistema de classificação desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 15) há cerca de vinte anos, sustentado no linfoma multicêntrico, oferece uma ferramenta imprescindível no estadiamento de linfoma em cães e gatos. A maioria dos pacientes, cerca de 80%, (sobretudo os canídeos) encontram-se nos estadios III-IV. A informação fornecida permite ao clínico dirigir a terapêutica da melhor forma possível, assim como avançar com um prognóstico^{58,59}.

Tabela 15 – Estadiamento clínico do linfoma em animais domésticos. Adaptado de Manfred. (2016)

Estadio	Características
I	Um único linfonodo afetado ou tecido linfoide num único órgão (excluindo a medula óssea).
II	Mais de um linfonodo afetado na mesma área regional.

- III Linfoadenomegália generalizada.
 - IV Envolvimento do fígado e/ou baço com ou sem estadio III.
 - V Manifestações sanguíneas e envolvimento da medula óssea e/ou extranodal (com ou sem estadios I-IV).
- Sub-estadios
- a. Qualquer estadio sem sinais clínicos sistêmicos.
 - b. Qualquer estadio com sinais clínicos sistêmicos.

A terapêutica instaurada é condicionada, numa primeira instância, pela condição geral dos pacientes, assim como pela disponibilidade financeira e emocional dos seus donos. O estadiamento e presença ou ausência de afeções paraneoplásicas determinam o protocolo a seguir. A maioria dos pacientes que não recebem tratamento têm um tempo de sobrevida de quatro a seis semanas, após a conclusão do diagnóstico. Atualmente considera-se que o tratamento mais eficaz é a quimioterapia através da combinação de vários agentes que atuam a nível sistémico, estando descrito tratamento local, através de cirurgia e/ou radioterapia nos linfomas extra-nodais. O protocolo de preferência é o que combina ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP), aplicado durante 15 semanas. Um estudo¹⁶⁹ comprovou que a remissão foi verificada em mais de 85% dos pacientes com tempos médios de sobrevida entre os oito e os doze meses e menos de 25% estenderam este tempo para os 24 meses. O intuito da terapia é promover uma remissão inicial e completa acima dos seis meses (designada de indução), assegurar uma nova remissão se o paciente recair (reindução) e, por último, certificar que a remissão é conseguida, através do uso de fármacos diferentes, quando há falhas no que estão a ser utilizados (resgate). Durante o tratamento recomenda-se um hemograma antes de cada sessão de quimioterapia⁵⁸.

Tabela 16 - Distribuição da casuística de Oncologia [n=39; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Oncologia		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Adenocarcinoma	Paratiróide	0	1	1	2,6
	Glândulas ceruminosas	1	0	1	2,6
	Prostático	1	0	1	2,6
Carcinoma	Células de transição da Bexiga	5	1	6	15,4
	Hepatocelular	1	0	1	2,6
	Mamário	0	2	2	5,1
Hemangiossarcoma		3	0	3	7,6
Linfoma		9	7	16	41

Mastocitoma	2	0	2	5,1
Osteocondrossarcoma	1	0	1	2,6
Osteossarcoma	3	1	4	10,2
Sarcoma de tecido mole	1	0	1	2,6
Total	27	12	39	100

Sabe-se que existem dois biomarcadores, a proteína C-reativa e a haptoglobina, que são úteis tanto no diagnóstico e estadiamento como na monitorização da remissão da neoplasia, cada vez mais utilizados na Medicina Veterinária⁵⁷.

1.1.14 Ortopedia

A ortopedia registou casos diversificados, sobretudo na população canina, que conta com 92,3% da casuística total desta área (n=12). Foi registado um caso num felino (n=1; fr=7,7%) que corresponde a uma fratura de tibia/fíbula. As fraturas (n=6; fr=46,2%) foram o principal motivo de consulta a esta área clínica, abrangendo, sobretudo, os membros. De forma isolada, o diagnóstico mais frequente foi a poliartrite imunomediada (n=5; fr=38,4). A rotura do ligamento cruzado cranial e a osteomielite contabilizaram um caso cada. A ortopedia representa 4% da clínica médica.

As articulações podem ser alvo de diversos processos inflamatórios ou não inflamatórios que levam ao desenvolvimento de perturbações articulares. As doenças articulares degenerativas (não inflamatórias) derivam, sobretudo, de traumas, defeitos de conformação e de crescimento. As artrites, os processos inflamatórios das articulações, são classificadas consoante a etiologia infecciosa ou não infecciosa e pelas particularidades histológicas e radiográficas em erosivas (deformante) e não erosivas (não deformante). A poliartrite, uma artropatia de origem inflamatória registada em várias articulações, é uma afeção diagnosticada frequentemente em cães e gatos. No caso particular da poliartrite imunomediada, não infecciosa e não erosiva, a sua frequência em felinos é pouco comum⁶¹⁻⁶³.

Os caninos de raça média-grande e os atletas parecem ter mais predisposição para o desenvolvimento desta entidade clínica, com idades médias entre os dois e meio e os quatro anos e meio. Os complexos imunes antigénio – anticorpo, estimulados por uma reação de hipersensibilidade tipo III, acumulam-se no espaço articular e são os responsáveis pela progressão da afeção. Como consequência há ativação do complemento nestas células que resulta em dano tecidual, libertação de citocinas e atração de neutrófilos⁶³. A poliartrite imunomediada pode estar associada a uma base genética, descrita em raças como os *Akita*, *Boxer*, *Weimaraner*, Boiadeiro de Berna, *Beagles*. Outras afeções imunomediadas, de que o Lupus eritematoso sistémico é exemplo, têm, por vezes, envolvimento articulares que resultam em poliartrite. Esta entidade clínica pode ainda ser consequência de estímulos imunogénicos distantes (reativos) ou de origem idiopática. A poliartrite imunomediada, caracterizada por

sinovite estéril, induz um conjunto de sinais clínicos bastante variáveis, tais como, dificuldades de locomoção, rigidez, claudicação, edema das articulações, inapetência, doença generalizada e, em algumas situações, pirexia⁶¹. A ausência de edema articular ou de dor não deve excluir o diagnóstico uma vez que a claudicação é exibida por cerca de apenas 35% dos pacientes e as articulações edemaciadas estão descritas em 40% dos casos⁶³.

É fundamental descartar afeições como as artrites sépticas, doença degenerativa, artropatias neoplásicas, traumas, entre outros, por representarem os diagnósticos diferenciais mais frequentes. Desta forma tal as radiografias abdominal e torácica, a par com a ultrassonografia são úteis na avaliação de anomalias subjacentes. O diagnóstico é comprovado pela análise do líquido sinovial recolhido por artrocentese e, recomenda-se que seja efetuado um hemograma, análises bioquímicas, urianálise e urocultura. Os resultados mais comuns são a leucocitose, anemia não regenerativa moderada, ligeira hipoalbuminémia e aumentos da fosfatase alcalina. As articulações mais afetadas são as do carpo e do tarso, pelo que devem ser as de eleição para a recolha de líquido sinovial. As articulações afetadas têm, normalmente, maior volume de fluido que tende a ser turvo e/ou descolorado com diminuição da viscosidade. Comparativamente ao fluido de articulações saudáveis, este é mais proteico, contém mais células nucleadas e coagula mais facilmente. Das células presentes, 10 a 95% são neutrófilos. Apesar destes resultados suportarem o diagnóstico, em casos duvidosos recomenda-se a biópsia da articulação⁶³.

Os fármacos escolhidos para o tratamento da poliartrite imunomediada visam diminuir a dor e a inflamação de modo a que o paciente mantenha uma adequada qualidade de vida, chegando, idealmente, à remissão com a menor dose da terapia. Os glucocorticoides (ex. prednisona, prednisolona ou metilprednisolona), em doses imunossupressoras (2-3mg/kg/dia), são os fármacos de primeira linha no tratamento desta entidade clínica. A dose deverá, posteriormente, ser reajustada de forma gradual. Um agente modulador, a leflunomida (3-4mg/kg), está referenciada para casos em que os glucocorticoides estão contraindicados, assim como anti-inflamatórios não esteroides, tramadol e doxiciclina. Todos os pacientes são alvo de monitorizações regulares afim de averiguar a eficácia do tratamento assim como do desenvolvimento de complicações potenciadas pela medicação, sobretudo infeções urinárias, pneumonia e micoses. Quando existe uma boa resposta à terapia o prognóstico tende a ser razoável a bom⁶³.

Tabela 17 - Distribuição da casuística de Ortopedia [n=13; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

	Ortopedia	Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Fratura	Pélvica	1	0	1	7,7
	Rádio/Ulna	3	0	3	23,1
	Tíbia/Fíbula	1	1	2	15,4
Ostiomielite		1	0	1	7,7
Poliartrite imunomediada		5	0	5	38,4
Rotura do ligamento cruzado cranial		1	0	1	7,7
Total		12	1	13	100

1.1.15 Pneumologia

A pneumologia compôs 5,9% da casuística da clínica médica com 19 casos (Tabela 19). A família mais frequente foi a canina que totalizou 14 pacientes (fr=73,7%). Neste grupo de pacientes as entidades clínicas mais diagnosticadas foram a bronquite e a pneumonia. Os felinos protagonizaram cinco casos (fr=26,3%), quatro dos quais devido a asma.

A asma felina é uma das principais causas de *stress* respiratório em gatos e caracteriza-se por uma inflamação do sistema respiratório inferior de origem alérgica^{64,65}. Os pacientes mais comuns têm entre quatro e cinco anos de idade aquando dos primeiros episódios que manifestam a doença. Estima-se que, aproximadamente, 1 a 5% da população felina tenha esta afeição diagnosticada, cujos sinais clínicos diferem consoante a apresentação seja aguda ou crónica. Na crise asmática os gatos apresentam-se em esforço respiratório, sobretudo na expiração, de boca aberta e com taquipneia, enquanto que 10 a 15% dos afetados revelam um estado crónico onde há relatos de vômito e tosse. O exame físico destes pacientes pode revelar poucas alterações mas é frequente a palpação da traqueia desencadear episódios de tosse, serem auscultáveis ronos pulmonares e haver taquipneia associada⁶⁵.

Os sinais clínicos apresentados pelos pacientes são transversais a algumas afeições em felinos o que torna a asma, muitas vezes, um diagnóstico de exclusão, tendo em consideração os seguintes diagnósticos diferenciais: bronquite crónica, infestação por parasitas do género *Aelurostrongylus*, *Dirofilaria immitis* e *Toxocara cati* e infeções como a pneumonia⁶⁵. É importante distinguir a bronquite crónica da asma, uma vez que são inúmeras vezes confundidas, levando a um diagnóstico errado. A bronquite crónica parece desenvolver-se após um estímulo nocivo, de que são exemplo as infeções e a inalação de agente irritantes, com consequências irreparáveis para os tecidos afetados^{65,66}.

Tabela 18 - Distribuição da casuística de Pneumologia [n=19; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Pneumologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Abcesso faríngeo	1	0	1	5,3
Asma	0	4	4	21
Blastomicose	1	0	1	5,3
Bronquite	3	0	3	15,8
Colapso traqueal	2	0	2	10,5
Pneumonia	3	0	3	15,8
Pneumonia por aspiração	2	0	2	10,5
Pólipo nasofaríngeo	0	1	1	5,3
Prolongamento do palato mole	1	0	1	5,3
Traqueíte	1	0	1	5,3
Total	14	5	19	100

O diagnóstico é conseguido através da interpretação de diversos fatores, recorrendo-se à imagiologia torácica, sobretudo a radiografias que, embora não revelem alterações em 23% dos casos, mostram por vezes, um padrão brônquico ou broncointersticial. Também se pode recorrer à análise do fluido broncoalveolar, em particular à citologia, em virtude de ser um auxiliar importante no diagnóstico. Os resultados com elevada percentagem de eosinófilos sugerem asma e a presença de neutrófilos não degenerados é comum na bronquite crónica. Quando os dados são inconclusivos, podemos proceder à terapia empírica com glucocorticoides e broncodilatadores. O teste de função pulmonar é um meio de diagnóstico utilizado em humanos que parece ser bastante exato na determinação desta problemática, no entanto ainda não se encontra disponível em Medicina Veterinária, pelo que têm surgido técnicas, tais como o fluxo-volume tidal durante a respiração, técnica de compressão expiratória forçada ou a pletismografia barométrica de todo o corpo (barometric whole body plethysmography – BWBP) que permitem avaliar, em gatos, a função pulmonar. ^{65,66}.

Os glucocorticoides são a terapêutica amplamente instaurada, nomeadamente a prednisolona oral ou em forma inalatória, a flunisolida e o propionato de fluticasona, combinados com broncodilatadores. Os mais utilizados em felinos são as metilxantinas, os agonistas β -2 de ação curta (short-acting β -2 agonists – SABA) (ex. salbutamol) e de longa ação (long-acting β -2 agonists – LABA) (e.g. albuterol) e os anticolinérgicos (ex. Brometo de ipratrópio) ^{65,67}. Os ácidos gordos ómega 3 podem ser adicionadas ao tratamento, pelas suas propriedades anti-inflamatórias. Os pacientes asmáticos devem ser monitorizados com regularidade uma vez que nem todos os felinos respondem de forma positiva à terapia aconselhada⁶⁵.

1.1.16 Toxicologia

A Toxicologia representou 3,4% da clínica médica com um total de 12 pacientes, todos eles recebidos em consultas de emergência. A espécie mais populosa é, novamente, a canídea (n=10; fr=83,3%) e os felinos contabilizaram dois casos (n=2; fr=16,7%). As intoxicações por chocolate e por marijuana foram as entidades clínicas mais comuns, cada uma delas com quatro pacientes (Tabela 19).

Um estudo¹⁷⁰ efetuado entre 1975 e 2006 assinalou os rodenticidas, o chocolate e os fármacos como as causas mais frequentes de intoxicação nos animais de companhia, as duas primeiras constituindo um quarto de todas as ocorrências⁶⁸. A teobromina é uma metilxantina que está presente no chocolate e é a substância responsável pela sua toxicidade em animais de companhia⁶⁹. Após a absorção gastrointestinal e a metabolização hepática⁷⁰, a ação das metilxantinas a nível sistémico origina convulsões, aumenta a contratilidade do miocárdio e leva a alterações cardiovasculares (taquicárdia, arritmias e hipertensão), promove o relaxamento do músculo liso e a diurese consequência da inibição dos recetores de adenosina das células afetadas. É também comum a ocorrência de vômitos e diarreia assim como de colapsos respiratórios e circulatórios^{71,72}.

A ingestão de doses de teobromina entre 15 e 20mg/kg levam ao aparecimento de sintomas de toxicidade. A cardiotoxicidade e as convulsões são observadas em doses maiores (50-60mg/kg), uma vez que os sinais clínicos dependem da dose. A dose letal 50 (DL50) para cães varia entre 250 a 500mg/kg e para gatos é cerca de 200mg/kg. A quantidade de teobromina encontrada no chocolate de leite é muito menor do que a que compõe o chocolate preto e de culinária. Os sinais clínicos desenvolvem-se passadas 2-4 horas da ingestão de chocolate, podendo por si só, confirmar do diagnóstico (pela presença de chocolate no vômito)⁷².

A inexistência de um antídoto específico para as metilxantinas requer um tratamento de suporte ao paciente que passa pela destoxificação através da emese, que pode ser provocada até 6 horas após a ingestão e, tendo em consideração o estado de consciência do animal, através de lavagens gástricas, da administração de carvão ativado e também pela cateterização urinária. A excreção urinária da teobromina é potenciada pela hidratação do paciente através da fluidoterapia. Os sinais clínicos devem ser monitorizados e instaurada terapia adequada. O prognóstico está dependente da sensibilidade de cada indivíduo e também da quantidade de tóxico ingerido. Consequentemente, quando a descontaminação é eficaz e o tratamento de suporte é apropriado o prognóstico é bom, piorando nos casos em que o aumento da quantidade de tóxico leva a falhas de resposta terapêutica, podendo mesmo culminar com a morte dos pacientes^{69,72}.

Tabela 19 - Distribuição da casuística de Toxicologia [n=12; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Toxicologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Chocolate	3	3	4	8,3
Marijuana	4	0	4	8,3
Ingestão de spray nasal	1	0	1	8,3
Passas de uva	1	0	1	16,7
Rodenticida anticoagulante	1	0	1	33,3
Total	10	2	12	100

1.2 Clínica Cirúrgica

A clínica cirúrgica corresponde a 43,4% da casuística total (Tabela 1), o que se traduz em 241 cirurgias assinaladas, a sua maioria na espécie canídea [n=212; fr(%)=87,97] e os felinos assumem 12,03% (n=29) dos casos existentes. A apresentação desta temática é realizada pela divisão da clínica cirúrgica em oito categorias (Tabela 20), de acordo com a natureza de cada procedimento. A mais frequente foi a cirurgia ortopédica [n=89; fr(%)=36,9], seguida das de pele e anexos [n=52; fr(%)=21,6] e das cirurgias do trato gastrointestinal [n=44; fr(%)=18,3]. As intervenções urogenitais contabilizaram 21 casos [fr(%)=8,7] e os restantes procedimentos pertenceram à neurocirurgia [n=7; fr(%)=2,9], ao sistema cardiorrespiratório [n=4; fr(%)=1,7], à oftalmologia [n=2; fr(%)=0,8] e ao sistema endócrino [n=1; fr(%)=0,4]. Todos os pacientes, sem exceção, foram submetidos a análises sanguíneas pré cirúrgicas.

Tabela 20 - Distribuição da casuística de clínica cirúrgica [n=241; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Clínica Cirúrgica	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cirurgia cardiorrespiratória	4	0	4	1,7
Cirurgia de pele e anexos	42	10	52	21,6
Cirurgia de trato gastrointestinal	37	7	44	18,3
Cirurgia do sistema endócrino	0	1	1	0,4
Cirurgia Oftálmica	2	0	2	0,8
Cirurgia Ortopédica	88	1	89	36,9
Cirurgia Urogenital	16	5	21	8,7
Neurocirurgia	7	0	7	2,9
Total	212	29	241	100

1.2.1 Cirurgia Cardiorrespiratória

As cirurgias do sistema cardiorrespiratório foram das menos frequentes [n=4; fr(%)=1,7]. As quatro intervenções foram registradas em pacientes canídeos, não havendo felinos contabilizados. Os três procedimentos efetuados foram a remoção de hemangiossarcoma na base do coração, uma lobectomia pulmonar e duas toracotomias.

Tabela 21 - Distribuição da casuística de cirurgia cardiorrespiratória [n=4; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cirurgia cardiorrespiratória	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Hemangiossarcoma base do coração	1	0	1	25
Lobectomia pulmonar	1	0	1	25
Toracotomia	2	0	2	50
Total	4	0	4	100

1.2.2 Cirurgia de pele e anexos

A cirurgia de pele e anexos registou a segunda maior frequência [n=52; fr(%)=21,6]. Os canídeos, mais uma vez, foram a espécie mais intervencionada (n=42), no entanto os felinos também protagonizaram diversos procedimentos neste âmbito (n=10). É de destacar a nodulectomia [n=9; fr(%)=17,3] por ser a mais realizada, seguida da exérese de sarcomas de tecido mole [n=7; fr(%)=13,5] dos três graus. A mastectomia [n=4; fr(%)=7,7] foi executada em igual número em canídeos e felídeos, do sexo feminino, para remoção de adenocarcinomas mamários.

Tabela 22 - Distribuição da casuística de cirurgia de pele e anexos [n=52; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cirurgia de pele e anexos		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Biópsia	Canal auditivo	1	0	1	1,9
	Pele	1	0	1	1,9
	Plano nasal	0	1	1	1,9
	Quisto	2	0	2	3,8
Caudectomia		1	0	1	1,9
Drenagem e assépsia de abscesso cervical		1	0	1	1,9
Exérese	Glândula salivar	1	0	1	1,9
	Linfonodo	3	0	3	5,8
	Linfonodo sentinela	5	0	5	9,6
	Lipoma	1	0	1	1,9
	Mastocitoma	3	0	3	5,8

	Melanoma oral	0	2	2	3,8
	Sarcoma	6	1	7	13,5
Mastectomia		2	2	4	7,7
Nodulectomia		8	1	9	17,3
Osteotomia da bula vestibular		0	2	2	3,8
Recessão lábio superior		1	1	2	3,8
Saculectomia bilateral		3	0	3	5,8
TECA		3	0	3	5,8
Total		42	10	52	100

1.2.3 Cirurgia de trato gastrointestinal

As cirurgias de trato gastrointestinal foram bastante diversas, tal como se pode observar na Tabela 22. Totalizaram-se 44 pacientes [fr(%)=18,3], 37 dos quais pertencem à espécie canídea, e os restantes são felinos. A cirurgia mais realizada foi a laparotomia exploratória [n=7; fr(%)=15,9]. A gastropéxia foi a segunda cirurgia mais frequente e foi executada sempre em contexto de urgência para resolução de volvo gástrico [n=5; fr(%)=11,4]. As biópsias gastrointestinais tiveram bastante expressão nesta área, com um total de 11 procedimentos em três órgãos diferentes.

Tabela 23 - Distribuição da casuística de cirurgia do trato gastrointestinal [n=44; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cirurgia de trato gastrointestinal		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Biópsia	Estômago	3	1	4	9,1
	Duodeno	2	2	4	9,1
	Hepática	3	0	3	6,8
Colecistotomia		2	0	2	4,5
Correção de shunt portossistémico		2	0	2	4,5
Esplenectomia		2	0	2	4,5
Exérese pólipos	Faríngeo	1	1	2	4,5
	Reto	2	0	2	4,5
Extração de corpo estranho	Gástrico	2	1	3	6,8
	Intestinal	1	1	2	4,5
Gastropéxia		5	0	5	11,4
Hérniorrafia		1	0	1	2,3
Jejunostomia		1	0	1	2,3
Laparotomia exploratória		6	1	7	15,9
Lobectomia hepática		2	0	2	4,5
Mandibulectomia		1	0	1	2,3

Maxilectomia rostral	1	0	1	9,1
Total	37	7	44	100

1.2.4 Cirurgia do sistema endócrino

A paratiroidectomia foi a única cirurgia assinalada nesta área, realizada num felídeo.

Tabela 24 - Distribuição da casuística de cirurgia do sistema endócrino [n=1; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cirurgia do sistema endócrino	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Paratiroidectomia	0	1	1	100
Total	0	1	1	100

1.2.5 Cirurgia Oftálmica

A oftalmologia não teve muita expressão na área da cirurgia, foi a segunda menos frequente, contabilizando dois casos, em canídeos: imbricação da glândula da 3ª pálpebra e resolução de entrópion (Tabela 25).

Tabela 25 - Distribuição da casuística de cirurgia do sistema oftálmico [n=1; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cirurgia Oftálmica	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Imbricação da glândula da 3ª pálpebra	1	0	1	50
Resolução de entrópion	1	0	1	50
Total	2	0	2	100

1.2.6 Cirurgia Ortopédica

A cirurgia ortopédica contemplou o maior número de casos da clínica cirúrgica, com um total de 89 intervenções bastante diversificadas. Os canídeos predominam [n=88; fr(%)=98,9] em relação aos felinos que contabilizam um caso de redução de fratura de fémur. O procedimento mais comum foi a osteotomia de nivelamento de meseta tibial (*tibial plateau leveling osteotomy*; TPLO) com 35 casos assinalados [n=35; fr(%)=39,3] e de seguida as reduções de várias fraturas (de coxal, fémur, maxilar, rádio, tibia e úmero) com 16 ocorrências [fr(%)=17,9]. A artroscopia foi uma técnica utilizada com alguma frequência para visualização das articulações do cotovelo e do joelho [n=10; fr(%)=11,2].

Tabela 26 - Distribuição da casuística de cirurgia ortopédica [n=1; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa. TPLO – *tibial plateau leveling osteotomy* (osteotomia de nivelamento da meseta tibial).]

Cirurgia ortopédica		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
	TPLO	35	0	35	39,3
Amputação	5º dígito membro anterior	1	0	1	1,1
	membro pélvico	3	0	3	3,4
	Artrodese total do carpo	1	0	1	1,1
Artroscopia da	articulação femoro-tíbio-patelar	5	0	5	5,7
	articulação úmer-radio-ulnar	5	0	5	5,7
	Biópsia de músculo	1	0	1	1,1
	Imbricação do reticunáculo	1	0	1	1,1
	Isquiectomia	1	0	1	1,1
	Lavagem da articulação femoro-tíbio-patelar	1	0	1	1,1
	Meniscectomia	1	0	1	1,1
	Recessão da cabeça do fêmur	2	0	2	2,2
Redução de fratura	Coxal	3	0	3	3,4
	Fêmur	0	1	1	1,1
	Maxilar	1	0	1	1,1
	Rádio	5	0	5	5,7
	Tíbia	6	0	6	6,7
	Úmero	1	0	1	1,1
	Redução fechada de luxação do ombro	1	0	1	1,1
Remoção	Placas e cavilhas	5	0	5	5,7
	Implante antimicrobiano	1	0	1	1,1
	Prótese membro posterior	1	0	1	1,1
	Tibial tuberosity advancement (TTA)	1	0	1	1,1
	Tight rope	3	0	3	3,4
	Trocleoplastia em cunha	3	0	3	3,4
	Total	88	1	89	100

1.2.7 Cirurgia Urogenital

Na área urogenital foram totalizadas 21 cirurgias distribuídas pelos pacientes caninos [n=16; fr(%)=76,2] e felinos [n=5; fr(%)=23,8]. A orquiectomia [n=7; fr(%)=33,3] e a ovariectomia [n=6; fr(%)=28,6] foram as mais comuns, consequência da necessidade de intervir em pacientes jovens, sobretudo com fraturas e, de modo a evitar que o paciente fosse submetido a nova anestesia num futuro próximo, optava-se, em diversos casos, à realização destas cirurgias eletivas. A cistotomia e a uretostomia, ambas com três casos [fr(%)=14,3] foram as que também tiveram expressão nesta categoria (Tabela 27).

Tabela 27 - Distribuição da casuística de cirurgia urogenital [n=21; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Cirurgia Urogenital	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cistotomia	2	1	3	14,3
Herniorrafia perineal	1	0	1	4,8
Orquiectomia	6	1	7	33,3
Ovariohisterectomia	4	2	6	28,6
Resolução de parafimose	1	0	1	4,8
Uretrostomia	2	1	3	14,3
Total	16	5	21	100

1.2.8 Neurocirurgia

Os casos de neurocirurgia foram registados em pacientes da espécie canídea e todas as intervenções tiveram lugar na coluna vertebral. A hemilaminectomia e a pediclectomia são técnicas descritas para resolução de discopatias.

Tabela 28 - Distribuição da casuística de neurocirurgia [n=7; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]

Neurocirurgia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Pediclectomia	1	0	1	14,3
Hemilaminectomia	6	0	6	85,7
Total	7	0	7	100

1.2.9 Outros procedimentos cirúrgicos

Nesta secção estão descritas técnicas auxiliares aos tratamentos cirúrgicos e pequenas intervenções. Os canídeos contemplam a totalidade da casuística (n=19). Registaram-se várias administrações de plasma rico em plaquetas (*Platelet-Rich Plasma* – PRP) em situações de osteoartrite e claudicação após intervenção cirúrgica, sobretudo nas articulações do cotovelo [n=3; fr(%)=15,8] e do joelho [n=3; fr(%)=15,8], mas também na anca [n=2; fr(%)=10,5]. Outro procedimento de destaque é a administração intramuscular de metilprednisolona [n=3; fr(%)=15,8], praticado também na anca a pacientes com dor crónica não responsiva a fármacos administrados por via oral. O penso de Velpeau auxiliou na recuperação de uma luxação total de ombro resolvida de forma fechada.

Tabela 29 - Distribuição da casuística de outros procedimentos cirúrgicos [n=19; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa. IM – intramuscular; PRP - *Platelet-Rich Plasma* (Plasma rico em plaquetas)]

Outros procedimentos cirúrgicos	Fip		Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos			
Administração IM de metilprednisonola na zona sacral	3	0	3	15,8	
Colocação de tubo	Gástrico	2	0	2	10,5
	Nasogástrico	1	0	1	5,3
Injeção	Células estaminais	2	0	2	10,5
	PRP anca	2	0	2	10,5
	PRP cotovelo	3	0	3	15,8
	PRP joelho	3	0	3	15,8
Penso de Velpeau	1	0	1	5,3	
Penso Robert Jones	1	0	1	5,3	
Colheita assética de bÍlis	1	0	1	5,3	
Total	19	0	19	100	

1.3 Exames complementares de diagnóstico

1.3.1 Exames complementares de diagnóstico laboratorial

Na Tabela 30 estão sistematizados diversos procedimentos de caráter laboratorial, cujas análises eram realizadas no laboratório do próprio hospital, com capacidade para a interpretação de todos os exames aqui listados, ou efetuadas em âmbito de consulta através da utilização de testes rápidos. O resultado destes exames tinha em alguns casos, valor diagnóstico, noutros apenas monitorização de tratamento ou rastreio. Contabilizaram-se 989 procedimentos.

Tabela 30 - Distribuição da casuística de exames complementares de diagnóstico laboratorial [n=989; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa.]

Exames complementares de diagnóstico laboratorial	Fip		Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos			
Análise	Coprológica	2	0	2	0,2
	Microbiológica	2	0	2	0,2
	sedimento urinário (Urianálise tipo II)	24	14	38	3,8
Antibiograma	30	19	49	5,0	
Bioquímicas séricas	312	68	380	38,4	
Citologia	Auricular Externa	2	0	2	0,2
	Cutânea	3	0	3	0,3
	Líquido de efusão	2	0	2	0,2

	Líquido sinovial	1	0	1	0,1
Colheita e citologia de líquido cefalorraquidiano		2	0	2	0,2
Doseamento	T4 e da TSH plasmáticas	3	3	6	0,6
	vitamina B12 sérica	1	3	4	0,4
	ácidos biliares séricos	2	0	2	0,2
	cortisol plasmático	1	0	1	0,1
	folatos séricos	1	0	1	0,1
Esfregaço sanguíneo		1	1	2	0,2
Hemograma		312	68	380	38,4
Histopatologia		27	4	31	3,1
Ionograma		4	8	12	1,2
Medição de pressão intraocular por tonometria digital		3	2	5	0,5
Otoendoscopia		3	0	3	0,3
PAFF		5	1	6	0,6
Prova	Auto-aglutinação	5	3	8	0,8
	Coagulação	1	0	1	0,1
Punção de linfonodos		1	1	2	0,2
Raspagem cutânea		4	0	4	0,4
Teste de	estimulação com ACTH	1	0	1	0,1
	fluoresceína	2	2	4	0,4
	Schirmer	0	1	1	0,1
	supressão com doses baixas de dexametasona	1	0	1	0,1
	Doença de Lyme	2	0	2	0,2
	FIV/FeLV	0	3	3	0,3
Tricograma		1	0	1	0,1
Urocultura (Urianálise III)		16	11	27	2,7
Total		777	212	989	100,0

1.3.2 Exames complementares de diagnóstico imagiológico

Os exames imagiológicos têm um valor indispensável no diagnóstico de várias afeções. O estagiário observou e participou na realização de alguns dos exames listados na Tabela 31, em que a radiografia foi a mais solicitada [n=202; fr(%)=71,6], nomeadamente a de aparelho apendicular e a abdominal. A ecografia foi realizada em 49 pacientes. O hospital dispõe de tomografia computadorizada [n=18; fr(%)=6,4] e de ressonância magnética [n=6; fr(%)=2,1], ferramentas indispensáveis para a confirmação de afeções de sistema nervoso, principalmente.

Tabela 31 - Distribuição da casuística de exames complementares de diagnóstico imagiológico [n=282; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa.]

Exames complementares de diagnóstico imagiológico	Fip		Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos			
Ecografia	abdominal	35	14	49	17,4
	cardíaca	2	1	3	1,1
Endoscopia	brônquica	1	0	1	0,4
	gastroscopia	1	2	3	1,1
Radiografia	abdominal	33	19	52	18,4
	aparelho apendicular	93	5	98	34,8
	coluna vertebral	7	1	8	2,8
	de contraste	2	0	2	0,7
	facial	1	1	2	0,7
	pélvica	5	0	5	1,8
	torácica	23	12	35	12,4
Ressonância magnética	5	1	6	2,1	
Tomografia computadorizada	18	0	18	6,4	
Total	226	56	282	100,0	

1.3.3 Outros procedimentos médicos

A Tabela 32 encerra os dados relativos à casuística e agrupa procedimentos de carácter médico que auxiliaram no diagnóstico e no tratamento dos pacientes. A cateterização dos pacientes felinos é o que assume mais expressão nesta secção.

Tabela 32 - Distribuição da casuística de outros procedimentos médicos e complementares [n=17; Fip – frequência absoluta por espécie; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa.]

Outros procedimentos médicos e complementares	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Abdominocentese	3	2	5	29,4
Cateterização urinária	2	8	10	58,8
Enema	0	1	1	5,9
Toracocentese	1	0	1	5,9
Total	6	11	17	100,0

II. Monografia: Osteossarcoma apendicular e axial em Canídeos

1. Osteossarcoma canino: Epidemiologia

Na perspectiva atual da Medicina Veterinária, as neoplasias são uma causa frequente de morte dos animais de companhia, pelo que o seu estudo, muito apoiado pelos registos de medicina humana, se revela de toda a importância para a epidemiologia, prevenção e estratégias terapêuticas do cancro. Os dados correspondentes aos Estados Unidos da América (EUA) revelam que as neoplasias são responsáveis pela maioria das mortes nos animais de companhia. Estima-se que cerca de 1,66 milhões de humanos (500 por cada 100 000) e 4 milhões de cães e de gatos (5300 por cada 100 000) são diagnosticados por ano e que 45% dos cães a partir dos 10 anos de idade morrem devido ao desenvolvimento de tumores, o que torna as neoplasias uma das maiores preocupações dos detentores de animais de companhia^{73,74}. Um estudo⁷³ epidemiológico realizado na Suíça, com dados recolhidos durante mais de 50 anos (1955-2008) registou 67 943 neoplasias em 121 963 cães analisados, o que corresponde a uma prevalência de 55,7%, dos quais 47,07% eram de carácter maligno⁷³.

A semelhança entre o genoma humano e os canídeos, a partilha de ambientes e estímulos idênticos, assim como a similaridade da morfologia e comportamento das neoplasias, nomeadamente o osteossarcoma, apoiam os benefícios de abordagens multidisciplinares e entre espécies que se dedicam ao estudo da génese e do risco de cancro para usufruto da oncologia de humanos e animais. De entre os tumores partilhados por ambas as espécies destacam-se os sarcomas (osteossarcoma, sarcomas de tecidos moles, sarcoma histiocítico, hemangiossarcoma) neoplasias hematológicas (linfoma, leucemia), tumores da bexiga, neoplasias intracranianas (meningioma, glioma) e melanomas^{73,75}.

A necessidade de avaliar esta temática na área animal levou ao aparecimento de registos epidemiológicos a partir de 1960. O aumento do número de casos de neoplasias em Medicina Veterinária está intimamente relacionado com o aumento do tempo de vida dos animais devido à preocupação crescente com a sua saúde e bem-estar e também com a melhoria dos serviços veterinários⁷³. A incidência de tumores malignos é bastante superior nos canídeos do que nos humanos, assim como a sua progressão, que, em termos estatísticos, proporciona uma recolha de dados imediata⁷⁶.

O osteossarcoma, neoplasia maligna pouco frequente em humanos (1000/ano nos EUA), tem elevada incidência na espécie canina (10 000/ ano nos EUA). O seu comportamento agressivo^{70p} e a rápida metastização conduz à morte dos pacientes caninos em 96% dos diagnosticados, num intervalo de 6 meses após o início da doença⁷⁷.

2. Etiologia e fatores de risco

O osteossarcoma é a neoplasia primária do tecido ósseo, central ou medular, mais frequente. Tem um caráter maligno mais acentuado do que os tumores com origem no periósteo. Contabiliza cerca de 85% dos tumores com origem no esqueleto ósseo e 5-6 % de todas as neoplasias nos cães^{78,79,80}. Pode afetar tanto o esqueleto apendicular como o axial⁸¹.

Esta neoplasia afeta, quase de modo exclusivo, raças grandes e gigantes como o *Rottweiler*, Dogue alemão, *Irish Wolfhound*, Galgo inglês, São Bernardo, *Setter* Irlandês, Boxer, *Borzo* Pastor Alemão e Golden retriever: um estudo⁸⁴ retrospectivo com 1462 cães concluiu que 29% dos pacientes tinham mais de 40kg e apenas 5% correspondeu a animais com menos de 15kg.^{78,82,83,84} Um importante fator de risco que se sobrepõe ao peso dos pacientes é a sua altura⁸¹. O Boxer apresenta predisposição para desenvolvimento de osteossarcoma axial⁸⁵. A raça *Rottweiler* está assinalada como um grupo de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, comparada com as raças já descritas, e mais de 85% dos tumores do esqueleto apendicular nestes animais são osteossarcomas⁸⁶. Os *Rottweiler* revelaram anomalias citogenéticas que estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento desta neoplasia, o que sustenta o facto desta raça ser uma das mais afetadas pelo osteossarcoma⁸⁴. Na última década tem-se assistido à adoção de cães da raça Galgo Inglês após o cessar da sua vida desportiva, o que tem proporcionado a pesquisa e identificação das doenças mais prevalentes destes animais. Num estudo⁸⁷ onde participaram 747 Galgos Ingleses apurou-se que o tumor foi a principal causa de morte (58%), sendo o osteossarcoma o mais incidente (25%)⁸⁷. Rosenberger (2007)⁸⁸ conjecturou que o facto dos ossos longos, dos galgos de corrida, estarem em constante *stress* e sobrecarga de peso os torna predispostos ao aparecimento de osteossarcoma, pois o impacto do exercício provoca micro-fraturas e consequente remodelação óssea caracterizada por um aumento do *turn over* celular⁸⁸.

Os pacientes de meia idade a mais velhos (média de 7 anos de idade) são os mais habituais, no entanto há uma faixa etária compreendida entre os 18 e os 24 meses de idade com elevada incidência, incluindo ainda um caso num cachorro de 6 meses. Nos adultos jovens, com idades entre os 4 e 5 anos, o osteossarcoma primário nas costelas é o mais comum, embora a sua incidência seja menor que o osteossarcoma apendicular⁷⁸.

Em relação ao género, os machos têm registado mais casos do que as fêmeas (1,1 a 1,5: 1), no entanto, há situações específicas mais frequentes em fêmeas: o osteossarcoma primário do esqueleto axial (exceto coluna e costelas) em São Bernardo, *Rottweiler* e Dogue Alemão⁷⁸. Apesar de alguns autores defenderem que os animais inteiros têm um risco acrescido para esta neoplasia, um estudo⁸⁶ realizado com cerca de 700 *Rottweilers*, nos EUA, que avaliou a relação entre a gonadectomia e o desenvolvimento de sarcomas ósseos, demonstrou uma elevada incidência em animais sujeitos a esterilização antes do primeiro ano de vida. É sugerido um papel protetor das hormonas sexuais endógenas no osso, através da inibição da transformação

maligna dos osteoblastos, suportada pelos dados que referem que os animais esterilizados têm 2,2 vezes mais risco de osteossarcoma do que os sexualmente intactos⁸⁶.

2.1 Fatores Físicos

Aproximadamente 75% dos casos de osteossarcoma desenvolvem-se no esqueleto apendicular. O esqueleto axial é afetado com menos frequência, ainda assim, cerca de 25% dos osteossarcomas têm origem na mandíbula, maxilar, coluna vertebral, crânio, costelas, cavidade nasal e pélvis⁸⁵. Os osteossarcomas orais e maxilofaciais são um subgrupo heterogêneo que representam o 4º tumor não odontogênico mais comum da cavidade oral de cães. Estes tumores contabilizam 12,4% dos osteossarcomas caninos, dados próximos dos apurados em humanos, 5,4-13% de todos os osteossarcomas. De uma forma geral estas neoplasias caracterizam-se pela rápida progressão e elevada mortalidade sobretudo, devido, à metastização precoce para o pulmão, no entanto, os osteossarcomas orais e maxilofaciais desenvolvem-se de forma mais lenta e o índice de metastização é consideravelmente inferior, mesmo quando comparados com outros subtipos axiais. Os pacientes mais comuns têm idades, em média, superiores (9-10 anos) à dos pacientes com osteossarcoma apendicular⁸⁹.

É na região metafisária dos ossos longos que o osteossarcoma apendicular (Figura 1) tem a sua gênese, sendo mais frequente nos membros torácicos que nos pélvicos⁸¹. Os membros torácicos suportam cerca de 60% do peso corporal, o que parece ser um fator que justifica a maior incidência deste tumor nos membros anteriores⁸⁸. As zonas do rádio distal (34,9%) e do úmero proximal (18,4%) são as mais afetadas, seguidas da tíbia distal (12,5%), tíbia proximal (7,2%), fémur distal (7,9%) e fémur proximal (4,6%)⁸¹. Um diagnóstico presuntivo pode até ser considerado, quando, por meio de radiografia, se detetam lesões ósseas nestes locais, pois o esqueleto apendicular surge envolvido 3 a 4 vezes mais do que o axial e os membros anteriores são 2 vezes mais frequentes no desenvolvimento de osteossarcoma do que os posteriores. A região da articulação do cotovelo, com envolvimento do úmero distal e do rádio proximal, representa 1% de todos os osteossarcomas apendiculares em canídeos com peso médio de 29,8 kg, um pouco abaixo da média geral. Outros osteossarcomas igualmente pouco comuns são os da região articular do carpo e do tarso^{79,90}.



Figura 1 – Osteossarcoma na metáfise distal de fémur. Adaptado de Maxie., (2016).

A localização do osteossarcoma parece ser influenciada pela raça e pelas diferentes dimensões do animal. Por exemplo, no Dogue Alemão cerca de 67% dos osteossarcomas desenvolvem-se no rádio distal, enquanto no Boxer esta localização é bastante menos frequente (9%). A diminuição do tamanho do cão é acompanhada pelo decréscimo do rácio osteossarcoma apendicular para axial⁷⁹. A localização desta neoplasia também representa um fator de risco para o desenvolvimento de metástases e consequente morte. Os tumores localizados na zona do rádio distal estão associados a menores riscos de metastização, enquanto que os tumores do úmero proximal, do fémur distal ou da tíbia proximal estão relacionados com elevadas taxas de metastização e que, na prática, se traduz em aumentos significativos na taxa de mortalidade⁹¹.

Relativamente aos osteossarcomas axiais, estes são também mais frequentes em determinadas raças e estaturas: o Dogue Alemão e o São Bernardo são esporadicamente diagnosticados com osteossarcomas do crânio ou das costelas, ao passo que cerca de 33% destas neoplasias em Boxers emergem nas costelas, sendo a raça mais afetada pelo osteossarcoma craniano⁷⁹.



Figura 2 – Osteossarcoma associado a implante na tíbia proximal, 7 anos após a cirurgia de redução da fratura. Adaptado de Maxie (2016).

Os osteossarcomas multicêntricos são pouco comuns, constituindo menos de 10% de todos os casos⁷⁸. Um *English Cocker Spaniel* macho, de 8 anos de idade, foi diagnosticado em 2016 com osteossarcoma multicêntrico envolvendo as vértebras torácicas, lombares e sacradas, pélvis, esterno, costelas e escápula esquerda⁹².

Os osteossarcomas extra esqueléticos têm pouca expressão na área oncológica, mas já foram registados em tecido mamário e subcutâneo, baço, intestino, rim, fígado, testículos, vagina, olho, ligamento gástrico, membranas sinoviais, meninges e adrenal⁷⁸.

Embora a etiologia do osteossarcoma canino não esteja realmente elucidada, existem um conjunto de fatores físicos, genéticos e moleculares que parecem estar envolvidos na progressão desta afeção⁷⁸.

Atendendo aos pacientes mais comuns, acredita-se que os grandes ossos de sustentação do peso são os mais afetados, principalmente nas zonas de cartilagem de crescimento de encerramento tardio, onde microfissuras e trauma celular possam ocorrer. Estas condições, ao potenciarem um elevado índice mitótico, predis põem para o desenvolvimento de células mutantes⁷⁸. A resolução de fraturas, recorrendo à utilização de placas metálicas ou sem intervenção (Figura 2), está assinalada como fator de risco, embora seja uma questão ainda pouco clara e considerada bastante rara. A ideia de que os implantes metálicos possam induzir uma transformação tumoral

é sugerida pelo crescimento do osteossarcoma adjacente à estrutura utilizada. É devido, sobretudo, à corrosão e atrito do metal que promove inflamação crónica, ao aumento da atividade osteoblástica que leva a regeneração incompleta do tecido ósseo ou, eventualmente, a transformações pré-neoplásicas^{78,93,94}. A osteomielite crónica está também associada ao desenvolvimento de osteossarcoma⁷⁸.

Os canídeos jovens adultos, aos quais foi administrado plutónio para fins experimentais desenvolveram osteossarcoma, o que parece dever-se ao volume ósseo e à elevada renovação celular. O mesmo foi identificado em humanos expostos a plutónio onde 29% dos osteossarcomas foram de origem apendicular e a maioria (71%) no esqueleto axial⁷⁸.

A radiação ionizante utilizada para o tratamento de neoplasias, como os sarcomas de tecidos moles, foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de osteossarcoma em cães, constituindo 3,4% dos pacientes submetidos a este tratamento. A indução de osteossarcoma pela radioterapia é uma consequência rara e tardia (1,7 a 5 anos após a conclusão dos tratamentos) tanto em cães como em humanos^{78,95}.

Em 2006 foi reportado um caso de osteossarcoma extra esquelético num *Labrador Retriever* de 11 anos estimulado pela presença de um corpo estranho (gazes cirúrgicas). A massa que se localizava junto ao joelho foi removida e posteriormente analisada por histopatologia que mostrou ser um conjunto de fibras de compressas de gaze com inflamação granulomatosa e osteossarcoma⁹⁶.

Há ainda registo de um osteossarcoma secundário a enfarte ósseo e a osteocondrite dissecante da cabeça do úmero, assim como transformação neoplásica de um quisto ósseo aneurismático⁷⁸.

2.2 Fatores genéticos

A investigação oncológica na área do osteossarcoma canino evidenciou amplamente a componente genética e hereditária no desenvolvimento desta neoplasia. A sólida ligação entre determinadas raças e a predisposição para o desenvolvimento de osteossarcoma preconiza um papel fundamental dos fatores genéticos na vulnerabilidade a esta afeção. O osteossarcoma canino está associado a uma fragilidade genómica, consequência da sua natureza citogenética caótica caracterizada por rearranjos genómicos, tanto numéricos como estruturais. De uma forma geral consideram-se dois eventos importantes: a amplificação de oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais. Estas alterações traduzem-se em modificações da coordenação do ciclo celular e da reparação do ADN que, combinadas ditam a patogénese deste neoplasma^{78,97,98}.

Das várias mutações genéticas identificadas como responsáveis pela génese e progressão de osteossarcoma, a do *p53* é a mais minuciosamente descrita e corresponde, assim como o gene *Rb*, a alterações de genes supressores tumorais. Em pacientes humanos concluiu-se que estas são as alterações mais frequentes, daí a sua avaliação em cães ter sido potenciada.

Estes genes codificam proteínas com funções de inibição na regulação da proliferação e diferenciação celular. Parece haver um defeito no gene *p53* que conduz à sua inaptidão para regular convenientemente a expressão transcricional de genes alvo a jusante, incluindo o *p21* e o *mdm2* após um estímulo genotóxico. O gene *Rb* é responsável pelo controlo da proliferação celular e o gene *p53* atua como um importante regulador da replicação celular e da reparação do ADN. Dos genes *Rb* destacam-se, pela sua importância em humanos, o *p107* e o *p130*. No entanto mutações nestes genes em cães são raras. No osteossarcoma canino verificou-se que a inativação da proteína *Rb* por fosforilação conduz à libertação e estimulação de fatores *E2F* no decorrer da fase G1 do ciclo celular, traduzindo-se na transcrição de genes associados à replicação celular^{78,97,98}.

3. Fisiopatologia e comportamento biológico do osteossarcoma

O osteossarcoma tem a sua génese em células estaminais com potencial para a síntese de osteoides e costumam ter uma progressão rápida associada a elevadas taxas de mortalidade^{79,99}. Inicialmente responsabilizavam-se os osteoblastos pelo desenvolvimento desta neoplasia. Contudo, dado que este tumor se pode diferenciar em tecido fibroso, cartilagem ou osso e ainda conter elementos condroblásticos, fibroblásticos e osteoblásticos, é indicativo de que a célula precursora tem um potencial pluripotente descendente de um precursor primitivo⁹⁹. A presença de um tumor osteóide suporta o diagnóstico histopatológico, uma vez que permite diferenciar osteossarcoma de outros sarcomas ósseos. Atendendo às particularidades celulares e ao tipo e quantidade de matriz, o osteossarcoma pode ser subclassificado em osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, pouco diferenciado e telangiectásico (subtipo avascular)⁷⁸ que, aparentemente, não interfere com o comportamento biológico do osteossarcoma. Contudo, sinais histológicos de malignidade (pleomorfismo celular, índice mitótico elevado e proporção de necrose) são compatíveis com um mau prognóstico⁹⁹. Uma forma de diferenciar osteossarcoma de tumores do tecido conjuntivo, tanto em histopatologia como em citologias é através das colorações de fosfatase alcalina (ALP)⁷⁸.

A classificação do osteossarcoma é determinada com base na localização, tipo de células e estadiamento, tanto em humanos como em cães⁹⁹. O estadiamento é um fator que determina a sua agressividade biológica e orienta o prognóstico e a terapia. Para tal são analisados alguns parâmetros, entre os quais se destacam, pela sua importância, o índice mitótico, o grau de necrose e o grau de pleomorfismo. Ao contrário deste último critério, o índice mitótico e o grau de necrose estão intimamente associados com achados clinicopatológicos como a presença de metástases, a idade do paciente, a localização do tumor (proximal ou distal), o subtipo histopatológico e se o tumor é simples ou múltiplo. Nos pacientes mais jovens são diagnosticados osteossarcomas de estadiamento superior e elevados índices mitóticos, quando comparados com os animais mais velhos¹⁰⁰.

Embora em canídeos não tenham sido comprovadas alterações no comportamento biológico do tumor nas distintas subclassificações histopatológicas, a sua graduação microscópica pode ser indicativa do comportamento sistêmico da neoplasia (metástases). Estão a ser estudadas técnicas recentes afim de conseguir determinar o comportamento do osteossarcoma pelas alterações moleculares ou genéticas, sobretudo pela avaliação do grau de aneuploidia, medida por citometria de fluxo⁷⁸.

O osteossarcoma é localmente agressivo e leva à destruição do tecido ósseo, à sua neoformação, ou ambas, havendo a possibilidade de ocorrerem em simultâneo. É comum desenvolver-se edema na região afetada e os ossos envolvidos podem sofrer fraturas patológicas, o que, no entanto, não dita um pior prognóstico⁷⁸.

A metastização está associada a tumores primários de elevado estadiamento e os que não metastizam tendem a ser menos agressivos, daí a determinação do grau ser fundamental para o prognóstico de cada paciente. Os osteossarcomas apendiculares têm elevadas taxas de metastização quando comparados com os axiais e também maior estadiamento. Loukopoulos e Robinson em 2007, observaram que os tumores de costelas, tibia e região do antebraço e as zonas articulares antebraquiocarpal ou tarsocrurais registaram maiores índices mitóticos e classificação. Também se verificou que o osteossarcoma de costelas apresenta um estadiamento elevado em que o grau de necrose é substancialmente superior quando comparado com outros tumores. Os osteossarcomas que surgem nas metáfises distais desenvolvem-se em pacientes mais jovens e apresentam grau superior aos tumores das metáfises proximais¹⁰⁰.

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna que apresenta uma elevada taxa de metastização. Cerca de 80% dos cães têm micrometástases pulmonares aquando do diagnóstico, embora menos de 15% sejam identificadas, o que indica que a proliferação subclínica da neoplasia ocorre bastante cedo no curso da doença^{84,99}. Aproximadamente 90% dos canídeos diagnosticados com osteossarcoma morrem num período de 1 ano, estando a média descrita em 19 semanas, devido à progressão das metástases. O tumor ósseo primário metastiza através da corrente sanguínea e aloja-se em locais secundários distantes. Embora sejam situações bastante raras, a metastização pode ocorrer por infiltração dos linfonodos regionais e está relacionada com um pior prognóstico. Um estudo¹⁰¹ retrospectivo com o objetivo de determinar a incidência de metástases nos linfonodos regionais e a sua associação com o tempo de sobrevivência, determinou que apenas 4,4% dos observados tinham metástases nos linfonodos regionais aquando da amputação. Nestes casos, o tempo médio de sobrevivência foi, aproximadamente, 5 vezes inferior (n=59 dias) quando comparado com os casos em que o osteossarcoma não metastizou para os linfonodos regionais (n=318 dias)^{79,101}. O principal local de metastização é o pulmão e, embora pouco comum, o tecido ósseo e os tecidos moles, e até o cérebro, podem também ser invadidos por células tumorais^{78,79,99}. A maioria dos pacientes acaba por desenvolver metástases mesmo após tratamentos cirúrgicos ou outros¹⁰².

O tratamento através de quimioterapia sistêmica leva a alterações comportamentais do tumor que se traduzem num aumento da incidência de metástases ósseas, possivelmente devido à eliminação de metástases em locais como o pulmão, potenciando a sua evolução noutros locais. Em casos de grandes tumores primários, os animais são resistentes ao desenvolvimento de metástases devido à supressão angiogénica sistêmica, no entanto, a sua progressão pode ser elevada após a remoção da neoplasia primária, uma vez que a atividade angiogénica aumenta. O comportamento metastático é influenciado pela localização anatómica do tumor primário, por exemplo, as metástases do osteossarcoma de mandíbula tendem a ser menos agressivas⁷⁸.

Apesar de ser extremamente raro, tanto em humanos como em cães, já foram registados casos de remissão completa do tumor sem que os pacientes tenham sido submetidos a tratamento direcionado para esta neoplasia⁷⁸.

3.1 Classificação e Morfologia do osteossarcoma

3.1.1 Osteossarcoma central ou intramedular

O osteossarcoma central ou intramedular é o sarcoma ósseo mais frequente e, portanto, o mais revelante e o que tem sido intensivamente estudado dentro desta área. Neste sentido, em Medicina Veterinária, e neste trabalho, quando se faz referência a osteossarcoma, embora não seja referido a palavra “central” ou “intramedular”, está-se a evocar o mais comum. Os osteossarcomas centrais podem emergir em distintas apresentações (visuais e imagiológicas) mas todos partilham um determinado grau de lise óssea, formação de tecido ósseo reativo pelo endóstio e perióstio e formação de tumor ósseo. Algumas formas são predominantemente líticas, outras são produtivas e há também tumores que envolvem as duas formas. Por vezes são também identificadas áreas hemorrágicas e necróticas que podem atingir grandes proporções do osso envolvido. O córtex é afetado numa ou em diversas áreas e pode, em alguns casos, ser parcialmente substituído por tecido tumoral. São muito raras as situações em que os osteossarcomas proliferam através das articulações e se estabelecem nos ossos envolventes⁷⁹.

A produção de osteoide é, normalmente, focal e pode ser acompanhada de zonas de diferenciação fibrosa ou condroide que originam, com frequência, falsos diagnósticos quando as amostras histológicas são insuficientes⁷⁹.

Apesar das características visuais macroscópicas do osteossarcoma serem bastante sugestivas da afeção, a sua confirmação requer examinação microscópica. O osteossarcoma pouco diferenciado, o osteoblástico não produtivo e o fibroblástico têm uma matriz suave e pálida com pequenas zonas aleatórias de tecido mucóide, congestão e necrose. Os osteossarcomas condroblásticos produzem uma matriz condroide pálida e brilhante e os telangiectásicos são

definidos pela sua apresentação macia e hemorrágica ou pela presença de cavidades preenchidas com sangue. Não são distinguíveis visualmente de hemangiossarcoma⁷⁹.

Nos osteossarcomas poucos diferenciados as células tumorais podem ser de dois tipos distintos: células pequenas semelhantes às do estroma da medula óssea ou grandes células pleomórficas de sarcomas indiferenciados sendo que, a única forma de comprovar que se está perante um osteossarcoma é pela identificação de osteoides tumorais¹⁰².

Os osteossarcomas osteoblásticos têm como característica principal a presença de células com propriedades de osteoblastos anaplásicos dispersos por todo o tumor. Estas células são hipercrômicas, a maioria apresenta núcleos excêntricos e quantidades oscilantes de citoplasma basófilo. Este subtipo pode ser ainda classificado em não produtivo ou produtivo, consoante a quantidade de células ósseas neoplásicas que são produzidas. O mais comum em cães é o denominado osteossarcoma osteoblástico de produção intermédia que apresenta um padrão misto entre produção e destruição celular. A síntese abundante de tecido ósseo tumoral pode ser confundida com osso reativo e levar a erros no diagnóstico¹⁰².

Nos osteossarcomas condroblásticos, as células mesenquimatosas malignas sintetizam matrizes osteoides e condroides. Na maioria das neoplasias, estas células estão dispersas de forma equitativa. Contudo em amostras pouco representativas provenientes de pequenas biópsias podem conduzir a um diagnóstico de condrossarcoma¹⁰².

Nos osteossarcomas fibroblásticos são identificadas células fusiformes, semelhantes às que se desenvolvem nos fibrossarcomas, onde crescem osteoides e as células tumorais formam tecido ósseo. Nas lesões iniciais, as espículas ósseas podem ser escassas e conduzir a diagnósticos errados de fibrossarcomas. Este subtipo de osteossarcoma apresenta um prognóstico mais favorável do que os outros¹⁰².

O osteossarcoma telangiectásico é um tumor osteolítico bastante agressivo em que há formação de áreas sólidas intercaladas com espaços hemorrágicos, que tanto numa examinação inicial como através de radiografia podem indicar estar-se perante um hemangiossarcoma ou um quisto ósseo aneurismático. Histopatologicamente estas afeções podem ser distinguidas pela presença de escassas espículas de osteoides entre células mesenquimatosas malignas e pleomórficas. O pleomorfismo nuclear e o elevado índice mitótico auxiliam na distinção entre osteossarcoma e quisto ósseo aneurismático. As metástases dos osteossarcomas telangiectásicos geralmente contêm alguns espaços quísticos hemorrágicos, semelhantes aos do tumor primário. De todos os osteossarcomas, este é o que apresenta o prognóstico mais desfavorável, com uma taxa de metastização de 100%¹⁰².

Os osteossarcomas ricos em células gigantes são bastante raros tanto em humanos como em Medicina Veterinária e assemelham-se histologicamente ao osteossarcoma osteoblástico não produtivo. Apresenta áreas onde são mais abundantes células gigantes do tumor e estas devem ser distinguidas de tumor de células gigantes do osso, uma vez que o tumor ósseo de células gigantes é, na maioria dos casos, benigno e tem um prognóstico mais favorável que o osteossarcoma. As células são mononucleares e apresentam núcleos atípicos, um elevado

índice mitótico e têm outras características de malignidade sendo, no seu conjunto, compatível com osteossarcoma. Em 2014 foi publicado um caso numa paciente canina, na tíbia, o primeiro até essa data^{102,104}.

3.1.2 Osteossarcoma Extra-medular

Nos pacientes caninos estão descritos dois tipos de osteossarcomas periféricos: o osteossarcoma do perióstio ou periosteal e o paracortical ou parosteal. Ambos são muito raros nos animais de companhia, estando poucos casos estão descritos na literatura^{102,105}.

3.1.2.1 Osteossarcoma Periosteal

O osteossarcoma periosteal representa uma prevalência inferior a 2% dos osteossarcomas caninos. Tem características histopatológicas e comportamento biológico semelhante ao osteossarcoma central e desenvolve-se a partir das células mesenquimatosas indiferenciadas do perióstio, sem envolvimento medular, mas com comprometimento do córtex em alguns casos. Na sua progressão os tecidos moles circundantes podem ser afetados. O osteossarcoma do perióstio pode ter um comportamento agressivo e causar lise assim como formar tecido ósseo reativo e maligno. Numa primeira abordagem é extremamente difícil distinguir este tipo de osteossarcoma do medular. Nos humanos, a sua localização é diafisal com características de reação de perióstio com trabéculas orientadas perpendicularmente ao córtex. A matriz destes osteossarcomas é predominantemente cartilaginosa, conferindo-lhe semelhanças com o osteossarcoma condroblástico diferenciado.^{79,102,105,106,107}.

Na abordagem radiográfica é caracterizado por relativa radiolucência das trabéculas ósseas que se alongam da superfície do córtex para a periferia dos tecidos moles. Por norma este tecido neoplásico é intermediário na diferenciação entre o tecido maligno do osteossarcoma central e o do osteossarcoma parosteal bem diferenciado. Contudo podem existir zonas que não são histologicamente distinguíveis do osteossarcoma central. Devido à pouca diferenciação desta neoplasia, algumas secções podem ser confundidas com osso reativo⁷⁹.

Nos humanos, o osteossarcoma periosteal apresenta um prognóstico mais favorável do que o osteossarcoma central mas é mais agressivo do que o parosteal⁷⁹.

Os casos descritos e publicados de osteossarcoma periosteal em animais são raros mas conhecem-se alguns em cães, em cavalo e num gato¹⁵⁶. No cão foram reconhecidos dois tipos de osteossarcoma periosteal, um bastante agressivo com características histopatológicas e comportamento semelhantes ao osteossarcoma central, e um outro tipo idêntico ao humano mas devido à pouca casuística pouco se sabe ainda sobre o mesmo⁷⁹.

3.1.2.2 Osteossarcoma Parosteal

O osteossarcoma parosteal tem a sua gênese na camada fibrosa externa do periósteo e pode ser identificado erroneamente, como osteocondroma ou osteoma. Na lista dos diagnósticos diferenciais estão o condroma e condrossarcoma periosteal e a miosite ossificante. Os dados recolhidos e analisados em relação a esta neoplasia em Medicina Veterinária são escassos, devido aos raros casos identificados em animais de companhia. O comportamento biológico, semelhanças com o análogo em humanos, características radiográficas e histopatológicas, entre outras, permanecem por esclarecer. O osteossarcoma parosteal é o osteossarcoma de superfície mais frequente nos humanos e é diferenciado do central pelo seu curso clínico longo e elevadas taxas de sobrevivência⁷⁹. Num estudo¹⁵⁸ efetuado com 31 animais portadores de tumores ósseos foram identificados 14 canídeos com osteossarcoma parosteal com idades compreendidas entre os 6 meses e os 13 anos, com uma média de 7 anos de idade. Mais uma vez as raças grandes e gigantes foram as mais afetadas, assim como os machos que mostraram o dobro da suscetibilidade. Para além dos pacientes caninos há também registos deste tumor em gatos, cavalos, um suíno e um bovino^{157,158}. Em humanos, o osteossarcoma parosteal representa cerca de 5% de todos os osteossarcomas identificados e desenvolve-se em pacientes, tendencialmente, mais velhos dos que os afetados por osteossarcomas centrais^{79,102}.

Ao exame físico é visível uma massa na superfície do osso, firme e sinalizada como algo de crescimento lento que tende a seguir um percurso clínico mais longo do que o osteossarcoma central. Inicialmente as lesões são indolores, mas com a progressão da doença e a lesão dos tecidos podem surgir sinais relacionados com a compressão das estruturas adjacentes. Um caso de osteossarcoma parosteal na zona cervical de um cão de 12 anos causou tetraparésia devido à compressão da medula espinal^{79,102,108}.

As consequências mais relatadas são o edema e a perturbação na locomoção. As recidivas pós cirúrgicas são frequentes e estima-se que 86-90% dos pacientes submetidos a cirurgia tenham um tempo de sobrevida de cerca de 5 anos. Nos humanos os ossos longos são os mais afetados, sobretudo na zona do fémur distal, o que diverge em relação aos casos identificados em Medicina Veterinária, pois este tumor desenvolve-se em diversos ossos dos membros e um caso foi registado no crânio^{79,102}.

Em termos morfológicos, a superfície do tumor é, geralmente, lisa, mas pode também ter uma apresentação multi-nodular com uma cápsula fibrosa densa. O tecido tumoral é firme e de textura arenosa e surge da superfície cortical de uma base séssil ou pedunculada. Uma diferença entre o osteossarcoma parosteal e o periosteal é que, no primeiro, o córtex mantém-se ileso até uma fase avançada da doença e no periosteal ocorre uma incursão do córtex bastante cedo⁷⁹.

O tumor tem um contorno homogéneo e o córtex circundante é preservado por mais tempo, que tende a aumentar de espessura. Em termos radiográficos, a matriz do tumor apresenta um padrão amorfo com variação de radiopacidade. Embora não seja patognomónico, a aparência radiográfica da zona afetada é um bom auxiliar de diagnóstico. O diagnóstico histopatológico, embora esteja pouco definido, é orientado pela presença de células tumorais de periósteo com um estroma neoplásico onde as células têm características não compatíveis com tecidos

benignos, nomeadamente pleomorfismo, densidade celular e atividade mitótica típicas de neoplasia maligna. Em situações mais avançadas, as alterações são muito semelhantes ao osteossarcoma central⁷⁹.

Parece haver uma semelhança entre os osteossarcomas de superfície que metastizam com os descritos em humanos como osteossarcomas de superfície de alto grau⁷⁹. Nos humanos, estes tumores são de progressão lenta e contínua na superfície do osso e o prognóstico é favorável após a remoção cirúrgica com margens apropriadas. Em situações avançadas, o tumor pode tomar proporções em que o córtex e até a cavidade medular podem ser afetadas. Tal como descrito em animais, também nos humanos este tumor pode metastizar, sobretudo para os pulmões, em casos tardios⁷⁹. Nos animais a cirurgia (resseção em bloco) é o método de eleição para o controlo desta afeção. Em casos em que é necessária a remoção de toda a espessura do córtex, pode recorrer-se a osso autólogo para reconstituição. As zonas prediletas são as costelas, crista ilíaca ou osso cortical alogénico⁷⁸.

4. História e sinais clínicos

4.1 Exame Físico

A maioria dos pacientes apresenta claudicação e edema na zona onde se desenvolve o tumor primário sendo esta a principal razão que leva os donos a recorrerem ao médico veterinário. O animal mantém o apetite e a ingestão de água numa fase inicial da doença. A relutância em apoiar o membro afetado continua mesmo após ser instaurada terapia com anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) e, em alguns casos estes sinais clínicos podem evidenciar-se após um exercício intenso. A claudicação e a dor são causadas pela inflamação do perióstio, microfraturas induzidas pela osteólise do osso cortical com ampliação para o canal medular e, ocasionalmente fraturas patológicas. Estas fraturas provocam claudicações agudas e severas e representam menos de 3% das fraturas observadas^{78,95,103,109}.

A tumefação característica (Figura 3) é consequência da extensão do tumor para os tecidos moles circundantes. Nos membros torácicos a tumefação localiza-se na zona distal do rádio e proximal do úmero e nos membros pélvicos é frequente palpar-se uma massa firme na tíbia proximal. Por vezes a história pregressa pode incluir a ocorrência de pequenos traumas que precedem a claudicação e que levam ao diagnóstico errado de lesão ortopédica ou de tecido moles. Estando os canídeos de raças grandes e gigantes sinalizados como os mais suscetíveis, o osteossarcoma deve ser sempre incluído como diagnóstico diferencial nos casos de claudicação e edema localizado na metafise. É fundamental um exame ortopédico minucioso para determinar a origem da claudicação nas raças maiores e fazer o diagnóstico diferencial na dor da região metafisária com outras condições como osteoartrite, rutura do ligamento cruzado cranial do joelho e displasia da anca^{78,95,103,109}.

Quando se está perante osteossarcoma do esqueleto axial os sinais clínicos dependem da sua localização. Por vezes é identificado edema com ou sem claudicação associada, disfagia, dor ao abrir a boca (quando envolve os ossos da face), exoftalmia, deformação facial e corrimento nasal (cavidade e seios nasais) e hiperestesia na presença ou não de sinais neurológicos (zona espinal). O osteossarcoma das costelas é normalmente uma massa palpável e dolorosa. São raros os sinais respiratórios mesmo quando as lesões se estendem para a zona intratorácica. Nos pacientes com metástases pulmonares é frequente o desenvolvimento de osteopatia hipertrófica⁷⁸.

Numa primeira abordagem é pouco frequente haver queixas de sinais respiratórios associados à presença de metástases pulmonares. Mesmo quando são detetadas metástases no controlo radiográfico, os pacientes podem permanecer assintomáticos por diversos meses. No entanto, devido à progressão do tumor, os cães vão mostrando sinais de mau estado geral e inespecífico, com perda de apetite, num curto espaço de tempo⁷⁸.

O exame físico deve ser complementado com análises sanguíneas como hemograma, bioquímicas e urianálise, afim de apurar o estado geral do paciente e a sua capacidade para ser submetido a cirurgia ou quimioterapia¹⁰⁹.



Figura 3 – Tumefação na zona radial distal num Dogue Alemão de 7 anos de idade devido à extensão do osteossarcoma aos tecidos moles circundantes (adaptado de Liptak *et al.*, 2004)

4.2 Alterações Sistémicas

As neoplasias, tanto em humanos como em animais, induzem alterações a nível metabólico, sobretudo no que diz respeito à utilização de proteínas e carboidratos, que se refletem na sua assimilação insuficiente, catabolismo endógeno de proteínas, alteração dos padrões lipídicos e mudanças no metabolismo basal. Estas mudanças são indicadas pela diminuição da síntese de proteínas, pelo aumento das perdas urinárias de azoto e pelo aumento do *turnover* da glucose, mesmo em pacientes que ainda não apresentam sinais clínicos de caquexia. A energia fornecida pelos carboidratos é a mais utilizada pelas células tumorais e, neste processo, há formação de lactato. Através do ciclo de Cori o lactato é convertido novamente em glucose pelo fígado, o que leva a um consumo desnecessário de energia. Como consequência da gluconeogénese hepática e da reciclagem da glucose alguns aminoácidos, como a glutamina e a alanina entram em balanço negativo. O desequilíbrio proteico nos pacientes com osteossarcoma deve-se à redução da sua síntese com aumento concomitante de perdas de azoto. Esta instabilidade metabólica é

o resultado do incremento da síntese proteica tumoral em oposição com a síntese proteica do hospedeiro, induzindo um decréscimo das proteínas musculares. Para além disso outros fatores foram identificados como potenciadores das alterações metabólicas, tais como citocinas (fator de necrose tumoral- α , interferão- γ e interleucina-1b), mudanças no eixo da glândula tiróide e produção de proteínas de fase aguda¹¹⁰.

Os défices em crómio, zinco e ferro foram igualmente identificados e a hipercalcemia é extremamente rara⁷⁸.

5. Abordagem diagnóstica

5.1 Radiologia



Figura 4 – Radiografia mediolateral de rádio e ulna distal de um cão com osteossarcoma. São identificadas as seguintes lesões: lise cortical, proliferação periosteal, e edema (adaptado de Liptak et al., 2004).

Face a uma história clínica de claudicação de origem desconhecida ou na presença de uma massa firme é recomendada uma avaliação radiográfica rigorosa da zona afetada com projeções lateral e craniocaudal (Figuras 4 e 5). A radiologia é essencial também para diferenciar osteossarcoma de outras afeções ortopédicas^{78,103,109}. Podem ser necessárias outras projeções nos casos de osteossarcoma não apendiculares⁷⁸.

Os achados radiográficos variam desde lise do tecido ósseo a alterações osteoblásticas ou osteogénicas de quase toda a zona afetada e podem ser concomitantes. As lesões são bastante agressivas e incluem perda do detalhe trabecular da metáfise óssea devido a lise, descontinuidade do córtex, neoformação a nível do perióstio (triângulo de Codman), mineralização em paliçada perpendicular ao eixo ósseo, designado por efeito *sunburst* (caracterizado por osteófitos desorganizados com uma imagem semelhante a uma “explosão solar”), invasão dos tecidos moles contíguos, perda de limites entre osso saudável e tumoral, zonas de esclerose com localização anormal e, em casos mais avançados, fraturas patológicas. Pode surgir mais do que

uma lesão dependendo do tamanho da lesão, do subtipo histopatológico, da localização e da duração da lesão. Os tecidos moles aparecem edemaciados e distendidos. A imagem radiográfica mais frequente e característica é a lise cortical e é aquela que, quando severa, predispõe a fraturas patológicas. O osteossarcoma não se expande através da cartilagem articular, apesar de poder disseminar-se para outros tecidos e ossos adjacentes, no entanto, os tumores primários são, geralmente, monostóticos. A interpretação radiográfica deve ser rigorosa e ter sempre presente a história progressiva uma vez que a aparência do osteossarcoma na

radiografia pode ser confundida, devido à sua semelhança, com osteomielite, sobretudo a de origem fúngica. Contudo as infecções por fungos tendem a ser polioestóticas e associadas com infiltração pulmonar e linfadenopatia torácica, com evidências de doença sistêmica, ao contrário dos caninos com osteossarcoma. A osteomielite de origem bacteriana deve ser também equacionada nos casos em que os pacientes foram submetidos a cirurgia ou haja registo de trauma. Em casos de suspeita de osteomielite é aconselhado realização de biópsia para análise histopatológica e cultura. Outros tumores do osso, sejam eles primários ou metástases podem igualmente ter características equivalentes ao osteossarcoma, assim como quistos ósseos, embora estes últimos sejam mais raros^{78,103}. Através da radiografia não é possível distinguir outros dois diagnósticos diferenciais de osteossarcoma, o fibrossarcoma e o condrossarcoma¹⁰⁹.

É requerida uma atenção especial nos pacientes anteriormente diagnosticados com qualquer outro tipo de neoplasia e sempre que possível deve realizar-se biópsia para estadiamento. As metástases ósseas são frequentes nas vértebras lombares e sacradas, na pélvis e na diáfise dos ossos longos⁷⁸.

O metabolismo ósseo é um processo dinâmico, pelo que as radiografias, por serem estáticas apresentam um conjunto de limitações na determinação da magnitude do *turnover* ósseo, não constituindo o método complementar mais sensível¹¹¹, mas permitindo estabelecer-se um diagnóstico presuntivo¹¹².



Figura 5 – Radiografia mediolateral de fêmur de cão com osteossarcoma. Reação periosteal ligeira. A lesão é considerada agressiva devido à perda de definição da cavidade medular entre o osso saudável e o osso tumoral (adaptado de Thrall, 2013)

5.2 Ressonância magnética (RM) e Tomografia computadorizada (TC)

Apesar da radiologia ser o recurso imagiológico mais utilizado no diagnóstico de osteossarcoma canino, a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) podem igualmente serem ferramentas de uso nesse processo^{113,114}.

A amputação do membro afetado, no osteossarcoma apendicular, é um dos procedimentos mais frequentes, mas existem fatores intrínsecos ao animal, nomeadamente, afeções ortopédicas, doenças neurológicas ou até preferência dos donos que eliminam esta opção. Nestas situações são equacionadas outras resoluções com o intuito de preservar o membro afetado, que são descritas mais à frente. Quando a prótese é uma hipótese, é imprescindível determinar com precisão quais os limites de uma remoção tumoral satisfatória, uma vez que o risco de rejeição é elevado nos casos em que o osso afetado é superior a 50% e uma remoção

ineficaz aumenta a probabilidade de recidivas entre 24% e 60%. A determinação da extensão medular é também essencial para decidir se o paciente é ou não um candidato que reúne condições para a cirurgia de conservação do membro¹¹⁴.

Os dados indicam que canídeos com osteossarcoma umeral em tratamentos com quimioterapia apresentam 7,7 vezes mais risco de desenvolvimento de metástases quando a resseção tumoral é incompleta e 4,2 vezes mais probabilidade de morrerem devido a algo tumoral, o que mostra a influencia das margens cirúrgicas na incidência de metástases^{113,115}.

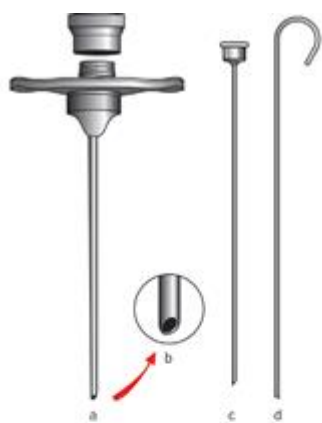
Em medicina humana a RM é um dos exames complementares de eleição para a avaliação do tumor antes da exérese, com preservação do membro, contudo, em Medicina Veterinária não tem tido muita expressão na avaliação do osteossarcoma canino. As combinações de diversos ecos conseguidos na RM são extremamente úteis para definir a extensão intramedular e cortical do osteossarcoma antes da realização da cirurgia. A RM tem uma precisão de até 1 cm na análise do alcance e envolvimento intramedular da neoplasia em cerca de 96% dos osteossarcomas, comparados com os 75% conseguidos quando se recorre à TC. Muitos especialistas concluíram que estes métodos caros são fiáveis na avaliação do comprimento do tumor, conferindo margens de erros satisfatórias. Deste modo, apesar da radiografia ser um método preciso na avaliação pré cirúrgica, pode ser complementado com os outros métodos imagiológicos supracitados para confirmar a extensão tumoral e assim se diminuir as taxas de recidivas após a cirurgia com preservação do membro¹¹⁴.

Num estudo¹¹⁴ que comparou estas três ferramentas imagiológicas, a radiografia apresentou uma maior correlação entre as dimensões reais do tumor e as suas medições microscópicas, através das projeções crânio-caudais. Neste mesmo estudo, a RM, revelou de forma clara os limites entre tecido normal e tumoral. A TC sobrestimou, quase na totalidade dos casos, as dimensões reais da neoplasia. À semelhança do que se verifica na medicina humana, o valor da RM na avaliação do osteossarcoma pode ser potenciada quando são utilizadas outras projeções (axiais, sagitais)¹¹⁴. Conclui-se que, em casos de pacientes candidatos a cirurgia de preservação do membro a avaliação do osteossarcoma apendicular recorrendo à RM é benéfica¹¹³.

As conclusões dos estudos realizados em Medicina Veterinária em relação ao método de avaliação mais preciso para a extensão intramedular do osteossarcoma estão em conformidade com os homólogos em medicina humana, que demonstraram a RM é mais precisa do que a TC e esta última inferior à radiologia¹¹³.

A cintigrafia, um exame de medicina nuclear, é um método adicional para o diagnóstico de osteossarcoma multicêntrico ou metástases. Contudo as suas limitações têm a ver com a impossibilidade de distinguir formações benignas de malignas, sendo recomendado recorrer posteriormente a radiologia¹¹². É usada principalmente para avaliar a remodelação óssea e o *turnover* celular e é bastante sensível no diagnóstico de metástases ósseas ocultas em canídeos com osteossarcoma. O radiomarcador mais utilizado é o Tecnécio-99 (99mTc)¹²⁶. A cintigrafia deve ser uma aposta para a deteção e localização de metástases ósseas em casos de pacientes

que se apresentem com claudicação ou sinais de dor lombar que, apesar de serem bastante sensíveis, não são específicas para a identificação de locais de tumor ósseo. A atividade osteoblástica é evidenciada através deste método, portanto, posteriormente os locais identificados como sugestivos de afeção devem ser radiografados para descartar condições como osteoartrite e infecções⁷⁸.



5.3 Biópsia

O diagnóstico definitivo de osteossarcoma é conseguido através da biópsia óssea e do exame histopatológico^{78,112}. Com novas técnicas a emergirem, como a cirurgia de preservação do membro, é imperativo o conhecimento histológico do tumor para que a extensão seja clara e precisa. Assim, com a identificação da natureza biológica do tumor também se previnem erros de diagnóstico com outras afeções, como condrossarcomas, mielomas ou linfomas⁷⁸. Apesar de se recorrerem a tratamentos agressivos para a maioria das neoplasias ósseas primárias, o planeamento terapêutico e o prognóstico diferem de forma considerável de acordo com o tipo de tumor, pelo que é imprescindível a sua identificação¹¹⁶.

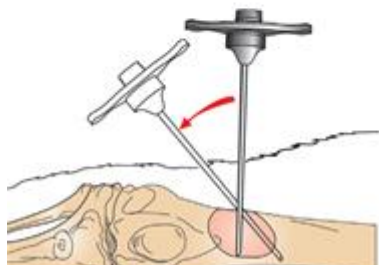


Figura 6 – Biópsia com agulha de punção óssea Jamshidi. É composta por uma cânula e um estilete. Após a penetração no tecido ósseo o estilete é removido e posteriormente a cânula com a amostra. O procedimento é repetido em diversas direções. (adaptado de Withrow & MacEwen's, 2012)

Quando se realiza biópsia é muito importante respeitar-se todas as regras de assepsia, hemóstase e encerramento da incisão. A biópsia deve ser executada através de uma pequena incisão na pele que possa ser completamente removida aquando da cirurgia, pelo que as incisões de grandes dimensões e transversais não são recomendadas⁷⁸. A biópsia pode não ser conclusiva nos casos em que as dimensões e a qualidade das amostras são inadequadas e não conferem representatividade suficiente¹¹⁶.

A biópsia de osso pode ser efetuada através de uma incisão aberta ou fechada com agulhas ou com trefinas. As técnicas abertas permitem a obtenção de amostras de maiores dimensões, o que confere maior possibilidade de um diagnóstico histopatológico. No entanto existe um grande risco de complicações pós cirúrgicas, nomeadamente formação de hematomas, com deiscência de sutura devido a infecções, disseminação das células tumorais e

fratura patológica. As fraturas patológicas são também um risco quando se realiza uma biópsia por trefina, embora esta técnica seja bastante eficaz no estabelecimento do diagnóstico (cerca de 93,8% de precisão). O uso de agulhas mais pequenas diminui a probabilidade de ocorrerem estas fraturas. As biópsias retiradas através de técnicas fechadas são mais vantajosas quando se utilizam agulhas de punção óssea Jamshidi (Figura 6) ou equivalente. Com esta agulha são colhidos fragmentos onde é possível distinguir células tumorais de outras células, em cerca de 91,9% dos casos e determinar o subtipo do tumor em 82,3% das amostras. O sucesso do diagnóstico através da biópsia depende muito da experiência do patologista. A identificação de osso reativo não exclui a existência de tumor ósseo primário, sobretudo quando as radiografias o sugerem. É conveniente ter presente que pode ser muito complexa a identificação tumoral através de biópsia, mas que o estudo de toda a lesão após amputação é, normalmente, fácil e precisa⁷⁸.

Antes de se realizar a biópsia deve escolher-se o sítio mais adequado com o auxílio de, pelo menos, duas projeções radiográficas. O centro da lesão é a zona mais apropriada, uma vez que as lesões periféricas podem conduzir a diagnósticos de osso reativo e direcionar para outros procedimentos. A forma como se incide na pele deve ser igualmente bem estudada de modo a que todas as células tumorais possam ser removidas aquando da cirurgia definitiva. É necessário o conhecimento da anatomia da zona a intervencionar para que não haja danos em nervos, vasos e espaços articulares. Após ser anestesiado, a preparação do paciente envolve tricotomia e assepsia rigorosa do local para posterior incisão com uma lâmina de bisturi nº11 (cerca de 2 – 3 cm). A cânula da agulha óssea tem de conter o estilete que vai penetrar na pele e progride até ao córtex do osso. De seguida, o estilete é removido para que se possa avançar a cânula até à zona medular com movimento cuidadoso de torção firme de forma a não atingir o córtex oposto. A agulha pode então ser removida e o fragmento ósseo é retirado da cânula com o auxílio de uma pinça. O procedimento pode ser realizado as vezes que se achar conveniente, de modo a ter mais amostras, aproveitando a incisão feita, mas redirecionando a agulha para outras direções. A amostra deve ter, cerca de, 1 – 2 cm e não ser fragmentada. Para cultura ou citologia não se pode conservar o material em formalina neutra tamponada a 10% como para a histopatologia. Para os locais axiais, o auxílio da fluoroscopia ou de formas de imagens avançadas (TC, por exemplo) para a obtenção de biópsia com agulha é muito útil⁷⁸.

Após a exérese do tumor, através de amputação ou cirurgia de preservação de membro, toda a extensão do tumor deve ser encaminhada para histopatologia, de modo a corroborar o diagnóstico. Na verdade, são poucas as afeções com elevado grau de lise óssea em que o tratamento é efetivo sem remoção da zona envolvida⁷⁸.

5.4 Citologia

Para as neoplasias de tecidos moles têm sido bastante investigados os critérios de diagnóstico citológico. No entanto estes critérios ainda não estão bem definidos para as

neoplasias ósseas. Assim, sem parâmetros devidamente definidos, ainda se recorrem atualmente aos critérios de classificação extrapolados da medicina humana, o que impossibilita a criação de um padrão de diagnóstico através deste método¹¹⁷.

A citologia realizada por punção aspirativa de agulha fina (PAAF) (Figura 7) pode ser vantajosa em relação à biópsia por ser uma técnica minimamente invasiva, menos dolorosa e com menor tempo de recuperação, menos dispendiosa, com menos riscos associados, sendo um procedimento simples e com resultados rápidos. Por norma, o procedimento é realizado sem anestesia.

Alguns dados sugerem que a identificação de sarcoma numa citologia de tecido ósseo é indicativa de osteossarcoma em 85% dos casos, outros apontam para percentagens inferiores (33% a 70%)^{116,117}.

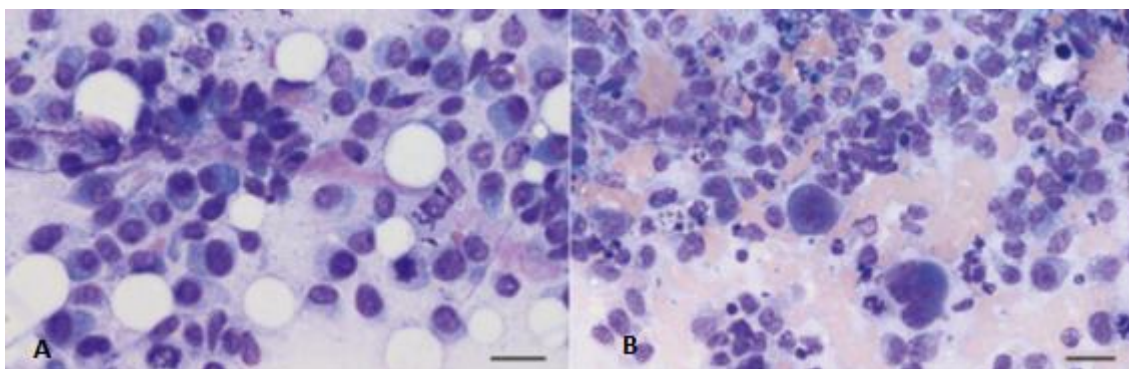


Figura 7 – PAAF de lesões ósseas líticas de canídeos. (A) Osteossarcoma. População pleomórfica de osteoblastos malignos com matriz osteoide colorida de tons rosados. As células são ovais e alongadas, com núcleos periféricos e nucléolos proeminentes. Algumas mitoses podem ser observadas. (B) Osteossarcoma de células gigantes. Células gigantes multinucleadas e binucleadas e mononucleadas atípicas. Ampliação de 300x. (adaptado de Barger *et al.*, 2005)

Por outro lado, as suas limitações incluem a incapacidade de avaliar a arquitetura do tecido e assim a impossibilidade de classificação do tipo de tumor quando se chega a um diagnóstico presuntivo de malignidade. A distinção entre inflamação, proliferação de osso reativo e osteossarcomas é bastante difícil através da citologia. Em alguns casos a amostra colhida pode ser suficiente para a identificação de sarcoma, mas insuficiente para classificar o tumor ósseo primário. A presença de células necrosadas em citologias de tumores pouco vascularizados pode tornar a citologia inconclusiva. Há ainda a salientar, embora pouco frequente, a formação de abscessos e a ocorrência de hemorragias após o procedimento^{116,117}. Os microrganismos, como fungos e bactérias, ou células de reação inflamatória podem não ser identificáveis nas citologias e não serem reconhecidas afeções como a osteomielite⁹⁵.

É um desafio realizar uma PAAF numa lesão óssea devido à sua consistência. Num estudo¹¹⁶ que comparou a sensibilidade e especificidade da PAAF e da biópsia no diagnóstico

de lesões ósseas destrutivas concluiu-se que ambas são igualmente fiáveis. Embora a histopatologia seja considerada o “*gold standard*” no diagnóstico de lesões ósseas, foram enumeradas algumas vantagens da PAAF no estudo já referido: baixa morbidade, obtenção de amostras de diversos pontos e consequente aumento da probabilidade de recolher células tumorais. Na maioria das amostras a morfologia das células é boa e não requer descalcificação, no entanto a dificuldade desta técnica é também evidenciada nas lesões ósseas exfoliativas onde as amostras são de baixa celularidade¹¹⁶. A semelhança entre células mesenquimatosas reativas e células mesenquimatosas neoplásicas torna muito difícil a sua distinção, assim como a diferenciação de osteossarcoma de outras afeções como condrossarcoma, fibrossarcoma e sarcoma das células sinoviais¹¹⁸.

Os resultados e a qualidade da PAAF podem ser potenciados quando são ecoguiados, pois a visualização da estrutura da zona a puncionar direcionam o Médico Veterinário para a área do osso mais apropriada¹¹⁹.

A interpretação cuidada da citologia é crucial para o diagnóstico. Alterações como nucléolos irregulares, rácio núcleo/citoplasma elevado, espessamento da membrana nuclear, cromatina nuclear condensada, anisocitose e anisocariose são determinantes no diagnóstico de osteossarcoma¹¹⁷.

No estudo de Sabattini (2017)¹¹⁶, a precisão da citologia em distinguir entre lesões malignas de benignas foi similar à da biópsia com 83% e 82,1%, respetivamente. Comparativamente, a sensibilidade da citologia foi mais baixa do que a da histopatologia, assim como a especificidade¹¹⁶.

Devido à dificuldade nos diagnósticos diferenciais, os dados da histopatologia são importantes para assegurar um diagnóstico definitivo¹²⁰.

Nas preparações citológicas, os osteoblastos malignos podem estar individualizados ou agrupados e associados a filamentos eosinofílicos brilhantes consistente com osteoide. As células são túrgidas, de forma redonda a oval, com núcleo excêntrico e citoplasma profundamente basofílico. O citoplasma pode apresentar uma cor pálida na zona adjacente ao núcleo e, por vezes, identificam-se vacúolos intracitoplasmáticos e/ou grânulos de cor rosada. Nos osteossarcomas anaplásicos, a anisocariose é acentuada, com os nucléolos largos e de formas irregulares, conferindo rácios núcleo/citoplasma variáveis. É comum identificarem-se figuras mitóticas anormais. Em oposição, os osteossarcomas bem diferenciados são definidos por células de tamanhos uniformes com características de osteoblastos reativos. Os osteoblastos malignos podem também ser semelhantes a células de calo ósseo de uma fratura recente, pelo que, a história clínica deve ser apurada¹⁰².

5.4.1 Técnicas de coloração

As amostras são normalmente analisadas com um dos seguintes corantes: Hematoxilina e eosina, azul de toluidina a pH 4, xilidina Peonceau a pH 2,5, azul de alcian a pH 2,5, coloração de Wright-Giemsa ou Diff-Quick^{119,121}.

As colorações específicas são um auxílio útil e às quais se recorre com frequência no diagnóstico de osteossarcoma, não só por evidenciarem determinadas células, como também produtos celulares produzidos por estas. Um dos exemplos conhecidos é a reação das células deste tumor à coloração para a vimentina, marcador de células de origem mesenquimatosa, (sarcomas) confirmando a sua génese, mas não fazendo a distinção entre tumores¹²².

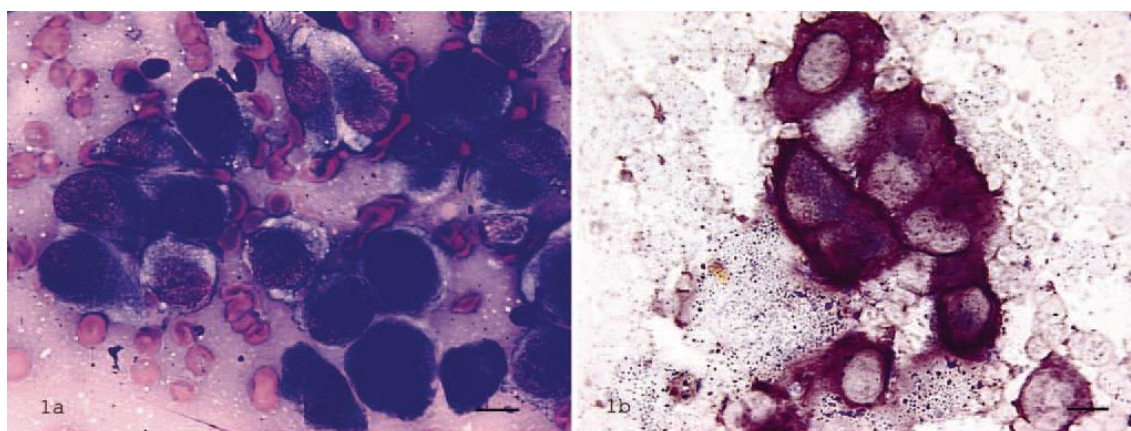


Figura 8 – 1a. Coloração Wright-Giemsa de osteoblastos neoplásicos. 1b. Coloração ALP de osteoblastos neoplásicos. O material granular preto dentro do citoplasma indica atividade ALP. Ampliação de 300x (adaptado de Barger *et al.*, 2005)

Os testes citoquímicos permitem, desta forma, aumentar a sensibilidade do diagnóstico citológico de osteossarcoma. A coloração com cloreto de nitroazul de tetrazólio (*nitroblue tetrazolium chloride* – NBT) e sal de 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato de toluidina (5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate toluidine salt – BCIP) (NBT/BCIP) aumenta a sensibilidade e a especificidade na distinção do osteossarcoma de outras neoplasias mesenquimatosas ao evidenciar a atividade da fosfatase alcalina (*alkaline phosphatase* – ALP) nas células neoplásicas¹²⁰. A ALP é uma enzima hidrolítica presente em membranas de diversas células, nomeadamente no tecido epitelial, fígado, rim e placenta. Em canídeos, existem dois tipos de genes que a codificam: o gene intestinal (produz ALP intestinal) e o de tecido inespecífico. Este último produz isoformas que se encontram no tecido hepático e ósseo, sendo o osso o único tecido conjuntivo onde é sintetizado ALP. Desta forma, todas as neoplasias ósseas são especificamente positivas à coloração de ALP e diferenciáveis de outros tumores que expressam igualmente a proteína vimentina. O osteossarcoma parece ser a única neoplasia mesenquimatosa vimentina-positiva que reage de forma positiva à atividade da ALP, o que torna

esta coloração uma ferramenta sensível (100%) e específica (89%) para o diagnóstico de osteossarcoma. Com sensibilidade de 100%, é um teste de *screening* bastante confiável e, sempre que o tumor não revela atividade ALP, exclui-se o diagnóstico de osteossarcoma. O substrato NBT/BCIP promove reações de oxidação/redução depois da desfosforilação da enzima resultando numa mudança de cor da amostra (Figura 8), identificando assim a atividade ALP¹¹⁸. Uma limitação desta técnica relaciona-se com a coloração dos osteoblastos reativos, o que pode induzir um diagnóstico errado. Desta forma é importante observarem-se critérios de malignidade (Tabela 33) antes da realização desta coloração. A coloração acinzentada do citoplasma ocorre nos testes positivos. Posteriormente à coloração da atividade ALP, as células da amostra podem ser coradas com o método de Romanowsky para auxiliar na distinção das células malignas¹²⁰. Esta técnica é simples e rápida, sem necessidade de grandes equipamentos, mas só faz sentido a sua utilização após uma interpretação rigorosa da citologia e a identificação das células malignas. Os melanomas amelanóticos, os tumores multilobulares de osso e os condrossarcomas também reagem de forma positiva à coloração de atividade ALP¹¹⁸.

A combinação da citologia, do exame clínico e da sintomatologia do paciente, da localização do tumor e das alterações radiográficas são elementos essenciais no diagnóstico de osteossarcoma e que devem ser avaliados com precisão¹¹⁸.

Crítérios Citológicos de malignidade

Crítérios Gerais

- Amostra celular elevada de um único tipo de célula*
- Pleomorfismo com predominância de células túrgidas*
- População de células ectópicas*

Crítérios Nucleares

- Elevado rácio núcleo/citoplasma*
- Variação na forma, tamanho e quantidade dos núcleos*
- Figuras mitóticas anormais*
- Cromatina irregular*

Tabela 33 – Critérios citológicos de malignidade [adaptado de Slatter (2003)]

5.5 Uso de marcadores de reabsorção óssea para o diagnóstico de osteossarcoma

A remodelação óssea é um processo dinâmico e contínuo que visa manter a homeostasia do sistema esquelético ao coordenar, de forma saudável e equilibrada, a formação e a reabsorção óssea. Os osteoclastos são as células que degradam o tecido ósseo não funcional

ou envelhecido e os osteoblastos tem a função de mineralizar novas células a partir da deposição de osteoides. Num organismo saudável, osteoblastos e osteoclastos trabalham de forma íntima e sincronizada de modo a manter a homeostasia e formam um elemento funcional chamado de unidade multicelular básica. Quando surgem afeções que perturbam esta homeostasia, tais como osteoporose e neoplasias tumorais, a tendência é o aumento da reabsorção óssea face à sua síntese. Nas afeções ósseas caracterizadas pelo catabolismo celular, os marcadores de reabsorção óssea aparecem aumentados. Constituem uma ferramenta útil, tanto no diagnóstico de alterações do metabolismo ósseo como no controle após a instauração de um tratamento.

O osso mineralizado é, essencialmente, composto por colagénio do tipo I, e, devido à desregulação da atividade dos osteoclastos há proteólise que leva à quebra de ligações destas células, como a desoxipiridinolina, que confere rigidez estrutural ao colagénio de tipo I. Existem outras ligações que são quebradas e dão origem a outros produtos de degradação, como é o caso do N-Telopéptido (NTx) e do C-Telopéptido (CTX). São estes marcadores de reabsorção óssea que entram na circulação sanguínea e são excretados pelo sistema urinário, permitindo o seu doseamento e avaliar alterações no metabolismo ósseo de forma dinâmica e não invasiva.

O doseamento de NTx urinário e sanguíneo pode também ser um auxiliar na diferenciação entre etiologias benignas (osteoartrite) e malignas (osteossarcoma) de claudicação, sobretudo nos pacientes mais velhos onde as duas são comuns. Em medicina humana o doseamento da NTx urinária é já uma prática comum em pacientes que recebem tratamento para a osteoporose, assim como a avaliação de outros marcadores de formação óssea em pacientes oncológicos como as osteocalcinas, o N-péptido do procolagénio I e o C-péptido do procolagénio I. Estes últimos são proteínas sintetizadas pelos osteoblastos e estima-se que, em canídeos com osteossarcoma, possam estar desregulados, tal como nos humanos.

Tanto em humanos como em canídeos, o marcador mais fidedigno é o NTx urinário^{111,123}.

5.6 Uso de de marcadores de formação óssea para o diagnóstico de osteossarcoma

A fosfatase alcalina (ALP) é uma enzima sintetizada por diversas células do organismo. As moléculas de ALP expressas pelo tecido ósseo são chamadas de ALP ósseas (Bone-specific ALP - BALP) e são consideradas os marcadores de formação óssea mais precisos. Em animais jovens e de esqueleto imaturo esta enzima tende a estar elevada devido ao grande *turnover* das células do osso dos animais em crescimento. Uma vez que a ALP pode ter diversas géneses, têm sido desenvolvidas técnicas com o intuito de isolar a BALP. As técnicas de desnaturação pelo calor, eletroforese em gel, precipitação química e ELISA já são utilizadas em medicina humana. Os kits de ELISA para a Medicina Veterinária exibiram resultados aceitáveis no doseamento desta enzima nos animais de companhia.

A osteocalcina é uma pequena proteína dependente da vitamina K e sintetizada pelos osteoblastos e megacariócitos e, embora seja uma das proteínas não-colagenosas mais abundantes no tecido ósseo, o seu papel na formação óssea não está totalmente esclarecido.

Esta molécula não é libertada durante a reabsorção óssea, pelo que o seu doseamento sanguíneo reflete, de forma precisa, a atividade dos osteoblastos. Desta forma, exista uma relação direta entre o aumento dos níveis de osteocalcina no soro sanguíneo e a síntese de tecido ósseo. Através de técnicas de radioimunoensaio já é possível quantificar estas proteínas para cães e murganhos¹²⁴.

As avaliações urinárias e sanguíneas dos marcadores são uma fonte, não invasiva, de informação acerca do *turnover* celular ósseo. Contudo, muita informação está ainda por esclarecer, de modo a validar as relações destes marcadores com o tecido ósseo, *in vivo*. No entanto o seu potencial é tremendo, tanto no auxílio do diagnóstico, como em situações de monitorização e resposta ao tratamento médico e/ou cirúrgico, pois é um método rápido e sensível.

Uma das suas vantagens em relação a outros métodos invasivos, como é o caso da biópsia, é a ausência de interferência no metabolismo ósseo¹²⁴.

5.7 Estadiamento do tumor e avaliação do paciente

5.7.1 Estadiamento clínico

O exame físico é imprescindível para avaliação da disseminação da neoplasia, sobretudo através da análise dos linfonodos por palpação e PAAF sempre que algum se encontre hipertrofiado⁹⁵. Um exame ortopédico cuidadoso e preciso pode detetar metástases em ossos longos por palpação, assim como em zonas acessíveis do esqueleto axial e o abdómen deve ser palpado para deteção de organomegália. As metástases pulmonares são impercetíveis no exame clínico, mas deve dedicar-se especial atenção à auscultação cardiopulmonar para descartar qualquer alteração. As projeções radiográficas mais requeridas nestes pacientes são a ventrodorsal ou dorsoventral e as latero-laterais esquerda e direita e o seu detalhe é potenciado na altura da inspiração do paciente, pelo que é a melhor altura para a captura. Os nódulos que correspondem às metástases são visíveis apenas quando atingem cerca de 6 a 8 mm de diâmetro e a sua densidade é semelhante à dos tecidos moles. É improvável que se detetem metástases pulmonares na altura do diagnóstico (menos de 10% dos canídeos). Outros métodos de diagnóstico por imagem (TC, RM) têm assumido um papel importante no estadiamento do paciente por fornecerem informação acerca da vascularização da neoplasia, dos tecidos moles e do envolvimento medular, a atividade metabólica e funcional e, numa fase posterior, a resposta ao tratamento⁷⁸.

O uso da radiologia para deteção de osteossarcoma em locais secundários do esqueleto tem sido uma ferramenta com utilidade que recorre a projeções laterais de todos os ossos e uma radiografia ventrodorsal da pélvis⁷⁸. Num estudo¹²⁵ onde foram avaliados 171 canídeos com neoplasias ósseas primárias foram sujeitos a radiografias de pesquisa de tumores secundários

e torácicas e as primeiras revelaram mais casos (6,4%, 11 de 171 cães) que as torácicas (4%, 7 de 171 cães)¹²⁵.

5.7.2 Estadiamento cirúrgico

Em medicina humana está estipulado um sistema de estadiamento cirúrgico para os pacientes com sarcomas do sistema esquelético que tem sido adaptado em Medicina Veterinária. Em 1980 a Organização Mundial de Saúde adaptou os critérios humanos para os animais e dois sistemas de classificação de tumores em animais domésticos foram definidos e são utilizados em osteossarcoma canino. Estes sistemas são baseados no grau histopatológico (G), na localização anatômica do tumor primário (T) e nas metástases locais ou distantes (M). São considerados três estádios: O estadio I, com lesões de baixo grau (G1) e sem metástases; o estadio II, com lesões de alto grau (G2) e sem metástases; o estadio III, em que há metástases regionais ou distantes. Cada estadio subdivide-se de acordo com o local anatômico do osteossarcoma primário: “A” se intracompartimental (T1) e “B” se extracompartimental (T2) (Tabelas 34 e 35).

O mais comum é o diagnóstico de um osteossarcoma de estadio elevado, com invasão dos tecidos moles adjacentes e sem evidência da presença de metástases. De acordo com o sistema da Tabela 34, a maioria dos canídeos com osteossarcoma encontram-se no estadio IIB aquando do diagnóstico^{78,127}.

Como já descrito anteriormente, a cintigrafia pode ser uma ferramenta para avaliar o grau de envolvimento do osso pelo tumor primário. A realização de uma TC pré cirúrgica deve ser equacionada sempre que os tumores se localizam no esqueleto axial. A radiografia é o método imagiológico mais utilizado mas os meios de diagnóstico mais avançados, como a RM, são cada vez mais requisitados⁷⁸.

Estadio	Grau	Local
<i>IA</i>	<i>Baixo (G1)</i>	<i>Intracomportimental* (T1)</i>
<i>IB</i>	<i>Baixo (G1)</i>	<i>Extracomportimental[†] (T2)</i>
<i>IIA</i>	<i>Alto (G2)</i>	<i>Intracomportimental (T1)</i>
<i>IIB</i>	<i>Alto (G2)</i>	<i>Extracomportimental (T2)</i>
<i>III</i>	<i>Qualquer (G)</i>	<i>Qualquer (T)</i>

*Intracompartimental refere-se aos tumores confinados ao espaço intraósseo ou intra-articular

[†]Extracompartimental refere-se aos tumores que se estendem do periósteo para os tecidos moles circundantes

Tabela 34 – Estadiamento cirúrgico para sarcomas musculo-esqueléticos em pacientes humanos [adaptado de Slatter (2003)]

T: Tumor Primário

<i>T0</i>	<i>Sem evidência de tumor</i>
<i>T1</i>	<i>Tumor confinado ao córtex ou medula óssea</i>
<i>T2</i>	<i>Tumor difunde-se ultrapassando o periósteo</i>

Lesões neoplásicas múltiplas deverão ser classificadas de forma individual

M: Metástases Distantes

<i>M0</i>	<i>Sem evidência de metástases disseminadas</i>
<i>M1</i>	<i>Metástases disseminadas detetáveis (especificar local)</i>

Tabela 35 – Sistema de estadiamento de neoplasias ósseas em canídeos e felídeos pela Organização Mundial de Saúde (adaptado de Slatter, 2003)

5.7.3 Estadiamento histológico

O sistema de estadiamento ainda não é amplamente usado e aceite como fornecendo um prognóstico definitivo ou uma classificação que caracterize o osteossarcoma canino. Os padrões histopatológicos têm uma função importante, uma vez que relacionam os subtipos de osteossarcoma com o prognóstico e a terapia mais adequada¹²¹. No entanto, quando os tumores contêm múltiplas células, a sua classificação histopatológica pode ser difícil¹²². A semelhança entre alguns dos subtipos de osteossarcoma a nível histopatológico reflete-se também em diferenças pouco significativas no comportamento biológico, o que levanta questões acerca da importância da classificação¹⁰⁰.

O sistema de classificação Tumor, Nódulo, Metástase (TNM) tem sido apontado como a melhor alternativa para a classificação de subtipos histológicos de osteossarcoma. Loukopoulos & Robinson propuseram, em 2007, um novo sistema TNM que inclui o doseamento da fosfatase alcalina, onde concluíram que existe uma correlação com a taxa de sobrevivência¹⁰⁰.

As características de malignidade identificadas na histologia (pleomorfismo nuclear, número de mitoses, presença de células multinucleadas, angiogénese) são o ponto de partida para o estadiamento. Straw *et al.* (1996)¹⁰⁰ (Tabelas 36 e 37) sugeriu um dos sistemas tendo como referências os seguintes critérios:

- Pleomorfismo nuclear;
- Grau de necrose tumoral;
- Índice mitótico.

Os parâmetros supracitados são, geralmente, considerados como essenciais na determinação do comportamento tumoral¹⁰⁰. Segundo a pesquisa de Loukopoulos & Robinson (2007)¹⁰⁰, o grau de pleomorfismo nuclear não acrescenta informação acerca do prognóstico, no entanto, o

grau e a classificação da neoplasia, o grau de necrose e o índice de mitoses estão correlacionadas com uma série de parâmetros clinicopatológicos, tais como a presença de metástases, a idade do animal, a localização da neoplasia, o subtipo histopatológico e a presença de tumores noutros locais¹⁰⁰.

O mesmo estudo confirmou que o osteossarcoma apendicular tem a maior taxa de metastização e o grau tumoral mais elevado e apurou que o índice de mitoses era o que significativamente se destacava. A relevância da classificação do osteossarcoma em subtipos é uma questão que não foi conclusiva neste estudo¹⁰⁰. A presença de elevados níveis da metaloproteína MMP-9 (uma enzima proteolítica com ação conhecida nos mecanismos de metastização) demonstrou uma correlação positiva com o estadiamento do osteossarcoma^{100,128}.

Critério	Descrição	Valor
Pleomorfismo Nuclear	Nenhum	0
	Ligeiro	1
	Moderado	2
	Marcado	3
Índice mitótico (número de mitoses em 10 campos ampliação 400x)	1 a 10	1
	11 a 20	2
	21 a 30	3
	>30	4
Grau de necrose (%)	Nenhum	0
	<15	1
	15 a 30	2
	>50	3

Tabela 37 – Sistema de quantificação de cada critério histológico (adaptado de Straw *et al.*, 1996)

Somatório histológico	Grau histológico
1 a 5	I
6 a 7	II
8 a 10	III

Tabela 36 – Sistema de estadiamento tumoral (após somatório de pleomorfismo tumoral, índice mitótico e grau de necrose) (adaptado de Straw *et al.*, 1996)

Com as limitações que se encontram nestes sistemas de classificação do osteossarcoma elaborados até agora, parece que o futuro pede estadiamentos mais detalhados e com aplicação mais focada nesta neoplasia. Os critérios histopatológicos são uma ferramenta indispensável, mas a sua junção aos fatores moleculares e imunohistoquímicos pode clarificar outras respostas fundamentais para uma melhor classificação tumoral. Outros fatores, tais como a idade, a localização e grau do tumor, fatores moleculares e expressão de proteínas, podem permitir uma avaliação individual mais precisa¹⁰⁰.

Kirpensteijn *et al.*, (2002) avaliaram as características histológicas de osteossarcomas e das metástases utilizando um sistema de classificação diferente. Os critérios utilizados foram o

pleomorfismo celular, o índice de mitoses, a matriz, o tipo de células tumorais e o grau de necrose, atribuindo três níveis à neoplasia (I, II e III)¹²⁹.

5.7.4 Avaliação do paciente

O estado geral do paciente tem de ser meticulosamente avaliado para exclusão de doença concomitante e auxílio na decisão terapêutica. A idade não é um impedimento para o tratamento, no entanto, nos canídeos submetidos a cirurgia e, portanto, anestésias prolongadas, e tratamento com quimioterapia é imperativo assegurar que todos os órgãos estão em pleno funcionamento de modo a tolerarem os procedimentos. O sistema cardiovascular deve ser examinado de modo a avaliar a presença de cardiomiopatias ou insuficiências cardíacas que comprometam a vida do paciente durante a fluidoterapia, anestesia ou a administração de agentes quimioterápicos. Todos os pacientes com indícios de comprometimento do sistema cardíaco devem ser avaliados através de eletrocardiograma e de ecocardiografia. A função renal deve ser igualmente explorada, sobretudo devido à quimioterapia⁷⁸. Determinadas decisões terapêuticas poderão sofrer alterações mediante resultados de função renal *borderline*, sobretudo se a cisplatina, um agente nefrotóxico, fizer parte do plano⁹⁵. Em todos os pacientes é fundamental a realização de hemograma com contagem de plaquetas, análises bioquímicas e urianálise⁷⁸. Por norma não são encontradas alterações nestas análises¹⁰³.

6. Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais desta neoplasia incluem outros tumores ósseos, sejam eles malignos ou benignos e tumores ósseos secundários. As condições infecciosas como as osteomielites bacterianas ou fúngicas são afeções que, ao nível da imagiologia suscitam muitas dúvidas ao médico veterinário. A periostite é também considerada um diagnóstico diferencial. A artrite está na lista de afeções possíveis perante um animal de idade avançada e com claudicação e tumefação de um membro, no caso de osteossarcomas apendiculares. A osteopatia hipertrófica e a osteopatia metafisária constituem dois diferenciais a serem também considerados⁷⁹.

A radiologia é um dos métodos complementares de diagnóstico mais solicitados em pacientes com os sinais clínicos compatíveis com osteossarcoma. No entanto as imagens de lesões de osteólise, de proliferação óssea e padrões de agressividade podem ser identificadas em condrossarcomas, fibrossarcomas, hemangiossarcomas, entre outros tumores primários de osso. As lesões associadas às metástases ósseas, mielomas múltiplos ou linfoma de osso podem originar imagens radiográficas similares ao osteossarcoma. Os quistos ósseos, condições mais raras, são igualmente possíveis⁷⁸.

7. Terapêutica dirigida à neoplasia primária

As neoplasias são afeções complexas e com características únicas que dificultam o seu tratamento. Destaca-se a sua auto-suficiência para fatores de crescimento, a insensibilidade para os fatores de inibição, capacidade anti-apoptótica, potencial replicativo ilimitado, angiogénese sustentada e a aptidão para invadir outros tecidos e metastizar¹³⁰. Cerca de 80% dos pacientes caninos com osteossarcoma morrem devido a metástases pulmonares⁹¹. As terapêuticas com um único agente tendem ao insucesso devido a uma variedade de fatores predisponentes como mutações, fatores de crescimento, recetores de tumorogénese, entre outros. A terapêutica considerada mais eficaz para o osteossarcoma apendicular consiste na remoção cirúrgica do tumor primário e no controlo das metástases com agentes quimioterápicos. A combinação de técnicas cirúrgicas agressivas com quimioterapia usando múltiplos fármacos tem aumentado os tempos de sobrevivência dos canídeos afetados, no entanto é necessário o desenvolvimento de outras abordagens terapêuticas, tanto em Medicina Veterinária como em pacientes humanos que melhorem os tempos de sobrevida¹³⁰.

As terapias dirigidas (*targeted therapies*) são promissoras no tratamento de tumores, aliadas às terapias atuais, especialmente em neoplasias agressivas, como é o caso do osteossarcoma. As vantagens são imensas, quando comparadas à quimioterapia praticada hoje em dia e que recorre ao uso de agentes citotóxicos. Estas terapias atuam ao modelarem, especificamente, as moléculas que são expressas apenas pelas células tumorais, em vez de atingirem todas as células de elevado índice mitótico do organismo. Algumas destas terapias já foram aplicadas a humanos e incluem hormonas, inibidores dos sinais de transdução, modeladores de expressão genética, indutores de apoptose, inibidores da angiogénese, imunoterapia e moléculas de captação de toxinas, como conjugações de anticorpo-fármaco¹³⁰.

O osteossarcoma canino é um dos tumores candidato à aplicação de novas terapias por diversas razões. Primeiro as suas características fazem deste tumor um excelente exemplar em oncologia comparativa. Muitos inibidores dos recetores da tirosina quinase (molécula importante na homeostasia celular e a sua desregulação é um achado frequente em casos oncológicos. Está relacionada com o desenvolvimento e progressão de diversos tumores, incluindo o osteossarcoma.) são amplamente expressos no osteossarcoma canino, mais do que o normal nos tecidos, o que faz delas moléculas alvo de excelência e indicadores de prognóstico¹³⁰.

7.1 Terapêutica cirúrgica

A cirurgia, seja amputação ou cirurgia de preservação do membro, deve ser a primeira escolha no tratamento de osteossarcoma apendicular. A cirurgia de preservação de membro é uma alternativa à amputação que consiste na recessão do tumor ósseo sem a remoção do membro e com posterior reconstrução do segmento ósseo extraído⁹¹.

No osteossarcoma de costelas (axial) é recomendada a recessão da parede costal e posterior reconstrução como forma de tratamento cirúrgico. Dada a sua agressividade, as margens devem ser superiores a 3 cm e a cirurgia deve incluir a remoção das costelas cranial e caudal ao tumor. Todos os músculos que não estejam envolvidos no tumor devem ser preservados para a reconstrução da parede do tórax. O sucesso destas cirurgias é conseguido pela remoção total do tumor para que se diminuam, o mais possível, os riscos de recidivas e se potenciem os tempos médios de sobrevivência. O tratamento cirúrgico deve ser combinado com quimioterapia para obtenção de melhores resultados de sobrevida dos animais afetados¹³¹.

Quando a cirurgia, independentemente da técnica, não é uma opção terapêutica, os clínicos devem estar familiarizados com outras alternativas que promovam o controlo da dor e uma boa qualidade de vida¹³².

No entanto a cirurgia, como terapêutica única, apresenta um tempo médio de sobrevivência curto, devido ao desenvolvimento de metástases. Um estudo⁹¹ da Universidade do Estado da Carolina do Norte mostrou que 72,5% dos pacientes com osteossarcoma tratados apenas com cirurgia, morreram ou foram eutanasiados, devido à progressão das metástases, cerca de 138 dias após o diagnóstico⁹¹.

A elevada incidência de recidivas locais pode ser consequência das células neoplásicas que permanecem residuais após uma cirurgia de excisão tumoral, metástases no local da cirurgia ou contaminação aquando desta. Perante este facto, é imperativo conhecer a extensão e envolvimento da neoplasia, de forma a remover-se o tumor com margens de segurança adequadas e minimizar os riscos de recidivas locais, devido a falhas na excisão cirúrgica¹¹⁴.

A decisão de optar por uma amputação de membro pode ser difícil para os proprietários de animais com osteossarcoma. Como nem todos os pacientes reúnem as condições para serem submetidos a esta cirurgia, um exame físico detalhado, incluindo avaliações ortopédicas e neurológicas é determinante para a decisão final. Os pacientes com distúrbios neurológicos, como ataxia ligeira a pronunciada não são candidatos a cirurgia de amputação, assim como situações de osteoartrite severa^{133,134}.

7.1.1 Cirurgia de Amputação

A cirurgia de amputação é considerada, por diversos autores, como a primeira escolha a considerar por aumentar os tempos de sobrevivência, permitir a remoção da fonte dolorosa e, conseqüentemente adia a eutanásia. Para além disso, o tumor primário é integralmente extraído, diminui o risco de complicações pós cirúrgicas e, em comparação com a técnica de preservação do membro, descrita mais a baixo neste trabalho, diminui o tempo de anestesia e os custos cirúrgicos⁹¹. A amputação de membros pode ser igualmente um recurso paliativo para tumores primários, metástases e fraturas na medida em que promove uma melhoria da qualidade de vida do paciente¹³³.

Num estudo de Kirpensteijn et al (2002)¹²⁹, conclui-se que o tempo de sobrevida de cães apenas sujeitos a amputação era maior do que aqueles que recebiam apenas analgésicos ou a radioterapia para tratamento paliativo. O tempo médio de sobrevivência após amputação como única forma de tratamento foi de 103 a 175 dias¹⁰⁹.

Os pacientes de raças grandes e gigantes adaptam-se bem após a amputação de um membro, mantendo a sua mobilidade e qualidade de vida após a cirurgia. Os mais idosos apresentam, muitas vezes, afeções articulares degenerativas moderadas que raramente são causa suficiente para não se proceder à cirurgia, apesar destas progredirem de forma mais rápida em pacientes de apenas três membros. No entanto, as condições mais severas requerem especial atenção e ponderação no exame pré cirúrgico, principalmente as que causam claudicações em membros não afetados pelo tumor^{78,133}. É recomendado a amputação completa do membro anterior (incluindo a escápula) nos casos de osteossarcoma de membro torácico, assim como a desarticulação coxofemoral para osteossarcoma distal de fêmur. O tratamento cirúrgico para o osteossarcoma do fêmur proximal deve incluir acetabulectomia em bloco ou hemipelvectomy subtotal a fim de garantir a excisão local completa, minimizar o risco de recidivas e por razões de estética^{78,134}. Na tabela 38 são apresentadas as opções cirúrgicas por localização do tumor.

A cirurgia, realizada de forma isolada, é considerada um tratamento paliativo devido à sua incapacidade de remover as micro-metástases que estão presentes, na maioria dos pacientes, aquando do diagnóstico⁷⁸.

Localização	Opções terapêuticas
Úmero, fêmur, tibia	Amputação
	Conservação de membro em casos pontuais
Rádio	Amputação
	Conservação de Membro com Aloenxerto
	Prótese endosteal
	Enxerto ósseo intercalar
	Transposição ulnar
	Transposição óssea vascularizada
	Autoenxerto pasteurizado
	Radioterapia intracirúrgica extracorporal
Ulna	Amputação
	Ulnectomia
Escápula	Amputação
	Escapulectomia
Pélvis	Pelvectomia com ou sem amputação

Metacarpo/Metatarso	Amputação
	Recessão local
Mandíbula	Mandibulectomia
Maxilar/Órbita	Maxilectomia
	Orbitectomia
Crânio	Recessão/radiação
Vértebras	Descompressão (paliativo), radiação/quimioterapia
Costelas	Recessão de costelas

Tabela 38 – Opções terapêuticas para osteossarcoma com base na localização (adaptado de Withrow & MacEwen's, 2013)

As amputações são classificadas em intracapsular ou intralesional quando uma parte residual do tumor permanece no local da amputação. Quando o tumor é removido ao nível proximal da pseudo-cápsula da neoplasia a amputação é designada de marginal. Uma amputação ampla ocorre ao nível proximal do osso saudável adjacente ao tumor com remoção de tecidos moles envolventes, sem barreira natural entre o local da amputação e a lesão. As amputações radicais já permitem a criação de uma defesa natural entre o local da amputação e a lesão, conseguida pela desarticulação de, pelo menos, uma articulação proximal ao tumor, incluindo recessão em bloco dos tecidos moles envolventes, assim como dos ligamentos e tendões associados. A ferida cirúrgica encerra, normalmente, por primeira intenção sem necessidade de reconstrução dos tecidos moles ¹³³.

A analgesia pré cirúrgica é essencial para uma melhor recuperação pós cirúrgica e para diminuir o tempo de hospitalização. Algumas das técnicas analgésicas descritas incluem acepromazina e opióides para pré-medicação, epidural com morfina, infusões contínuas intra e pós cirúrgicas de um opióide (fentanil, morfina ou hidromorfina) e quetamina. Os nervos que são seccionados devem ser bloqueados com bupivacaína/lidocaína no momento da cirurgia. Nas epidurais não se podem combinar bupivacaína com morfina devido aos seus efeitos adversos na função motora do paciente¹³⁴.

Em média, 12 a 24 horas após a cirurgia, os canídeos têm alta médica e são encorajados a movimentarem-se para que a recuperação seja rápida. O paciente intervencionado adapta-se, em média, em 4 semanas após a cirurgia. Tanto a condição corporal como a localização do membro amputado parecem não ter muita influência no tempo de recuperação, no entanto, a ausência do membro torácico, numa fase inicial, provoca uma marcha mais inconstante¹³⁴.

As complicações intra-cirúrgicas, embora raras, incluem hemorragias, embolia gasosa e toracotomia accidental. As infeções, sobretudo do coto cirúrgico são as complicações pós operatórias mais comuns¹³⁴.

7.1.2 Cirurgia de preservação do membro

Apesar do sucesso da cirurgia de amputação em canídeos com osteossarcoma apendicular, as técnicas de preservação de membro são uma opção cada vez mais frequente, sobretudo pela vontade dos proprietários, razão mais frequente para se proceder à cirurgia de preservação de membro. A cirurgia de preservação do membro deve ser equacionada em pacientes obesos, com doenças concomitantes, osteoartrites severas e condições neurológicas que os impeçam de serem candidatos a uma amputação¹³⁴.

Esta opção terapêutica é indicada, sobretudo, em tumores primários distais de rádio e ulna devido à preservação da função do membro e pela boa reação à artrodese carpal. Noutras localizações, a sua realização está associada com elevadas complicações e pouca funcionalidade do membro no pós cirúrgico, nomeadamente situações de artrodese escapulo-umeral, coxofemoral, das articulações do joelho ou do tarso^{78,134}. Os casos mais aptos para esta cirurgia são os osteossarcomas restritos ao osso, com pouca proliferação para os tecidos moles envolventes e com envolvimento de menos de 50% do comprimento do osso. Nestes casos a TC é o método mais eficaz para determinar a extensão do tecido ósseo envolvido¹³⁴. Os dados mais recentes referem que a função do membro intervencionado é, geralmente, boa a excelente e a esperança média de vida não diminuiu com esta técnica de remoção do tumor primário com recessão marginal. O tratamento pré cirúrgico local com quimioterapia (carboplatina, doxorubicina) foi aplicado em alguns casos⁷⁸.

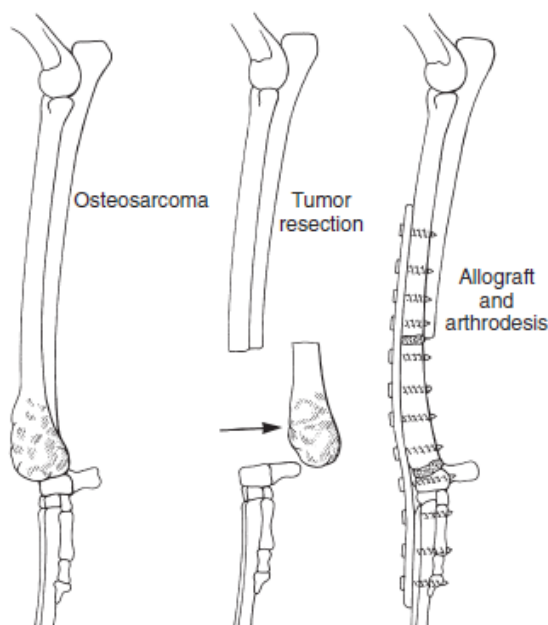


Figura 9 – Cirurgia de preservação do membro em osteossarcoma distal de rádio com a técnica de aloenxerto cortical (adaptado de Fossum, 2013)

Uma das contraindicações à cirurgia de preservação de membro são a presença de fraturas devido à extensão aos tecidos adjacentes, no entanto, a possibilidade de recidivar pode ser diminuída recorrendo a quimioterapia ou radioterapia pré cirúrgica¹³⁴.

Foram descritas algumas técnicas cirúrgicas, sobretudo dirigidas ao tratamento do osteossarcoma radial distal, por ser o mais indicado para a aplicação desta técnica. Estas técnicas incluem aloenxertos corticais, autoenxerto pasteurizado, radiação intra-cirúrgica (autoenxerto), endoprótese, osteogénese com transposição ulnar ipsilateral, radiocirurgia estereostática e osteogénese com transposição de osso. Com exceção da radiação intra-cirúrgica e da radiocirurgia estereostática, todas as técnicas envolvem recessão da zona distal do rádio, com margens adequadas e substituição do defeito criado com autoenxertos, aloenxertos, próteses ou osso regenerado. Atualmente, a técnica mais descrita é a que recorre ao aloenxerto cortical com artrodese do carpo (Figura 9)¹³⁵ e a endoprótese tem sido também uma técnica bastante escolhida pelos cirurgiões oncologistas¹³⁶.

A sua aplicação depende de cada caso e das vantagens e limitações que apresenta, da escolha do proprietário, da personalidade do paciente, da experiência do cirurgião e dos fatores de risco individuais. Em todos os casos, devem ser administradas cefalosporinas, por via intravenosa, antes da cirurgia, intra-cirúrgicamente e 24 horas após a cirurgia. A assepsia é uma parte essencial e por isso deve ser extremamente rigorosa⁷⁸.

7.1.2.1 Cirurgia de preservação de Membro com Aloenxerto (*Allograft Limb Sparing*)

Para os casos de osteossarcoma distal de rádio, a incisão cirúrgica é realizada no acesso dorsolateral do antebraço, desde a zona distal do cotovelo até à zona proximal da articulação metacarpo-falângica. Os tecidos moles são dissecados até ao nível da pseudocápsula do tumor e é requerida especial atenção para não aceder à zona tumoral. O osso é cortado com serra oscilante, 3 a 5 cm proximal às margens do tumor estabelecidas pela radiologia e os músculos extensores que estiverem envolvidos são igualmente seccionados. A ulna deve ser cortada com um osteótomo, e o córtex medial adjacente ao tumor é removido em bloco com o rádio. Embora sejam raros os casos de extensão do tumor à ulna, quando surgem, a ulna deve ser cortada com serra. Os vasos devem ser preservados o mais possível, sobretudo na superfície palmar.

Depois de removido o tumor, é radiografado e enviado para análise histopatológica, incluindo a avaliação das margens cirúrgicas e percentagem de necrose do tumor. Com o objetivo de avaliar o envolvimento da medula óssea, deve retirar-se uma amostra do local da recessão para posterior análise⁷⁸.

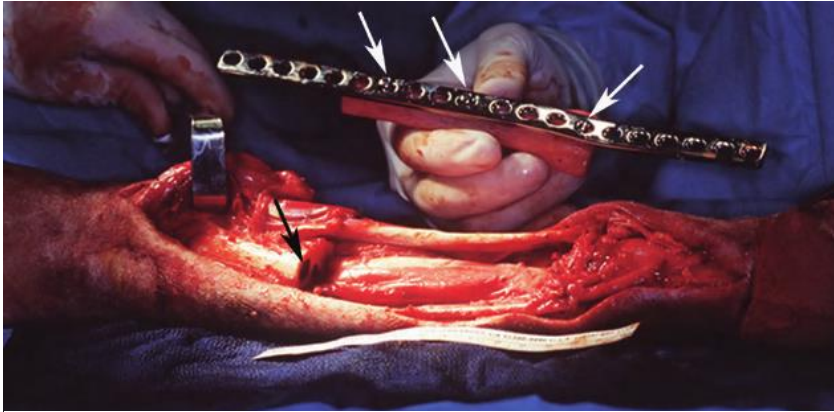


Figura 10 – Cirurgia de conservação de membro com aloenxerto, após remoção do tumor. As setas pretas correspondem à zona proximal do rádio e as brancas apontam para as posições dos parafusos (adaptado de Kudnig & Séguin, 2012)

Um aloenxerto cortical é descongelado num litro de antibiótico e solução salina (neomicina 1g, polimixina B 500000 U, penicilina potássica 5000000 U), a cartilagem articular é removida, o enxerto é ajustado e a cavidade medular é escareada

de modo a que sejam removidas gorduras e detritos celulares. A cartilagem articular do carpo proximal é removida e o aloenxerto é estabilizado de acordo com os princípios da *Association for the Study of Internal Fixation* (ASIF/AO). É colocada uma placa de compressão dinâmica, com um mínimo de três parafusos proximais ao aloenxerto e quatro distais. Na maioria dos casos, são utilizadas placas de 3,5 mm, mas em cães de raças gigantes são mais adequadas as de 4,5 mm. A placa é fixa ao membro do paciente e ao aloenxerto com dois ou três parafusos (Figura 10) que são posteriormente removidos do campo cirúrgico e o canal medular do enxerto ósseo é preenchido com cimento ósseo (polimetilmetacrilato) contendo amicacina. Este procedimento dá suporte aos parafusos durante a revascularização do enxerto e atua como um reservatório de antibióticos e parece não interferir com o processo de cicatrização do aloenxerto, para além de diminuir a incidência de fraturas do enxerto^{78,137}. Toda a zona deve ser bem lavada com solução salina para posteriormente se colocar um implante de quimioterapia adjacente ao rádio. Antes de se encerrar a ferida cirúrgica é colocado um dreno na zona do enxerto que, na maioria dos casos, é removido no dia seguinte. É recomendada a proteção da zona intervencionada com um penso⁷⁸.

A maioria dos pacientes apoiam o membro 10 dias após a cirurgia. É expectável algum edema na zona distal do membro durante as duas primeiras semanas. A restrição de exercício é prescrita para as primeiras 4 a 6 semanas para promover a cicatrização de todos os tecidos. No entanto, o membro deve ser movimentado para que não ocorram contraturas de flexão dos dígitos e para diminuir o edema.

As vantagens desta técnica incluem a ausência de fixadores externos e pouco envolvimento dos proprietários na monitorização pós cirúrgica. No entanto, estão relatadas elevadas taxas de infeção (40 a 50%), sendo prováveis recidivas locais assim como a rejeição do implante, pela necessidade permanente de material de fixação interno. A antibioterapia prolongada é necessária em casos de infeções, embora, raramente, seja debelada. Geralmente resulta em falha na cicatrização dos tecidos moles, exposição externa da placa e do aloenxerto e

instabilidade no material de fixação interno. Perante o tipo de problema apresentado, o cirurgião deve ponderar quais as opções mais vantajosas: uma nova cirurgia de reconstrução ou amputação em casos de infecções graves, falha completa do implante ou recidiva neoplásica⁷⁸.

Para que a ossificação seja completa é estimado um período de cerca de dois anos, no entanto, a maioria dos pacientes não atinge esse tempo de sobrevida após a cirurgia. Durante esse período o aloenxerto pode perder resistência devido à formação de micro-fraturas e à redução da densidade mineral¹³⁷.

7.1.2.2 Cirurgia de Preservação de Membro com endoprótese metálica (*Metal endoprosthesis Limb Sparing*)

Esta técnica requer a utilização de uma endoprótese de metal associada a uma placa modificada, disponível comercialmente. A cirurgia é idêntica à descrita anteriormente, com a diferença que a endoprótese é usada para preencher o defeito criado pela remoção do tumor, enquanto que o aloenxerto é utilizado de forma reconstrutiva⁷⁸.

Liptak *et al.*, (2006)¹³⁷ realizaram um estudo prospetivo onde compararam pela primeira vez a técnica de aloenxerto com a técnica de endoprótese. Não apuraram diferenças significativas no número de complicações entre as duas técnicas, nomeadamente no que diz respeito à recidiva neoplásica e às infecções pós cirúrgicas. Neste estudo, a comparação das propriedades biomecânicas dos membros reconstituídos pelas duas abordagens cirúrgicas demonstrou que a técnica de endoprótese confere uma resistência e força do membro à tração superior em 33%, relativamente à técnica de aloenxerto com placa de 3,5 ou 4,5 mm. A ausência de necessidade de equipamentos especializados, de instalações com armazenamento de potenciais enxertos ósseos, estruturas de radioterapia e a disponibilidade imediata fazem da técnica de endoprótese bastante vantajosa quando comparada com as restantes¹³⁷.

Em 2005 Liptak *et al.*,¹³⁸ descreveram o sucesso de uma cirurgia que combinou a técnica de prótese com aloenxerto num osteossarcoma proximal de fémur. A articulação coxofemoral foi totalmente substituída pela prótese, com preservação do acetábulo. A função do membro foi considerada como excelente após a estabilização do aloenxerto, mas deteriorou-se após ocorrer luxação do implante, cerca de 270 dias após a cirurgia. Foram observadas metástases pulmonares 596 dias depois e o paciente foi eutanasiado 688 dias após a cirurgia devido à recidiva da neoplasia e ao desenvolvimento das metástases¹³⁸.

Recentemente foi realizada uma cirurgia de preservação de membro com recurso a endoprótese num Labrador Retriever de 3 anos de idade a quem foi diagnosticado um osteossarcoma fémur¹³⁹.



Figura 11 – Endoprótese de Tântalo no rádio distal (adaptado de MacDonald *et al.*, 2010)

Estão a surgir novos materiais de forma a dar respostas mais funcionais a estes casos oncológicos. O tântalo é um metal poroso e trabecular que pode ser utilizado para o fabrico de endopróteses (Figura 11). A sua estrutura e integridade permitem a formação de implantes personalizados sem comprometer a sua resistência. Quando comparado às técnicas de auto e aloenxerto, demonstrou maior potencial para o crescimento ósseo através da estrutura do implante e, devido à maior simplicidade da técnica, o tempo de cirurgia tende a ser mais reduzido e consequentemente diminuem-se os riscos de infeções. As desvantagens assinaladas incluem a dificuldade em remover o implante, caso seja necessário, assim como os elevados custos deste metal. Esta técnica foi aplicada pela primeira vez em Medicina Veterinária num caso de osteossarcoma distal de rádio, em 2010¹⁴⁰.

7.1.2.3 Cirurgia de preservação de membro com autoenxerto pasteurizado (*Pasteurized tumoral autograft*)

Esta técnica é conseguida pela remoção do segmento de osso onde se desenvolveu o tumor, pasteurizá-lo a 65°C durante 40 minutos e de seguida proceder à sua recolocação. Morello *et al.*, (2003)¹⁴¹ publicou os resultados de um estudo prospetivo em 13 canídeos submetidos a cirurgia de conservação do membro com autoenxerto pasteurizado, com posterior administração de quimioterapia (cisplatina ou cisplatina e doxorubicina). A função do membro foi considerada boa em 12 dos 13 pacientes, com 15% de recidivas locais, 31% de infeções e 23% de rejeições de implante. O tempo médio de sobrevivência foi de 531 dias. Esta técnica foi considerada uma

alternativa efetiva à cirurgia de conservação de membro com aloenxerto, em termos de viabilidade, cicatrização, complicações e tempo de sobrevida. Esta técnica elimina a necessidade de um banco de aloenxertos e tem a vantagem do enxerto encaixar perfeitamente no local a reimplantar. As desvantagens são semelhantes às apontadas para a técnica de aloenxerto^{78,141}.

7.1.2.4 Osteogênese com transporte ósseo longitudinal (*Longitudinal bone transport osteogenesis - BTO*)

Esta técnica recorre a princípios de distração osteogénica com recurso a fixadores Ilizarov (circulares). A distração osteogénica assenta nos princípios da regeneração óssea entre duas superfícies de tecido ósseo que são progressivamente afastadas. No momento que antecede a cirurgia é montado um conjunto de 5 a 6 fixadores circulares Ilizarov, de forma a criar um anel central que se move independentemente da restante estrutura. Após a preparação cirúrgica e da remoção do tumor, o fixador circular é colocado no membro e acoplado na porção do rádio remanescente sob tensão, através de fios metálicos de 1,6 mm. O segmento a transpor corresponde a uma secção longitudinal de osso normal proveniente do rádio e é removido por osteotomia, do local imediatamente proximal à zona de extração do tumor. É conectado ao anel central e utilizado como segmento de transporte.

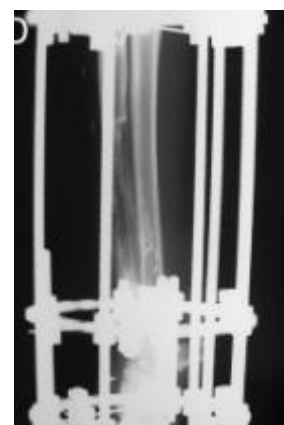


Figura 12 – Osteogénese 16 semanas após a cirurgia (adaptado de Ehrhart, 2005)

Após um período de 3 a 7 dias, o segmento ósseo é avançado gradualmente, cerca de 1 mm por dia, em direção longitudinal, o que estimula a osteogénese longitudinal dentro do defeito, proximal ao segmento de transporte. Quando o novo segmento atinge a superfície do carpo é comprimido contra este de modo a cicatrizar e a formar artrodese (Figura 12). Durante este processo, o fixador externo tem de permanecer no membro de modo a que ocorra remodelação óssea e que a artrodese se forme.

A ausência de implantes internos confere uma vantagem a esta técnica quando comparada com as descritas anteriormente, assim como o reduzido risco de infeção e a capacidade de remodelação do novo osso ao longo do tempo. Normalmente os pacientes começam a apoiar o membro cerca de 48 horas após a cirurgia e a partir do momento que a incisão cirúrgica cicatriza já não há necessidade de repouso absoluto.

As desvantagens deste procedimento são a necessidade de muito envolvimento do proprietário para as distrações diárias do fixador e a longa permanência do fixador no membro. Outra limitação desta técnica é o baixo sucesso em pacientes submetidos a radioterapia pela reduzida capacidade na regeneração dos tecidos^{78,142}.

Em 2007, Jennh *et al.*, realizou esta técnica de forma adaptada, recorrendo ao transporte longitudinal da ulna para o defeito ósseo radial. A osteogénese a partir de um segmento de ulna diminuiu o tempo de distração e de convalescença do paciente¹⁴³.

7.1.2.5 Cirurgia de conservação de membro com transposição ulnar ipsilateral (*Ipsilateral vascularized ulnar transposition for limb sparing*)

Esta técnica utiliza a ulna ipsilateral distal como um autoenxerto, para reconstrução do defeito criado no rádio distal, através da rotação do enxerto para a posição desejada, mas preservando a artéria e a veia interóssea caudal (Figura 13). A extremidade distal do rádio e o processo estilóide são seccionados em bloco por osteotomia. São realizadas duas osteotomias transversas na ulna. A osteotomia proximal é executada 1 a 2 mm distal à osteotomia radial e a distal ao nível do istmo proximal da face que articula com o rádio^{78,144}. Procede-se à rotação da ulna para o defeito do rádio onde é fixada com uma placa e parafusos (normalmente dois) estendendo-se desde o rádio proximal até ao terço distal do metacarpo IV, realizando-se assim uma artrodese do carpo. O facto de não haver morbidade numa zona distante da intervencionada confere uma vantagem a esta técnica, assim como o osso utilizado ser um autoenxerto vascularizado que diminui a probabilidade do desenvolvimento de infeções pós cirúrgicas⁷⁸. O enxerto vascularizado tem a capacidade de hipertrofiar na zona da junção com o rádio, de modo a preencher todo o defeito formado pela remoção do tumor, o que permite uma cicatrização óssea mais rápida. Comparativamente com a cirurgia de aloenxertos corticais, esta técnica apresenta menores falhas dos implantes¹⁴⁵.

Num estudo¹⁴⁵ onde foi aplicada esta técnica a oito canídeos com osteossarcoma de rádio, verificou-se união óssea completa das duas extremidades e hipertrofia do enxerto. Todos os pacientes conseguiram utilizar o membro afetado e a sua função foi classificada como boa a excelente em 87,5% dos casos¹⁴⁵.

As desvantagens descritas nesta técnica relacionam-se com a predisposição para complicações biomecânicas no pós cirúrgico devido ao menor tamanho da ulna relativamente ao rádio e à necessidade de implantes internos¹⁴⁵. A avaliação da técnica de transposição ulnar e de aloenxerto cortical usando cadáveres como modelos indicou que a primeira técnica é mais fraca em termos biomecânicos do que a técnica de aloenxerto cortical. Esta desvantagem parece estar relacionada com o tamanho da ulna usada como enxerto e com a posição cranial da ulna contra a placa óssea, exercendo tensão. É fundamental associar repouso absoluto após a cirurgia de transposição ulnar para a preservação do membro¹³⁶.

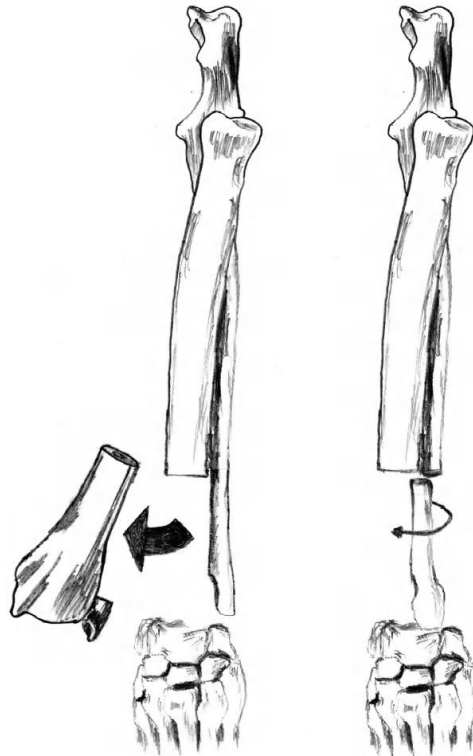


Figura 13 – Técnica de transposição ulnar ipsilateral
(Adaptado de Tobias & Johnston, 2012)

7.2 Alternativas não cirúrgicas à preservação do membro

7.2.1 Radioterapia intra-cirúrgica extracorporeal (*Intraoperative Extracorporeal Radiation Therapy*)

Esta técnica, utilizada num pequeno número de pacientes com osteossarcoma, envolve uma abordagem cirúrgica do osso afetado, sendo sujeito a osteotomia proximal ou distal à região anatômica onde se localiza o tumor e à dissecação dos restantes tecidos normais (músculo, pele, vasos e nervos) (Figura 14). O segmento ósseo com a neoplasia é sujeito a uma dose única de radiação de 70 Gy⁷⁸, que é adequada à destruição das células neoplásicas, necrosando por completo as lesões de osteossarcoma^{146,147}. A colimação do feixe é preparada de modo a que 1 cm de osso seja preservado, imediatamente a seguir ao local da osteotomia, para permitir a cicatrização dessa zona¹³³. De seguida, o osso irradiado é colocado novamente na sua posição anatômica e fixado com placas de compressão dinâmica ou com sistema de *interlocking*⁷⁸.

O efeito biológico de uma única dose de radioterapia intra-cirúrgica é equivalente duas a quatro vezes à dose libertada pelo protocolo de radiação fracionada. Os nervos periféricos, os músculos e a pele são sensíveis à radiação, pelo que deve haver um cuidado redobrado em retirar estes tecidos. No entanto, a matriz óssea, os ligamentos e a cartilagem articular apresentam alguma resistência a elevadas doses de radiação, o que permite a preservação da

função da articulação e do membro. A principal vantagem desta técnica é a conservação das estruturas radiosensíveis normais que se encontram adjacentes ao tumor, pois a radiação é apenas dirigida à neoplasia.

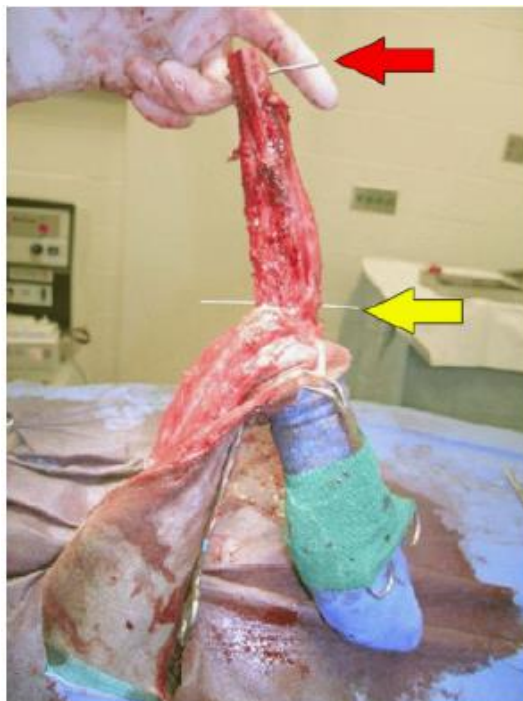


Figura 14 – Um pino intramedular de Steinman é colocado através do rádio, 1 cm distal à osteotomia (seta vermelha). Um segundo pino encontra-se inserido na articulação do carpo (seta amarela). Os pinos delimitam a área a incidir e permitem segurar o membro (adaptado de Boston *et al.*, 2007)

Os benefícios desta técnica incluem a utilização de osso autógeno que se adapta perfeitamente em termos anatómicos, preservação da articulação e da mobilidade do membro e boa capacidade de domínio local da neoplasia¹⁴⁷.

As desvantagens identificadas são a possibilidade de cirurgias de revisão, em alguns casos, ocorrência de fraturas, infecção pós cirúrgica, recidiva do tumor e, muitas das vezes a amputação é a solução mais adequada. As fraturas são consequência do enfraquecimento ósseo decorrido da necrose e reabsorção dos tecidos do osso sujeito a radiação^{146,147}.

Segundo Liptak *et al.*, (2004)¹⁴⁷ a seleção dos pacientes é crucial, de modo a minimizar o quanto possível as complicações já mencionadas. Os tumores com indicação para serem alvo desta técnica são os da diáfise e da extremidade proximal do rádio, sem envolvimento ulnar¹⁴⁶. Os casos selecionados no estudo de Boston *et al.*, (2007)¹⁴⁶ tinham envolvimento inferior a 50% do comprimento do rádio para assegurar que se podiam inserir, pelo menos, três parafusos proximais à osteotomia. Uma boa proteção dos tecidos moles permite a revascularização do osso irradiado, através dos vasos extra-ósseos e periosteais¹⁴⁶. No estudo dos dois autores acima mencionados, a maioria dos pacientes desenvolveu complicações graves^{146,147}. Os primeiros 14

casos conhecidos, de osteossarcoma em várias localizações, a função do membro foi considerada boa no período pós cirúrgico, no entanto, 50% dos pacientes foram submetidos a cirurgia de revisão num período de 5-9 meses após a cirurgia, incluindo a realização de quatro amputações. Por outro lado, infecções diversas e recidivas foram reportadas em quatro cães¹⁴⁷.

O tempo de sobrevida conseguido com o tratamento de radioterapia extracorporeal em cães com sarcoma apendicular foi de 298 dias (de 116 a 1775 dias)¹⁴⁷.

Dos resultados obtidos até agora conclui-se que a preservação da função da articulação do carpo não é mantida a longo prazo devido a falhas nos implantes, infecção nos tecidos moles subjacentes e fraturas, acabando por se amputar o membro.

Atualmente, não é uma técnica recomendada devido às elevadas taxas de complicação pós cirúrgica⁷⁸.

7.2.2 Radiocirurgia estereotáxica (*Stereotactic Radiosurgery*)

A radiocirurgia estereotáxica oferece a capacidade de aplicar elevadas doses de radiação na zona do tumor, preservando as estruturas normais adjacentes, recorrendo a uma imagem de orientação e à aplicação da radiação total num único tratamento. A precisão da colimação do feixe permite diferenciar o gradiente de dose da radiação dirigida aos tecidos normais e aos tecidos neoplásicos (Figura 15). Os feixes de radiação múltiplos e não co-planares incidem o alvo de forma estereotáxica⁸⁰. Na verdade, esta técnica é um aperfeiçoamento da técnica de radioterapia intra-cirúrgica extracorporeal, sem recorrer a cirurgia⁷⁸.

Os benefícios desta técnica face aos protocolos de radioterapia fracionada incluem, em primeira instância, apenas uma anestesia e a possibilidade de um efeito biológico potenciado nas células tumorais. Esta abordagem já foi descrita em Medicina Veterinária e medicina humana para o tratamento de afeções intracranianas, mas a sua aplicação no tratamento de osteossarcoma apendicular é relativamente recente⁸⁰.

A radiocirurgia estereotáxica foi desenvolvida na Universidade da Flórida e os resultados pioneiros foram reportados em 11 pacientes caninos¹⁴⁸. Foram desenvolvidos dois protocolos diferentes:

- Protocolo I: a área central da neoplasia recebeu 30 Gy e a periférica 20 Gy;
- Protocolo II: a área central da neoplasia recebeu 40 a 50 Gy e a periférica 30-35 Gy¹⁴⁸.

Uma quimioterapia adjuvante (carboplatina) foi utilizada em 6 pacientes (protocolo II), imediatamente antes dos tratamentos com radiação, de forma a beneficiar do potencial de radiosensibilidade e das qualidades citotóxicas após a quimioterapia. Os restantes 5 pacientes apenas receberam radiocirurgia. Neste estudo, os efeitos sobre os tecidos moles, nomeadamente a pele, foram moderados, e a mobilidade do membro após o tratamento e a quimioterapia foi considerada excelente. O tempo médio de sobrevida foi de 363 dias⁷⁸.

As vantagens desta técnica incluem a preservação do membro nas situações em que a cirurgia de conservação não é aconselhada. Os efeitos da radiação estereotáxica sobre os tecidos normais são consideravelmente menores quando comparados com a radioterapia convencional, não requerendo procedimento cirúrgico, com uma boa a excelente função do membro após os tratamentos. A necessidade de equipamento especializado, pouco disponível



Figura 15 – Planejamento tomográfico prévio a radiocirurgia estereotáxica (adaptado de Coomer *et al.*, 2009)

junto dos médicos veterinários e inacessível a muitos dos proprietários confere uma enorme desvantagem a esta técnica. Foram igualmente registadas fraturas posteriores ao tratamento com radiação. Os dados iniciais de Farese *et al.*, (2004) demonstraram que esta é uma técnica fiável como alternativa à cirurgia de preservação do membro⁷⁸.

Esta técnica tem sido estudada nos últimos anos e, em 2014 Covey *et al.*, avaliaram os resultados do tratamento de 6 cães com osteossarcoma apendicular com radiocirurgia estereotáxica e posterior fixação interna de fratura. Concluíram que a reparação de fraturas com recurso a fixação interna deve ser uma técnica a considerar nos casos decorrentes de tratamentos com radiocirurgia estereotáxica. Os tempos médios de sobrevivência registados foram de 364 a 897 dias¹⁴⁹.

Na Universidade do estado do Colorado foi desenvolvido um protocolo de radiocirurgia estereotáxica para tratamento de osteossarcoma apendicular canino¹⁴⁸. Usa um total de 36 Gy fracionados em 12 Gy em 3 sessões em dias consecutivos. A quimioterapia com carboplatina é administrada duas horas antes ou depois da primeira ou da segunda sessão. É também prescrita quimioterapia com carboplatina ou doxorubicina ou a combinação de ambas depois da radiocirurgia estereotáxica com três semanas de intervalos, completando um total de 4 a 6 ciclos. Foi descrito uma síndrome chamada “*radiation recall*” que consiste em efeitos cutâneos da associação da radiocirurgia com a doxorubicina, pelo que é necessária especial atenção quando se utiliza esta combinação. Recomenda-se a administração de pamidronato (bifosfonatos) assim que possível. Os resultados têm sido bastante positivos, com percentagens de necrose tumoral superiores a 90%⁷⁸.

7.2.3 Isolamento da circulação e perfusão do membro

O isolamento da perfusão do membro com recurso à quimioterapia tem sido usada em humanos e cães com sarcomas e melanomas como tratamento único ou para diminuir o estadiamento local do tumor e permitir a preservação da região onde este se desenvolve. O isolamento da perfusão permite a distribuição de elevadas concentrações de quimioterapia, assim como a aplicação de componentes pouco tolerados a nível sistémico. Pode surgir algum

grau de toxicidade local dependendo do tipo de fármacos utilizada⁷⁸. Alguns casos de osteossarcoma canino foram tratados com sucesso recorrendo a esta técnica¹⁵⁰. Os tumores ósseos apendiculares têm aumento da pressão do fluido intersticial e diminuição do fluxo sanguíneo quando comparado com os tecidos moles que estão adjacentes o que permite criar condições para a realização de técnicas de conservação do membro⁷⁸.

7.3 Radioterapia

A radioterapia é considerada um método paliativo de tratamento do osteossarcoma. O objetivo da sua aplicação é promover o alívio da dor e prolongar a vida dos pacientes afetados, no entanto, requer anestésias gerais consecutivas e é um método que não está amplamente disponível nem acessível à maioria dos proprietários⁹¹.

Os protocolos de radioterapia têm reduzidos efeitos secundários, não sendo esperado desconforto para o paciente. A presença de metástases pulmonares não é uma contraindicação para o tratamento, desde que o paciente não exiba sinais clínicos relacionados com a doença metastática¹⁵¹.

A radioterapia com doses relativamente elevadas pode causar necrose do osteossarcoma primário em pacientes humanos e animais, seja através da sua aplicação antes de uma cirurgia de preservação de membro, com o objetivo de diminuir o estadiamento local ou como terapia principal para tumores não candidatos a cirurgia. Foi descrita a sua utilização como terapia primária em 14 pacientes com osteossarcoma apendicular, recorrendo a elevadas doses de radiação fracionada e quimioterapia sistémica para as micrometástases¹⁵⁹. O tempo médio de sobrevida foi de 209 dias, semelhante ao descrito em humanos⁷⁸.

As técnicas de radioterapia intracirúrgica extracorporal e os protocolos de radiocirurgia estereotáxica (técnicas de radioterapia curativa) foram já descritas neste trabalho.

7.3.1 Radioterapia paliativa

Com a radioterapia paliativa pretende-se eliminar ou reduzir a dor que o paciente exibe pela claudicação e pelo desconforto da palpação, sem que efeitos adversos ocorram. Estes resultados são conseguidos com a aplicação fracionada de elevadas doses de radiação (8-10 Gy por fração). Os pacientes selecionados para esta terapêutica são aqueles para os quais a cirurgia de amputação não está recomendada devido a afeções concomitantes severas, nos casos de tumores no estadio III com metástases ósseas ou quando os proprietários refutam a terapia curativa. A aplicação desta terapia resulta em redução local da inflamação, alívio da dor, atraso na progressão de metástases ósseas e melhoria da qualidade de vida dos canídeos afetados. Pensa-se que a redução da dor terá a ver com a indução da osteólise promovida pela radiação e redução do tamanho do tumor.

Os protocolos descritos para o tratamento do osteossarcoma apendicular canino variam entre 16 e 32 Gy em duas, três ou quatro frações. A analgesia é conseguida em 7 a 14 dias após a primeira dose de radiação com melhorias do estado clínico em 2 a 3 meses⁸⁰. A analgesia é conseguida em cerca de 74 a 93% dos cães tratados com esta abordagem.

Apesar da melhoria dos sinais clínicos após o tratamento de radioterapia paliativa o tempo de sobrevida não é muito extenso: 53 a 130 dias. A administração de quimioterapia sistémica associada à radioterapia paliativa é recomendada para controlar o desenvolvimento de micrometástases, com o duplo benefício de atenuar a dor local e atuar sistemicamente afim de melhorar os tempos de sobrevida⁷⁸.

7.3.2 Radioterapia curativa

O osteossarcoma tem sido considerado, por alguns autores, como um tumor resistente à radioterapia. No entanto, as pesquisas e os dados atuais apontam para percentagens significativas de necrose desta neoplasia, depois de sessões de radioterapia. As investigações recentes deram origem a ao desenvolvimento de técnicas como a radioterapia externa fracionada, a radioterapia intra-cirúrgica extracorporal e a radiocirurgia estereotáxica. Em qualquer uma delas o objetivo é o controlo do tumor primário enquanto a quimioterapia é dirigida para a doença metastática.

A radioterapia fracionada difere das já apresentadas por dirigir pequenas doses de radiação por fração, numa frequência diária, que se traduz numa elevada dose total de radiação com o objetivo de promover um controlo a longo prazo do tumor. Os efeitos adversos das elevadas doses de radiação são minimizados pelo fracionamento da dose aplicada.

Apesar da radioterapia fracionada ser frequentemente utilizada em Medicina Veterinária, a sua aplicação no tratamento de osteossarcoma ainda não é muito difundida. Os resultados obtidos de um estudo¹⁵⁹ não apresentaram uma melhoria substancial relativamente a outros protocolos dirigidos ao maneio paliativo, embora o tratamento tenha sido bem tolerado pela maioria dos pacientes. Estes pacientes receberam doses totais de 48 a 57 Gy, repartidas por 3 a 5 Gy em cada sessão. O tempo de controlo médio do tumor local foi de 196 dias e o tempo médio de sobrevivência foi de 209 dias.

A escassez de dados que combinem este protocolo de radioterapia com quimioterapia adjuvante (cisplatina ou carboplatina) de modo a aferir a ação terapêutica conjunta no controlo das metástases e da rádio-sensibilização química requer que mais estudos sejam efetuados nesta área.

Uma investigação realizada na Universidade da Florida confirmou que existe resistência das células do osteossarcoma quando aplicadas doses de 2 Gy, o que sugere que os protocolos devem ser revistos e que é imperativo a adaptação das doses fracionadas, de modo a eliminar as células tumorais e a preservar os tecidos envolventes⁸⁰.

7.4 Radiofármacos

Os radioisótopos oferecem um método único de radiação quando combinados com ligantes. Os ligantes funcionam como agentes que permitem a seleção das células neoplásicas dirigindo a radiação libertada pelo radioisótopo para as células alvo. No seu conjunto estes agentes são denominados de radiofármacos⁸⁰.

O radiofármaco mais utilizado para fins terapêuticos é o leixidronamato de Samário (¹⁵³Sm-EDTMP). O Samário (¹⁵³Sm) é um radioisótopo que liberta radiação por decaimento beta (o seu efeito terapêutico é concentrado e limitado a tecidos num raio de 2 a 3mm) e também por emissão de radiação gama (a distribuição do radioisótopo pode ser monitorizada através de uma câmara gama). O leixidronamato é um bifosfonato que localiza áreas de elevado metabolismo ósseo, dirigindo a ação do samário para os tecidos ósseos tumorais. No entanto esta seleção não diferencia células neoplásicas das células com intensa atividade medular⁸⁰.

Devido ao seu osteotropismo, o conjunto ¹⁵³Sm-EDTMP é utilizado atualmente como radiofármaco no tratamento paliativo de metástases multifocais ósseas em humanos diagnosticados com carcinomas mamários e da próstata. A investigação em Medicina Veterinária levou a resultados interessantes do uso deste radiofármaco como atenuador da dor em pacientes caninos com osteossarcoma apendicular e axial¹⁶⁰. Os pacientes receberam, com este tratamento, o equivalente a 20 Gy na zona da neoplasia, embora a sua distribuição não seja homogênea. Após a administração intravenosa de ¹⁵³Sm-EDTMP, 63% a 83% dos cães com osteossarcoma demonstraram alívio da dor associada ao desenvolvimento tumoral, pela melhoria dos níveis de atividade e pela diminuição da claudicação. No entanto, o controlo da dor não é mantido a longo prazo.

Alguns dos pacientes (inferior a 5%) atingiram a remissão total das lesões neoplásicas o que se traduziu num controlo de dor prolongado e aumento dos tempos de sobrevivência. Os efeitos secundários descritos incluem trombocitopenia e leucopénia, devido à ação deste radiofármaco sobre as células pluripotentes da medula óssea⁷⁸.

Os aminobifosfonatos são análogos sintéticos dos pirofosfatos inorgânicos que têm ganho aceitação em medicina humana na terapia de afeções ósseas não neoplásicas, como a osteoporose e a Doença de Paget's. Estes agentes são considerados a primeira linha no tratamento da osteólise associada a processos malignos, incluindo a hipercalcemia paraneoplásica, mielomas múltiplos e metástases de afeções ósseas, em humanos. Os resultados são conseguidos pela inibição da reabsorção óssea sem interferir com os processos de mineralização. Os aminobifosfonatos induzem a apoptose dos osteoclastos, o que produz um efeito de proteção nas células ósseas, resultando na atenuação da reabsorção óssea patológica⁷⁸. Os aminobifosfonatos disponíveis comercialmente são o pamidronato e o zoledronato, para administração intravenosa. Estudos⁹⁹ recentes em Medicina Veterinária apontam para o uso do pamidronato (1mg/kg diluído com cloreto de sódio a 0,9% num volume

total de 250mL, durante 2 horas, a cada 28 dias) em pacientes com osteossarcoma, como único agente, no alívio da dor. Verificou-se, igualmente, diminuição da densidade tumoral e alterações da concentração urinária de N-telopéptido^{78,99}.

8. Terapia Sistêmica Adjuvante para Osteossarcoma Canino

8.1 Quimioterapia

Para que o controle do osteossarcoma canino seja o mais eficiente possível é necessária uma abordagem terapêutica multimodal que se dirija tanto ao tumor primário como às metástases que se desenvolvem. As técnicas cirúrgicas (amputação e cirurgia de preservação de membro) e não cirúrgicas, têm provado ser eficazes no controle local do tumor, no entanto, a capacidade de controlar a progressão das metástases continua a ser um desafio para os profissionais da área, o que se reflete nas taxas de sobrevivência. É urgente que o manejo médico adjuvante seja aperfeiçoado para que o tratamento das metástases seja mais eficiente⁷⁸.

A quimioterapia sistêmica é a base do manejo das metástases de osteossarcoma e é sobre ela que recaem as investigações. A necessidade de descobrir novos agentes quimioterápicos ou modificar as doses dos já existentes, de modo a obter-se melhores resultados, impõe mudanças na estratégia terapêutica desta neoplasia. O futuro do tratamento do osteossarcoma poderá passar pela combinação de agentes citotóxicos com moléculas que sinalizem as células neoplásicas (alvo) ou ainda o uso de agentes imunomoduladores.

O objetivo da quimioterapia é prolongar o tempo de sobrevivência dos pacientes oncológicos, promovendo a sua qualidade de vida durante e após o tratamento e eliminar as células neoplásicas. Devidos aos riscos destes tratamentos, os pacientes devem ser selecionados de forma rigorosa. A quimioterapia tem uma janela terapêutica estreita uma vez que a sua ação não é exclusivamente dirigida às células neoplásicas, mas também aos tecidos normais. Os procedimentos devem ser cautelosos e efetuados em segurança, de modo a assegurar a proteção do paciente e do profissional que realiza a sua administração¹⁵².

Têm sido descritos alguns protocolos de quimioterapia como tratamento adjuvante do osteossarcoma, no entanto, não há consenso acerca da melhor escolha^{161,162}. A cisplatina, a carboplatina e a doxorubicina são os fármacos mais estudados para esta neoplasia, tanto em monoterapia, como combinados.

Os protocolos mais utilizados no tratamento do osteossarcoma canino estão sistematizados na Tabela 39, assim como as doses e vias de administração.

8.1.1 Cisplatina em monoterapia

A cisplatina tem demonstrado melhorar os tempos de sobrevivência de canídeos com osteossarcoma, após cirurgia de amputação⁷⁸. Alguns autores indicam uma esperança média de vida significativamente prolongada nos pacientes tratados com cisplatina após cirurgia, comparativamente com apenas cirurgia. As investigações efetuadas até agora revelam que a cisplatina é eficaz⁹¹.

Embora a cisplatina seja bem tolerada, é altamente emética, pelo que é recomendado um tratamento profilático com anti-eméticos como o maropitant. O efeito secundário mais preocupante é a nefrotoxicidade. A função renal deve ser avaliada em todos os pacientes e é essencial a aplicação dos protocolos de diurese em conjunto com o tratamento com a cisplatina. Os protocolos mais utilizados envolvem quatro horas de pré-tratamento com solução de cloreto de sódio a 0,9% (NaCl 0,9%) a uma taxa de 18,3 mL/kg/h, seguidos de 20 minutos de infusão de cisplatina diluída no mesmo volume de fluidos do protocolo de diurese e à mesma taxa. Posteriormente à infusão de cisplatina, os pacientes recebem, durante duas horas, fluidoterapia com NaCl a 0,9% numa taxa de 18,3 mL/kg/h¹⁵³.

8.1.2 Carboplatina em monoterapia

A carboplatina é um composto de platina de segunda geração que é menos nefrotóxico que a cisplatina e apresenta a mesma atividade anti-tumoral. No entanto, devido à sua excreção ser quase exclusivamente, renal, as doses devem ser adaptadas aos pacientes com insuficiência renal concomitante, de modo a evitar a acumulação do fármaco. Dada a sua facilidade de administração, a carboplatina superou o uso de cisplatina no pós cirúrgico.⁷⁸ Este quimiofármaco é bem tolerado e está associado a neutropenia e trombocitopenia devido ao seu efeito mielossupressor¹⁵³.

A dose recomendada para administração em canídeos é de 300mg/m² de superfície corporal. Este composto, ao contrário da cisplatina, pode ser administrado sem a necessidade de fluidoterapia¹⁵³. A carboplatina tem sido uma escolha mais frequente na última década, comparativamente à cisplatina devido ao seu baixo custo e ao facto, desta última, estar associada a toxicidade renal e gastrointestinal¹⁶³.

8.1.3 Lobaplatina em monoterapia

A lobaplatina é um composto platinado de terceira geração que tem sido investigado como terapia adjuvante ao tratamento de osteossarcoma canino. Os dados demonstram que é uma substância bem tolerada e com menor efeito emético, mas podendo ocorrer vômito e depressão após a sua administração. A toxicidade hematológica deste agente manifesta-se por neutropenia e trombocitopenia reversível e transitória. Os estudos⁹¹ efetuados revelaram que o tempo de sobrevivência é comparado ao conseguido com a cisplatina e a carboplatina. Os resultados

obtidos com o tratamento com lobaplatina após cirurgia, sugerem que este agente prolonga o tempo de remissão da neoplasia e melhora os tempos de sobrevivência, quando comparados com tratamento apenas com cirurgia^{78,91,153}.

8.1.4 Doxorrubicina em monoterapia

A doxorrubicina é considerada eficaz no controlo do desenvolvimento de micrometástases nos canídeos com osteossarcoma. A dose de administração é de 30mg/m² a cada duas semanas, durante cinco tratamentos. Os tempos de sobrevivência de um e de dois anos ocorreram, respetivamente, em 50,5% e 9,7% dos pacientes⁷⁸.

A eficácia da doxorrubicina no tratamento do osteossarcoma canino é equiparado ao da cisplatina ou da carboplatina⁹¹.

O fígado intervém no metabolismo e na excreção deste fármaco, pelo que o seu uso em animais com afeções hepáticas deve ser ponderado. Os efeitos adversos identificados são mielossupressão com neutropenia, vômitos, anorexia e diarreia. Uma das precauções a ter na administração deste fármaco é a verificação da estabilidade da via endovenosa, uma vez que o extravasamento para os tecidos pode provocar ulceração e necrose tecidual grave. A doxorrubicina pode provocar choque anafilático e também toxicidade cardíaca¹⁵⁴.

8.1.5 Quimioterapia conjugada

Uma questão que permanece por esclarecer, por não haver consenso nos dados apresentados, relaciona-se com a eficácia da quimioterapia conjugada face à quimioterapia de um único agente. As opiniões dividem-se e para alguns autores existe uma maior eficácia da quimioterapia combinada face à quimioterapia de um único agente, e os efeitos adversos dos fármacos podem ser reduzidos ao serem combinados, o que se traduz a longo prazo, no aumento da qualidade de vida dos pacientes⁹¹. Há ainda autores que defendem que a quimioterapia combinada é mais eficaz que a quimioterapia de um único fármaco devido à maximização de eliminação das células tumorais e consequente decréscimo de populações de células resistentes¹⁶³. No entanto, os estudos¹⁶⁴ mais recentes mostraram que a elevada toxicidade dos protocolos com agentes combinados se reflete em tempos de sobrevida livre de doença menores, sobretudo devido ao efeito cumulativo causado na quimioterapia combinada, resultando em toxicidades mais severas do que as descritas em cada fármaco de forma individual¹⁶⁴.

Foram comparados os tempos de sobrevida livre de doença em cães com osteossarcoma sujeitos a cirurgia seguida de quimioterapia com protocolos de doxorrubicina e carboplatina em monoterapia e combinados. Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam seis doses de carboplatina registaram maiores tempos de sobrevida livre de doença (425 dias) do

que aqueles a quem foi administrado carboplatina em combinação com doxorubicina (135 dias)¹⁶³.

Fármaco	Regime terapêutico	Tempo de remissão da neoplasia (dias)	Tempo de sobrevivência (dias)	Comentários
Cisplatina (monoterapia)	70mg/m ² , cada 21 dias	177-226	262–282 (1 ano de sobreviv. 38%–43%; 2 anos de sobreviv. 16%–18%)	Sem diferenças significativas no tempo de sobrevivência na administração pré e pós cirúrgica.
Cisplatina (monoterapia)	60mg/m ² , cada 21 dias	Sem dados	325 (1 ano de sobreviv. 45.5%; 2 anos de sobreviv. 20,9%)	Aumento das falhas de tratamento devido a metástases ósseas
Carboplatina (monoterapia)	300mg/m ² a cada 21 dias; 4 ciclos	257	321 (1 ano de sobreviv. 34,5%)	Bem tolerado e baixa toxicidade de toxicidade hematológica
Carboplatina (monoterapia)	300mg/m ² a cada 21 dias; 4-6 ciclos	137	227 (1 ano de sobreviv. 36%; 2 anos de sobreviv. 22%)	Bem tolerado
Lobaplatina (monoterapia)	35mg/m ² a cada 21 dias; 4 ciclos	1 ano de remissão em 21,8% dos pacientes	1 ano de sobrevivência 31,8%	Sem necessidade de diurese
Doxorrubicina (monoterapia)	30mg/m ² a cada 2 semanas; 5 ciclos	Sem dados	366 (1 ano de sobreviv. 50,5%; 2 anos de sobreviv. 9,7%)	A percentagem de necrose tumoral demonstrou estar associada ao prognóstico
Doxorrubicina/ Cisplatina (conjugação)	Doxorrubicina 12,5-25mg/m ² 2d depois cisplatina 60mg/m ² ; 3 ciclos	Sem dados	345 (1 ano de sobreviv. 48%; 2 anos de sobreviv. 28%)	Toxicidade não tolerada com dose de doxorubicina 25mg/m ²
Doxorrubicina/ Cisplatina (conjugação)	Cisplatina 50mg/m ² dia 1; Doxorubicina 15mg/m ² dia 2; 4 ciclos	240	300	Maior tolerância do que o anterior
Doxorrubicina/ Carboplatina (conjugação)	Carboplatina 175mg/m ² dia 1; Doxorubicina 15mg/m ² dia 2 a cada 21 dias; 4 ciclos	195	235	Doses bem toleradas na maioria dos casos
Doxorrubicina/ Cisplatina (combinação alternada)	Doxorrubicina 30mg/m ² ; Cisplatina 60mg/m ² , 21 dias depois a cada 3 semanas; 2 ciclos	Sem dados	300	Bem tolerado

Doxorrubicina/ Carboplatina (combinação alternada)	Carboplatina 300mg/m ² , dia 1; Doxorrubicina 30mg/m ² , dia 21. Alterna a cada 21 dias; 3 ciclos (6 tratamentos)	227	320 (1 ano de sobrev. 48%; 2 anos de sobrev. 18%)	Inclui cirurgia prévia
Carboplatina/ Gemcitabina (conjugação)	Carboplatina 300mg/m ² ; Gemcitabina 2mg/kg, infusão de 20min, 4h após carboplatina, a cada 21 dias; 4 ciclos	203	279 (1 ano de sobrev. 29,5%; 2 anos de sobrev. 11,3%)	Bem tolerado

Tabela 39 – Síntese dos protocolos de quimioterapia (adaptado de Withrow & MacEwen's, 2012)

8.1.6 Satraplatina

A satraplatina é o primeiro composto platinado de administração oral. Todos os outros compostos platinados são dados por via intravenosa e, as características lipofílicas e estáveis da satraplatina permitem a sua biodisponibilidade oral. Quando comparada com outros platinados é menos neuro e nefrotóxica. Esta molécula, desenvolvida nos anos 90 combate as falhas terapêuticas devido à resistência à quimioterapia demonstradas, por exemplo, à cisplatina.

O tratamento para tumores em canídeos é de 35mg/m²/dia, durante 5 dias consecutivos, cada três a quatro semanas, num total de 4 tratamentos. Os pacientes com osteossarcoma tratados com este protocolo adjuvante apresentaram tempo médio de sobrevivência de 577 dias, resultado superior do que para qualquer outro composto platinado utilizado (cisplatina ou carboplatina em monoterapia ou conjugadas com doxorrubicina).

A quimioterapia oral oferece diversas vantagens no tratamento: com satraplatina não é necessária fluidoterapia, o que reduz os custos e o tempo do tratamento, assim como o *stress* do animal¹⁵⁵

8.2 Terapêutica Imunomoduladora

A terapêutica imunomoduladora com mais expressão no osteossarcoma canino utiliza lipossomas com muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (L-MTP-PE). Este composto é um derivado sintético do muramil dipéptido (MDP), componente natural da parede celular de *Mycobacterium sp.*, que estimula o sistema imunitário. Esta molécula promove a ativação de macrófagos alveolares e monócitos potenciando a atividade citotóxica contra células de osteossarcomas *in vitro*.

Num estudo¹⁶⁵ clínico com 27 canídeos, o composto L-MTP-PE foi administrado por via intravenosa, após amputação¹⁶⁵. O tratamento preconizou-se duas vezes por semana, durante oito semanas. O tempo médio de sobrevivência foi de 222 dias, o que conclui que o L-MTP-PE

induz benefícios imunobiológicos capazes de travar a progressão de micrometástases pulmonares. A imunoterapia conjugada com cisplatina não mostrou ser vantajosa em termos de sobrevivência⁷⁸.

8.3 Terapêuticas moleculares

A patogênese molecular do osteossarcoma permanece por esclarecer, no entanto, existem evidências que suportam o papel de diversas células na promoção do crescimento e da sobrevivência das células malignas. As terapias moleculares com capacidade de atrasar ou inibir o desenvolvimento de metástases pulmonares mudarão, de forma dramática, os resultados terapêuticos. Neste sentido, têm sido desenvolvidos novos agentes de forma a selecionar e inibir mecanismos essenciais ao sucesso da invasão e da metastização das células tumorais. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são enzimas proteolíticas envolvidas na invasão local do tumor e na progressão das metástases. Uma estratégia terapêutica passa pela inibição desta enzima, de modo a potenciar o período de remissão tumoral, após a cirurgia de ressecção da neoplasia e da quimioterapia sistêmica.

Está estabelecida a relação entre a presença de hormona do crescimento (GH) e a produção do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (*Insulin-like growth factor 1* - IGF-1), associada ao crescimento e invasão das células dos osteossarcomas. Dado o papel central da GH e da IGF-1 na homeostase e crescimento do esqueleto, tanto humano como animal, acredita-se que esta hormona está envolvida na patogênese do osteossarcoma. Como tal, procedeu-se a uma investigação¹⁶⁶ para apurar as consequências biológicas da atenuação desta hormona. A supressão foi conseguida utilizando um análogo da somatostatina (OncoLAR), em associação com um protocolo de carboplatina em canídeos com osteossarcoma. Embora se tenha verificado uma supressão de 43% dos níveis séricos de IGF-1, não foi registado qualquer melhoria no tempo de sobrevivência destes animais, possivelmente porque o efeito de supressão induzido neste protocolo, não foi suficientemente extenso e duradouro⁷⁸.

9. Terapêutica direcionada a metástases de grande dimensão

As metástases que atingem grandes dimensões são candidatas a terapia direcionada, nomeadamente, excisão cirúrgica. A eliminação de metástases pulmonares contribui para a sobrevivência dos pacientes e é conseguida através da ressecção local de nódulos subpleurais ou excisão parcial ou total de lobos pulmonares. Nem todos os pacientes reúnem as condições necessárias para estas intervenções, portanto, a sua seleção deve ser rigorosa e obedecer a determinados critérios, de modo a não colocar a sua vida em risco. São candidatos os canídeos com osteossarcoma primário que se encontrem em remissão completa e prolongada (superior a 300 dias), tenham duas ou três lesões pulmonares bem delimitadas, manutenção do tamanho e do número de lesões, por um período não inferior a quatro semanas e ausência de doença concomitante^{95,109}.

O desenvolvimento da tecnologia de aerossóis é uma área em desenvolvimento na terapêutica de metástases pulmonares. Num estudo¹⁶⁷ onde participaram seis cães com metástases pulmonares de osteossarcoma, utilizou-se doxorrubicina e paclitaxel, em monoterapia ou em conjunto, a cada 14 dias, num total de seis ciclos¹⁶⁷. Um dos intervenientes atingiu remissão completa, que durou mais de 325 dias. Algumas lesões derivadas da toxicidade decorreram desta terapêutica: pneumonite, fibrose intersticial multifocal, histiocitose alveolar e proliferação pneumocística. O uso de gemcitabina aerossolizada também foi testado e demonstrou ser bem tolerado e menos tóxico que os anteriores.

10. Maneio da dor

10.1 Terapêutica farmacológica paliativa

Um dos sinais clínicos associados ao osteossarcoma é a dor. A analgesia é importante para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, embora seja um recurso não utilizável a longo prazo. A analgesia pode ser obtida com a administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como carprofeno, piroxicam ou meloxicam, analgésicos opióides e agonistas parciais (Tabela 40). Os pacientes devem ser avaliados e monitorizados para que os efeitos secundários não prejudiquem o seu estado geral e a terapêutica seja adaptada a cada caso¹⁰⁹.

Fármaco	Dosagem	Comentários/Efeitos adversos
AINES		
Carprofeno	2,2mg/kg q 12h PO	Insuficiência renal, hepática, úlceras gástricas, letargia
Cetoprofeno	0,5 - 1 mg/kg dia PO	Úlceras gástricas, insuficiência renal, agregação plaquetária
Deracoxib	1 - 2mg/kg dia PO	Úlceras gástricas, insuficiência renal
Meloxicam	0,05 – 0,1mg/kg dia PO	Úlceras gástricas, insuficiência renal
Piroxicam	0,3mg/kg q 48h PO	Úlceras gástricas, insuficiência renal
Agonista parcial		
Butorfanol	0,55mg/kg q 1 – 2h PO	Duração curta, induz analgesia, sedação e depressão respiratória
Analgésicos opióides		
Morfina	0,5 – 1mg/kg q8 – 12h PO	Sedação, euforia, bradicardia, vômito, retenção urinária, obstipação
Fentanil	50 µg/h q 72h(10-20kg) 75 µg/h q 72h(20-30kg) 100 µg/h q 72h(>30kg)	Concentração sérica variável em função do local de aplicação do patch

Tabela 40 – Principais fármacos no maneio da dor, em pacientes com osteossarcoma (adaptado de Liptak *et al.*,2004)

10.2 Quimioterapia metronômica

A quimioterapia metronômica consiste na administração prolongada de fármacos citotóxicos em doses baixas, resultando em supressão de mecanismos de angiogênese. Os objetivos desta abordagem terapêutica são a minimização do crescimento do tumor primário e das metástases e a prevenção de novas lesões metastáticas. Os fármacos que apresentam estas características são a ciclofosfamida, o mitoxantrano, AINES, tamoxifeno, doxiciclina, bifosfonatos e paclitaxel. Foram estabelecidos dois protocolos para o tratamento de osteossarcoma canino (Tabela 41)¹⁰⁹.

Uma das vantagens desta abordagem é a ausência de efeitos adversos, normalmente, associados a cada um dos fármacos, pelo recurso a doses baixas. A eficácia desta terapêutica ainda não está totalmente estabelecida, sendo necessários mais estudos que amplifiquem e melhorem o uso destes fármacos¹⁰⁹.

Fármaco	Dosagem	Comentários/efeitos adversos
Protocolo A		
Doxiciclina	5mg/kg dia	Antagonista de metalloproteinases associadas a mecanismos de metastização; Ação anti-angiogénica
Piroxam	0,3 mg/kg q 48h	Antagonista de prostaglandinas com importância no crescimento e metastização neoplásica; Ação anti-angiogénica
Ciclofosfamida	25mg/kg q 48h	Anti-angiogénico e possivelmente citotóxico
Protocolo B		
Doxiciclina	5mg/kg dia	
Piroxam	0,3 mg/kg q 48h	
Tamoxifeno	40mg/m ² q 12h, 7 dias Posteriormente 10mg/m ² q 12h	Anti-angiogénico; E inibidor da actividade do factor de crescimento do endotélio vascular

Tabela 41-Protocolos de terapia metronômica no osteossarcoma (adaptado de Liptak *et al.*,2004)

11. Fatores de prognóstico

O prognóstico de osteossarcoma canino depende de uma série de fatores, nomeadamente, idade, peso corporal, raça, localização do tumor, concentração sérica da fosfatase alcalina, presença de metástases no momento do diagnóstico, excisão cirúrgica com margens adequadas, volume, diâmetro e subtipo tumoral, vascularização da neoplasia e necrose tumoral após tratamento com quimioterapia. As metástases pulmonares são o problema mais difícil de contornar no osteossarcoma canino e ainda não é possível prever o potencial metastático do osteossarcoma em cada indivíduo¹⁰⁰.

Se nenhuma terapêutica for instituída, o prognóstico em canídeos com osteossarcoma é reservado a fatal. Apenas uma pequena percentagem (5%) de animais sobrevive até um ano após o diagnóstico deste tumor¹¹².

Em termos de localização, apurou-se que o osteossarcoma apendicular, por ser bastante agressivo, tem pior prognóstico que o osteossarcoma axial⁹¹. Os tempos médios de sobrevivência de canídeos com osteossarcoma apendicular, sem tratamento ou submetidos a amputação, é de 14-19 semanas e de 22 semanas para os casos de osteossarcoma axial⁷⁹. Os osteossarcomas sediados na zona da cabeça (mandíbula, maxilar e crânio) são localmente agressivos mas a taxa de metastização é francamente inferior (37%) à do osteossarcoma apendicular⁷⁸. Dos osteossarcomas axiais, o de mandíbula, é o que apresenta melhor prognóstico⁷⁹.

Num estudo¹⁶⁸ com 162 canídeos com osteossarcoma apendicular, tratados apenas com cirurgia de amputação, verificou-se que os mais novos (idade inferior a cinco anos) tinham taxas de sobrevida inferiores aos mais idosos¹⁶⁸. Um prognóstico pouco favorável pode ser antecipado em tumores de estadio e índices de mitose elevados. Os osteossarcomas de estadio III têm um prognóstico muito mau. Num estudo¹⁰¹ com 90 pacientes com diagnóstico de neoplasia de estadios III, o tempo médio de sobrevida foi de 76 dias¹⁰¹. A localização das metástases também é um importante fator de prognóstico. Os pacientes com metástases ósseas (132 dias) têm tempos médios de sobrevivência superiores aos que apresentam metástases pulmonares (59 dias). A infiltração linfática do osteossarcoma contribui para um prognóstico reservado⁷⁸.

As concentrações séricas de fosfatase alcalina (ALP), em geral, e de fosfatase alcalina óssea (BALP), em particular, são um fator de prognóstico bastante útil. Pacientes que apresentam aumento desta enzima (valor superior a 110 U/L para ALP ou 23 U/L, para BALP) antes da cirurgia de excisão do osteossarcoma, estão associados a tempos de sobrevida menores, quando comparados com canídeos sem esta alteração^{102,129}. Endicott (2003) sugere que a manutenção de níveis sérios elevados de ALP, após 40 dias da terapêutica cirúrgica, está associado a mau prognóstico¹³².

A vascularização da neoplasia é um fator de prognóstico importante. Os tumores mais agressivos estão associados a metastização precoce, e têm maiores densidades vasculares do que aqueles que não exibem comportamento metastático exuberante⁷⁶.

A importância das margens cirúrgicas amplas reflete-se como fator de prognóstico. As excisões cirúrgicas incompletas agravam em 7,7 vezes a probabilidade de se desenvolverem metástases pulmonares, e 4,2 vezes maior probabilidade do paciente morrer devido à neoplasia¹¹³.

A expressão de algumas proteínas moleculares tem influência no tempo de remissão da neoplasia, assim como no tempo de sobrevivência. A ezrin é uma proteína celular envolvida na remodelação do citoesqueleto e, portanto, necessária para o desenvolvimento de metástases de osteossarcoma. A sua presença foi associada a uma diminuição (116 dias) do tempo de remissão da neoplasia, quando comparada com tumores que não a expressaram (188 dias). A survivina é uma proteína pequena que inibe a apoptose, através da sua intervenção na divisão celular. Devida a estas propriedades, a sua sobre expressão é benéfica para as células tumorais e, consequentemente, associada a mau prognóstico.

O fator de crescimento do endotélio vascular (vascular endothelial growth factor – VEGF) e a atividade enzimática da ciclooxigenase-2 (COX-2) servem como reguladores da angiogénese e, as suas expressões, de forma individual, estão associadas a maus prognósticos, em diversos tumores. A angiogénese é um dos passos fundamentais para o crescimento de tumores e de metástases⁷⁸.

12. Caso clínico

- **Identificação do paciente**

Espécie: Canina

Raça: Jack Russell Terrier

Nome: Fred

Idade: 10 anos

Sexo: Macho

Castrado: Não

Peso: 9,2 kg

- **História clínica**

O Fred foi referenciado pelo seu Médico Veterinário para uma consulta com o Dr. Julius Liptak, no Alta Vista Animal Hospital devido ao desenvolvimento de uma massa no lado esquerdo do tórax.

A primeira consulta data de 3 de fevereiro de 2017.

O proprietário havia notado uma massa duas semanas antes da consulta no tórax esquerdo. O paciente mostrou dor à palpação e relutância à palpação de toda a zona torácica esquerda. Não apresentava história de afeções anteriores nem recentes episódios de vômitos, diarreia, tosse ou espirros. O apetite, a ingestão de água, as fezes e a urina estavam normais. O paciente tinha viajado recentemente da Rússia. Em setembro de 2016 foi mordido por outro cão e tratado com anti-inflamatórios e antibióticos para o controlo de pequenas feridas. O dono relatou claudicação intermitente do membro torácico esquerdo.

O exame físico não apresentava alterações.

Testes de diagnóstico e resultados

- Hemograma: sem alterações;
- Análises bioquímicas: ligeira elevação da ALP. Os restantes valores dentro dos limites normais;
- Urinálise: sem alterações;
- PAAF e citologia da massa: o seu resultado foi inconclusivo devido à contaminação por hemácias.

Avaliação e plano terapêutico

Com base na história pregressa e no exame físico foi identificada uma massa firme, larga, aderente e de consistência óssea localizada no tórax esquerdo e suspeita de estar associada às

costelas. Os diagnósticos diferenciais discutidos foram trauma (fratura de costela, hematoma profundo), tumor primário de costelas (condrossarcoma, osteossarcoma, hemangiossarcoma, fibrossarcoma), tumor primário de tecido mole intra-torácico, metástase ou infecção (fungos, abscesso, granuloma).

Foi recomendada a realização de três radiografias (ventro-dorsal, latero-lateral esquerda e direita) e com base nos resultados, caso se justificasse, realizar uma TC.

No dia 16 de fevereiro de 2017, o paciente Fred foi levado ao hospital veterinário para a realização de biópsia à massa torácica. Desde a primeira consulta até então não foram registadas alterações do estado clínico do Fred, com exceção do aumento da frequência da claudicação. Os proprietários decidiram avançar para a realização da TC.

O Fred foi anestesiado para a realização da biópsia e posteriormente seguiu para a TC.

Foi estabelecido um acesso venoso e o paciente recebeu fluidos durante os procedimentos. Para a sedação utilizou-se trazodona de 25mg por via oral, dexmedetomidina 5µg/kg IV e hidromorfina 0,05 mg/kg IV. A zona a biopsar foi instilada com lidocaína. Durante estes processos o paciente foi rigorosamente monitorizado.

A TC (Figuras 16 a 18) foi realizada com contraste, no tórax e no abdómen. A biópsia foi enviada para histopatologia e pedido cultura para fungos e bactérias aeróbias e anaeróbias.

Após estes procedimentos o paciente teve alta e foi prescrito tramadol (50mg a cada 8-12h).

Conclusões da TC:

- Massa aderente às costelas 8-10 do lado esquerdo, bastante sugestivo de neoplasia tal como fibrossarcoma ou sarcoma de tecido mole. Deve ser igualmente considerado condrossarcoma, osteossarcoma;
- Múltiplos nódulos pulmonares compatíveis com metástases pulmonares;
- Efusão pleural bilateral;
- Corpo estranho no antro pilórico.

A cirurgia de recessão da parede torácica e sua posterior reconstrução e gastrotomia foi planeada e realizada no dia 22 de fevereiro de 2017.

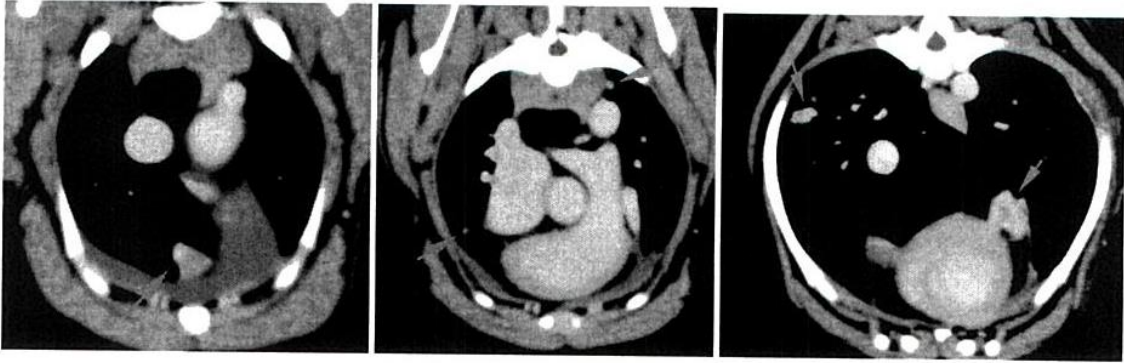


Figura 17 – TAC: Nódulos de diferentes tamanhos distribuídos pelo parênquima pulmonar (imagem retirada do relatório da TAC e gentilmente cedida pelo Dr. Julius Liptak)

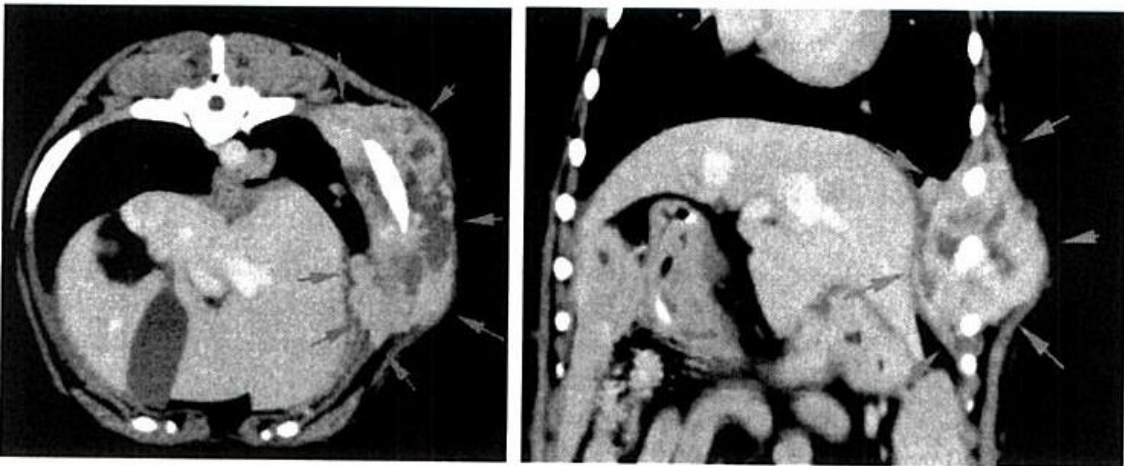


Figura 16 – TC evidenciando uma massa larga que envolve a 8ª, 9ª e 10ª costelas. A massa encontra-se adjacente ao fígado. (imagem retirada do relatório da TC e gentilmente cedida pelo Dr. Julius Liptak)

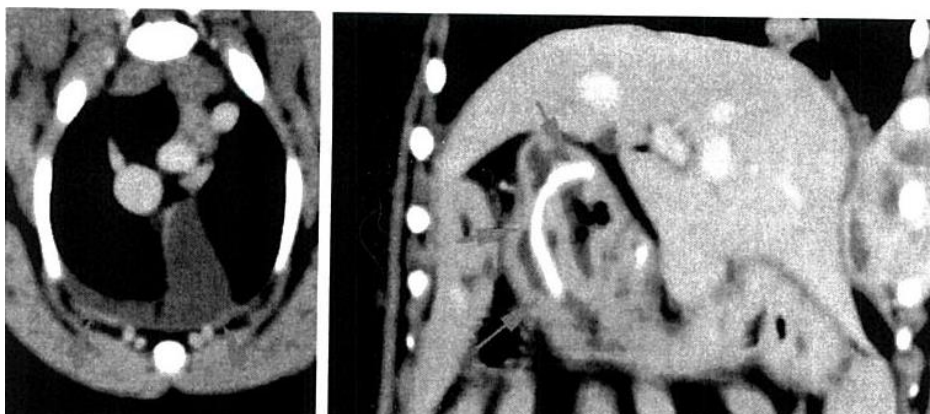


Figura 18 – TC: acumulação de fluido pleural na porção cranial do tórax (imagem da esquerda). Na imagem da direita a mineralização corresponde a um corpo estranho no antro pilórico. (imagem retirada do relatório da TC e gentilmente cedida pelo Dr. Julius Liptak)

Cirurgia

O Fred foi anestesiado, posicionado em decúbito lateral e preparado para a cirurgia (tricotomia e assépsia rigorosa). A incisão de forma elíptica sobre a zona da 9ª costela deu início à cirurgia. As margens ventral, caudal e dorsal do músculo *latissimus dorsi* foram dissecadas com a LigaSure™ (Medtronic, Dublin, Irlanda) e um *flap* deste músculo foi preservado para a reconstrução da parede torácica. Foi realizada uma toracotomia caudal à 11ª costela de modo a fornecer margens caudais saudáveis. A extensão do tumor foi visualizada após a retração das costelas craniais e verificou-se a sua proximidade com a articulação costovertebral. Os músculos que envolviam a 9ª, 10ª e 11ª costelas foram excisados com a LigaSure™, assim como o diafragma cranial às costelas (o diafragma não estava envolvido). A 7ª e a 8ª costelas foram sectionadas junto à articulação esternocostal. Realizou-se uma toracotomia intercostal cranial à 7ª costela de modo a promover margens craniais normais. O segmento da parede torácica foi movido dorsalmente de modo a aceder à zona dorsal das costelas 7-11. Os vasos intercostais foram isolados e cauterizados. As costelas 7-11 foram recetadas junto à articulação costovertebral e a 10ª e a 11ª desarticuladas. A suspeita de metástases pulmonares foi confirmada por palpação.

O estômago foi isolado com compressas húmidas de laparotomia e com o auxílio dos dedos da assistente. A gastrotomia foi executada e o corpo estranho (bola de borracha) foi removida. O estômago foi encerrado com um fio de sutura 3-0 absorvível (Polidioxanona) com um padrão simples contínuo e a camada muscular com um padrão Cushing. As luvas e o material de cirurgia foram trocados.

Foi criado um enxerto de omento proveniente da grande curvatura do estômago e passado através do diafragma para a cavidade torácica (Figura 19). O diafragma foi suturado ao aspeto caudal do defeito da parede torácica e à 12ª costela com uma sutura contínua simples (fio 3-0 absorvível). Foi colocado um dreno no hemi-tórax esquerdo. O omento foi suturado ao defeito torácico com uma sutura simples interrompida.



Figura 19 – Omento colocado sobre a zona torácica (imagem cedida, gentilmente, pelo Dr. Julius Liptak)



Figura 20 – Dupla camada de malha Marlex® (imagem cedida, gentilmente, pelo Dr. Julius Liptak)

O defeito criado na parede torácica foi reconstituído com uma dupla camada de malha Marlex® (Chevron Phillips Chemical Company, Woodlands, USA) (polipropileno) (Figura 20) e suturada aos seus limites com uma sutura de padrão simples contínuo e um fio 3-0 absorvível. Por fim, o *flap do latissimus dorsi* foi suturado também aos limites do defeito da parede torácica, superficial à malha de polipropileno, com uma sutura de padrão simples contínuo e um fio 3-0 absorvível. Foi colocado um catéter no espaço subcutâneo para administração de analgésicos. O dreno e o catéter foram fixados com nylon 3-0. O segmento removido foi enviado para histopatologia.

O paciente foi transferido para a unidade de cuidados intensivos, onde se manteve durante 48h e posteriormente foi encaminhado para o hospital veterinário que o acompanha rotineiramente.

No dia da cirurgia foram recebidos os resultados da biópsia realizada no dia 16 de fevereiro de 2017. A massa foi identificada como osteossarcoma de elevado grau, com invasão linfática. O tumor era composto por conjuntos de células com citoplasma eosinofílico, de núcleos ovais com um ou dois nucléolos. Apresentavam um elevado rácio núcleo/citoplasma exibindo anisocariose. Em algumas áreas a densidade de células era elevada com pouca evidência de matriz celular, enquanto que noutras era evidente a existência de células tumorais osteoides eosinofílicas com formas atípicas. Na área de mais densidade foram observadas 29 figuras mitóticas com uma ampliação de 400x. O paciente, no hospital veterinário habitual, continuou a ser monitorizado e foi encaminhado para o departamento de oncologia para realização de quimioterapia.

13. Discussão do caso clínico

A abordagem diagnóstica do paciente foi praticamente imediata. Desde a consulta inicial até ao dia da cirurgia decorreram 19 dias. O diagnóstico definitivo esteve entre os diagnósticos diferenciais desde o primeiro exame físico, que incluiu trauma (fratura de costela, hematoma profundo), tumor primário de costelas (condrossarcoma, osteossarcoma, hemangiossarcoma, fibrossarcoma), tumor primário de tecido mole intra-torácico, metástase e infeção (micose, abscesso, granuloma)⁷⁸.

De acordo com a literatura veterinária, a história clínica, a idade do paciente, a localização e consistência da massa identificada é sugestiva de uma alteração de origem tumoral⁹⁵. O paciente mostrava dor à manipulação da zona afetada, o que lhe provocava episódios de claudicação intermitente do membro torácico ipsilateral.

O exame físico foi complementado com hemograma, bioquímicas séricas e urianálise, de modo a averiguar o estado geral de saúde do paciente e a sua capacidade para ser submetido a cirurgia ou a realizar tratamentos de quimioterapia¹⁰⁹. A elevação dos valores séricos da fosfatase alcalina é um achado comum nos pacientes com osteossarcoma¹¹⁸ que foi verificada neste caso.

Normalmente, o osteossarcoma desenvolve-se em pacientes de meia idade, estando descrito uma média de 7 anos de idade para o osteossarcoma apendicular e 5 anos para o osteossarcoma axial. Nos adultos jovens, com idades entre os 4,5 e 5,4 anos, o osteossarcoma primário nas costelas é o mais comum, embora a sua incidência seja menor que o osteossarcoma apendicular⁷⁸.

Na primeira abordagem ao diagnóstico, foi realizada uma PAAF para identificação das células por citologia. Por ser uma técnica pouco invasiva, esta é, muitas vezes, a primeira escolha do médico veterinário para o diagnóstico de massas cutâneas e ósseas. As limitações desta técnica, nomeadamente a contaminação da amostra por células sanguíneas¹¹⁶ tornaram, neste caso, a amostra inconclusiva. A biópsia, considerada o *gold standard* no diagnóstico de osteossarcoma,⁷⁸ foi a ferramenta que permitiu concluir qual a origem da massa identificada no paciente. A radiologia é um dos métodos de diagnóstico mais comuns, tanto para a avaliação do tumor primário como para a pesquisa de metástases pulmonares, sendo a TC um método bastante preciso na determinação do envolvimento e da extensão do tumor¹¹⁴. Os proprietários decidiram avançar para a TC e, portanto, não se obtiveram imagens radiográficas. No caso do Fred, permitiu também a identificação de um corpo estranho na zona do antro pilórico.

O osteossarcoma é uma neoplasia que apresenta uma elevada taxa de metastização, sendo o pulmão o sítio mais comum¹⁰⁰. Na TC, as metástases pulmonares eram evidentes e puderam, inclusive, ser palpadas durante a cirurgia. O osteossarcoma de costelas apresenta, normalmente, elevados índices mitóticos, classificação e grau¹⁰⁰. O osteossarcoma do Fred foi classificado como sendo de elevado grau.

O osteossarcoma é o tumor primário mais comum da parede torácica, a par com o condrossarcoma. As costelas devem ser removidas com margens amplas de modo a diminuir o risco de excisões incompletas, uma vez que as recidivas locais têm forte impacto na sobrevivência dos pacientes. Após a cirurgia o paciente deve ser submetido a um protocolo de quimioterapia de modo a controlar as metástases comuns nesta afeção, no entanto, o prognóstico é reservado. A reconstrução da parede torácica é conseguida recorrendo a diversos procedimentos. Estão descritas técnicas que recorrem a autoenxertos, a próteses em malha e o conjunto destas ou de outras, de acordo com a preferência do cirurgião e o defeito criado após a remoção do tumor¹³¹. Neste caso, o cirurgião optou por utilizar uma malha de polipropileno que cobriu com um *flap* muscular.

O espécime foi enviado para histopatologia que confirmou o diagnóstico de osteossarcoma, anteriormente identificado por biópsia e com margens adequadas de tecido são.

Dado que o paciente foi reencaminhado, o protocolo de quimioterapia que foi instaurado, assim como a sua evolução não foram relatados, por ter sido realizado noutra hospital veterinário.

Conclusão

A realização do estágio no Alta Vista Animal Hospital foi essencial para a consolidação e aquisição de novos conhecimentos. Embora o estágio tenha sido rotativo a autora dedicou a maior parte do tempo ao departamento de cirurgia, por ser uma área de interesse.

A elaboração do relatório de casuística permitiu perceber quais as afeções mais comuns em cada área da Medicina Veterinária. A revisão bibliográfica das que se mostraram relevantes permitiu ao estagiário lembrar e compreender a sua patogenia, diagnóstico e tratamento.

O desenvolvimento da monografia permitiu a revisão profunda de um tema pouco explorado até então. A autora pesquisou a bibliografia recente, de modo a inteirar-se dos procedimentos de diagnóstico e tratamentos mais comuns e atuais, compreender a importância da história pregressa e dos sinais clínicos, assim como perceber as limitações biológicas, tecnológicas e socioeconómicas associadas à área oncológica, em Medicina Veterinária.

A sensibilidade dos proprietários para a necessidade dos cuidados médicos nos animais de companhia, assim como a sua crescente ligação emocional com os mesmos, confere aos profissionais da área uma responsabilidade de evolução permanente.

A autora considera que os objetivos do estágio foram cumpridos, nomeadamente a aquisição de competências práticas e teóricas, como também a percepção da realidade da Medicina Veterinária em países em que a cultura e o poder económico permitem uma aplicação prática da maioria dos protocolos teóricos.

A aprendizagem proporcionada pela realização do estágio deixou a autora bastante motivada para um estudo contínuo e atualizado de modo a exercer esta profissão de forma honrada, tal como os pacientes merecem.

Bibliografia

1. Case, L. P (2010) Chapter 1: DOMESTICATION, SOCIAL BEHAVIOR, & COMMUNICATION. in *Canine and Feline Behavior and Training - A COMPLETE GUIDE TO UNDERSTANDING OUR TWO BEST FRIENDS*, Delmar, Clifton Park, NY, ISBN-13: 978-1-4283-1053-7, pp. 2-26.
2. Liptak, J. Skin tumours. (2017). Disponível em: <http://www.animalcancersurgeon.com/skin-tumors-mammary>. (acedido a 26 Maio de 2017)
3. Bamberger, Michelle. Houpt, Katherine A (2003) Signalment factors, comorbidity, and trends in behavior diagnoses in dogs: 1,644 cases (1991-2001). *American Veterinary Medical Association*, **229**(10): 1602–1606.
4. Chichinadze, K., Chichinadze, N. & Lazarashvili, A (2011) Hormonal and neurochemical mechanisms of aggression and a new classification of aggressive behavior. *Aggression and Violent Behavior*, **16**(6): 461–471
5. Evaluation, C. D. & Houlihan, K. E (2017) A literature review on the welfare implications of gonadectomy of dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, **250**(10): 1155–1166
6. Gough, Alex & Thomas, Alison (2004) *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats*, 1st Edition, Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA, ISBN 1-4051-0748-0, pp. 1-6.
7. Krein, Stephanie (2012) Breed-specific Anesthesia, Complications Anesthesiology. *The North American Veterinary Community Clinician's Brief Journal*, pp.17-20.
8. Miklósi, Ádam (2015) Chapter 2 - Concepts in the study of dog behaviour. In *Dog behaviour, evolution, and cognition*, 2nd Edition, Oxford, Oxford, UK, ISBN 978-0-19-104572-1, pp. 63-71.
9. Oyama, Mark A (2016) Chapter 8 - Canine Cardiomyopathy in *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 5th Edition, ed. Smith, Francis W. K, Tilley, Larry P, Oyama, Mark A, Sleeper, Meg M., Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-0-323-18802-9 pp. 141–180.
10. Herrin, B. H., Peregrine, A. S., Goring, J., Beall, M. J. & Little, S. E (2017) Canine infection with *Borrelia burgdorferi*, *Dirofilaria immitis*, *Anaplasma* spp. and *Ehrlichia* spp. in Canada, 2013–2014. *Parasites & Vectors*, **244**(10): 1-9
11. Miller, William H. Griffin, Craig E. Campbell, Karen L (2013) Chapter 8: Hypersensitivity Disorders. in *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th Edition, Elsevier Mosby, St.

Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4160-0028-0, pp. 363–431.

12. Pye, Charlie BS, Environmental allergies (Atopic Dermatitis). (2014). Disponível em: <https://www.canadianveterinarians.net/documents/DrCharliePyeDermatology>. (Acedido a 3 de julho de 2017)
13. Olivry, T. DeBoer, D. Favrot, H. Mueller, R. Nuttall, T. Prélaud, P (2010) Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*. **21**(3): 233–248.
14. Verde, M (2016) Canine Atopic Dermatitis, University of Zaragoza, *Clinician's Brief* , pp.18–27.
15. Litzlbauer, P., Weber, K., & Mueller, R. S. (2014). Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine*, **66**(1), 54–59.
16. Cosgrove, S. B., Wren, J. A., Cleaver, D. M., Martin, D. D., Walsh, K. F., Harfst, J. A., Follis, Stacey L., King, Vickie L., Boucher, Joseph F., Stegemann, M. R. (2013). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, **24**(5): 479-e114.
17. Plunkett, Signe J (2013) Chapter 5: Traumatic emergencies: Bite wounds and lacerations. in *Emergency Procedures for the Small Animal Veterinarian*, 3rd Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978 0 7020 2768 0, pp.164–167.
18. Holt, D. E. & Griffin, G (2000) Bite Wounds in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, **30**(3): 669–679
19. Nelson, Richard W (2015) The Endocrine Pancreas, Chapter 6: Canine Diabetes Mellitus, Reusch, Claudia, Chapter 7: Feline Diabetes Mellitus, Nelson, Richard W, Chapter 8: Diabetic Ketoacidosis. in *Canine & Feline Endocrinology*, 4th Edition, ed. Feldman, Edward C; Nelson, Richard W; Reusch, Claudia; Scott-Moncrieff, J; Behrend, E, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4557-4456-5, pp. 213–347.
20. Rand, J. S. (2013) Pathogenesis of Feline Diabetes. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. **43**(2): 221–231.
21. Rucinsky, R., Cook, A., Haley, S., Nelson, R., Acvim, D., Zoran, D. L., & Poundstone, M. (2010). AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *The Journal of the American Animal Hospital Association*, **46**, 215–224.
22. Rand, Jacquie (2012) Chapter 13: Feline diabetes mellitus. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4th Edition, ed. Mooney, Carmel T., Peterson, Mark E, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, UK, ISBN 978-1-905319-28-2, pp. 133-147

23. Niessen, S. J. M., Powney, S., Guitian, J., Niessen, A. P. M., Pion, P. D., Shaw, J. A. M., & Church, D. B. (2012). Evaluation of a Quality-of-Life Tool for Dogs with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **26**(4): 953–961.
24. Niemiec, B. A. (2008). Periodontal Disease. *Topics in Companion Animal Medicine*, **23**(2): 72–80.
25. Holmstrom, Steven E (2013) Chapter 6: Pathogenesis of Periodontal Disease. in *Veterinary Dentistry, A team Approach*, 2nd Edition, Elsevier Saunder, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4557-0322-7, pp. 150–165.
26. Nelson, Richard. W. & Couto, C. Guilherme (2014) Chapter 31: Disorders of the Oral Cavity, Pharynx, and Esophagus. in *Small Animal Internal Medicine*, 5th Edition, ed. Nelson, Richard. W. & Couto, C. Guilherme, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-0-323-08682-0, pp. 428–441.
27. Lindquist, E., & Lobetti, R. (2017). Gastrointestinal Disease in Cats and Dogs with Gastrointestinal Foreign Bodies. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, **30**(5): 1–2.
28. Plunkett, Signe J (2013) Chapter 9: Gastrointestinal emergencies: Bite wounds and lacerations. in *Emergency Procedures for the Small Animal Veterinarian*, 3rd Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978 0 7020 2768 0, pp. 231–242.
29. Simpson, Kenneth W (2013) Chapter: 56 Stomach. in *Canine and Feline Gastroenterology*, 1st Edition, ed. Washabau, Robert & Day, Michael J, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4160-3661-6, pp. 606–650.
30. American College of Veterinary Surgeons. Gastrointestinal Foreign Bodies. (2017). Disponível em: <https://www.acvs.org/small-animal/gastrointestinal-foreign-bodies>. (acedido a 16 de julho de 2017).
31. ACVS - American College of Veterinary Surgeons. Gallbladder mucocele. (2017). Disponível em: <https://www.acvs.org/small-animal/gallbladder-mucocele>. (acedido em 16 de julho de 2017).
32. Washabau, Robert J (2013) Chapter: 61 Liver. in *Canine and Feline Gastroenterology*, 1st Edition, ed. Washabau, Robert & Day, Michael J, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4160-3661-6, pp. 849–957.
33. Pretzer, S. D. (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology*, **70**(3), 359–363.
34. Graves, Thomas K (2006) Chapter 90: Diseases of the Ovaries and Uterus. in *Saunders Manual of Small Animal Practice*, 3rd Edition, ed. Birchard, Stephen J & Sherding, Robert

- G, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN-13: 978-0-7216-0422-0, pp. 982–991.
35. Nelson, Richard. W. & Couto, C. Guilherme (2014) Chapter 59: Female and Male Infertility and Subfertility. in *Small Animal Internal Medicine, 5th Edition*, ed. Nelson, Richard. W. & Couto, C. Guilherme, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-0-323-08682-0 pp. 951–965.
 36. Piek, Christine (2016) Chapter 198: Immune-Mediated Hemolytic Anemias and other Regenerative Anemias. in eBook, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of The Dog and The Cat, 8th Edition*, ed. Ettinger, Stephen J., Feldman, Edward C., Côté, Etienne, Saunders Elsevier, pp. 2078–2099.
 37. Stone, Michael (2006) Chapter: 24 Systemic Immune-Mediated Diseases. in *Saunders Manual of Small Animal Practice, 3rd Edition*, ed. Birchard, Stephen J & Sherding, Robert G, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN-13: 978-0-7216-0422-0, pp. 265–271.
 38. Swann, J. W., & Skelly, B. J. (2013). Systematic Review of Evidence Relating to the Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. **27**(1): 1–9.
 39. Pedersen, N. C. (2014). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *Veterinary Journal*. **201**(2), 133–141.
 40. Sykes, Jane E (2014) Chapter 20: Feline Coronavirus Infection. in *Canine and Feline Infectious Diseases, 1st Edition*, ed. Sykes, Jane E, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4377-0795-3, pp.195–208.
 41. Addie, Diane D (2012) Chapter 10: Feline Coronavirus Infections. in *Infectious Diseases of the Dog and Cat, 4th Edition*, ed. Greene, Craig E., Elsevier Saunders, St. Louis, USA, Missouri, ISBN: 978-1-4160-6130-4, pp. 92–108.
 42. Crawford, A. H., Stoll, A. L., Sanchez-Masian, D., Shea, A., Michaels, J., Fraser, A. R., & Beltran, E. (2017). Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **31**(5): 1477–1486.
 43. Defauw, P. A. M., Van de Maele, I., Duchateau, L., Polis, I. E., Saunders, J. H., & Daminet, S. (2011). Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **13**(12): 967–975.
 44. Labato, Mary Anna (2005) Management options for feline lower urinary tract disorders. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, **18**(5): 1–3.

45. Sharp, Claire R (2015) I - Diseases and Disorders: Feline Lower Urinary Tract Signs, Idiopathic. in *Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats*, 3rd Edition, ed. Côté, Etienne. Cohn, Leah A, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-0-323-17292-9 pp. 353–354.
46. Buffington, Tony; Chew, D. J (2007) Chapter 22: Management of non-obstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 2nd Edition, ed. Elliott, Jonathan; Grauer, G. F, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, UK, ISBN-10: 0905214-93-5, pp. 264–281.
47. Westropp, Jodi. L (2011) Section 9 - Lower urinary tract disorders, Chapter 75: Feline idiopathic cystitis. in *Nephrology and Urology of Small Animals*, 1st Edition ed. Bartges, Joe; Polzin, David J., Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, ISBN: 978-0-8138-1717-0, pp. 745–754.
48. Sumner, J. P., & Rishniw, M. (2017). Urethral obstruction in male cats in some Northern United States shows regional seasonality. *The Veterinary Journal*, **220**: 72–74.
49. Thomas, William B., Dewey, Curtis. W (2016) Chapter 9: Seizures and Narcolepsy. in *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd Edition, ed. Dewey, Curtis. W. & Costa, Ronado C. da, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, ISBN-13: 978-1-1199-4611-3, pp. 249–267.
50. Muñana, K. R. (2013, September). Update: Seizure Management in Small Animal Practice. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, **43**(5), 1127–1147.
51. Berendt, M., Farquhar, R. G., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Volk, H. A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, **182**(11): 1-11
52. Moore, S. A. (2013). A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Topics in Companion Animal Medicine*. **28**(2): 46–50.
53. Ledbetter, Eric C.; Gilger, B. C (2013) Section III: Canine Ophthalmology. Chapter 18: Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. in *Veterinary Ophthalmology*, 5th Edition, Volume 2, ed. Gelatt, Kirk N; Gilger, Brian C; Kern, T. J., Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, ISBN-13: 978-0-4709-6040-0, pp. 976–1049
54. Esson, Douglas W (2015). Chapter 71: Stromal Ulcerative Keratitis; Chapter 72: Descemetocole. in *Clinical Atlas of Canine and Feline Ophthalmic Diseases*, 1st Edition, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, ISBN-13: 978-1-1188-4077-1, pp. 148–151.
55. Versura, P., Profazio, V., Buzzi, M., Stancari, A., Arpinati, M., Malavolta, N., & Campos,

- E. C. (2013). Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye. *Cornea*, **32**(4): 412–418.
56. Hartley, C. (2010). Aetiology of Corneal ulcers. Assume FHV-1 unless proven otherwise. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. **12**, 24–35.
 57. Mirkes, E. M., Alexandrakis, I., Slater, K., Tuli, R., & Gorban, A. N. (2014). Computational diagnosis and risk evaluation for canine lymphoma. *Computers in Biology and Medicine* **53**, 279–290.
 58. Vail, David; Pinkerton, Marie; Young, K (2013) - Chapter 32 Hematopoietic Tumors: Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias; Section B: Feline Lymphoma and Lymphoid Leukemias. in *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th Edition, ed. Withrow, Stephen; Vail, David; Page, R. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4377-2362-5, pp. 608–653.
 59. Henrich, M. (2016) Chapter 6: Hematopoietic Tumors. in *Veterinary Oncology, A Short Textbook*, 1st Edition, ed. Klopffleisch, R., Springer, Berlin, Germany, ISBN 978-3-319-41122-4, pp. 109–119.
 60. Burkhard, M. J., & Bienzle, D. (2015). Making Sense of Lymphoma Diagnostics in Small Animal Patients. *Clinics in Laboratory Medicine*. **35**(3): 591–607.
 61. Stull, J. W., Evason, M., Carr, A. P., & Waldner, C. (2008). Canine immune-mediated polyarthritis: Clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991-2001). *Canadian Veterinary Journal*, **49**(12): 1195–1203.
 62. Chaves, R. O., Beckmann, D. V., Copat, B., Baumhardt, R., Andrades, A. O., Silveira, L. B., Silva, Mazzanti, A. (2015). Poliartrite em cães - 27 casos (2007-2013). *Ciência Rural*, **45**(3): 533–539
 63. Johnson, K. C., & Mackin, A. (2012). Canine Immune-Mediated Polyarthritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **48**(2): 71–82.
 64. Mandell, D. C R(2004) Chapter 2: Respiratory Distress in Cats. in *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*, 1st Edition, ed. King, L. G., Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 0-7216-8706-7, pp. 12–17.
 65. Trzil, J. E., & Reiner, C. R. (2014). Update on feline asthma. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. **44**(1): 95–105.
 66. Reiner, C. R. (2011). Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *The Veterinary Journal*, **190**(1): 28–33.

67. Leemans, J., Kirschvink, N., Clercx, C., Snaps, F., & Gustin, P. (2012). Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *The Veterinary Journal*, **192**(1): 41–48.
68. Gwaltney-Brant, Sharon M (2012) Chapter 6: Epidemiology of animal poisonings in the United States. in *Veterinary Toxicology - Basic and Clinical Principles*, 2nd Edition, ed. Gupta, Ramesh C., Academic Press, Jamestown Road, London, UK, ISBN: 978-0-12-385926-6, pp. 80–87.
69. Plunkett, Signe J (2013) Chapter 14: Toxicologic emergencies. in *Emergency Procedures for the Small Animal Veterinarian*, 3rd Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978 0 7020 2768 0, pp. 513–517.
70. Thompson, A. (2012). Canine toxicology in the home environment. *Veterinary Nursing Journal*, **27**(10): 380–382.
71. Poppenga, Robert H (2007) Chapter 19: Toxicological emergencies. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care*, 2nd Edition, ed. King, Lesley; Boag, Amanda, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, UK, pp. 278–294.
72. Hovda, Lynn; Brutlag, Ahna; Poppenga, Robert; Peterson, K. (2016) Chapter 63: Chocolate and Caffeine. in *Blackwell's Five Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Toxicology*, 2nd Edition, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, ISBN-13:9781119036548, pp. 479–484.
73. Grüntzig, K., Graf, R., Hässig, M., Welle, M., Meier, D., Lott, G., Erni, D., Schenker, N. S., Guscetti, F., Boo, G., Axhausen, K., Fabrikant, S., Folkers, G., Pospischil, A. (2015). The Swiss canine cancer registry: A retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *Journal of Comparative Pathology*, **152**(2–3): 161–171.
74. Withrow, Stephen J.; Vail, David M; Page, R. L (2013) Introduction - Why worry about cancer in companion Animals?. in *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th Edition, ed. Withrow, Stephen; Vail, David; Page, R. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4377-2362-5, pp. XV-XVI.
75. Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: What dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society of London, UK, **370**, 1-13.
76. Mueller, F., Fuchs, B., & Kaser-Hotz, B. (2007). Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer Research*, **27**(1A): 155–164.
77. Lazarides, A. L., Putterman, A. B., Eward, W. C., & Eward, C. (2017). A Dog in the Cancer Fight: Comparative Oncology in Osteosarcoma. In *Osteosarcoma - Biology, Behavior and Mechanisms*, ISBN: 978-953-51-3096-3, pp. 223–244. <https://doi.org/10.5772/66847>

(accedido a 5 de novembro de 2017)

78. Ehrhart, Nicole; Ryan, Stewart; Fan, Timothy M (2013) Chapter 24: Tumors of the Sketetal System. in *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th Edition, ed. Withrow, Stephen; Vail, David; Page, R. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4377-2362-5, pp. 463–503.
79. Thompson, Keith; Dittmer, K (2017) Tumors of Bone. in *Tumors in Domestic Animals*, 5th Edition, ed. Meuten, Donald J., Wiley Blackwell, Ames, Iowa, USA, ISBN 9781119181194, pp. 374–394.
80. Coomer, A., Farese, J., Milner, R., Liptak, J., Bacon, N., & Lurie, D. (2009). Radiation therapy for canine appendicular osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, **7**(1):15–27.
81. Liptak, J. M., Dernell, W. S., Straw, R. C., Rizzo, S. a, Lafferty, M. H., & Withrow, S. J. (2004). Proximal radial and distal humeral osteosarcoma in 12 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **40**(6): 461–467.
82. Dobson, J. M. (2013). Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. *Internacional Scholarly Research Notices Veterinary Science*, 1–23.
83. Ru, G., Terracini, B., & Glickman, L. T. (1998). Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Veterinary Journal*, **156**(1): 31–39.
84. Sapieryński, R., & Czopowicz, M. (2017). The animal-dependent risk factors in canine osteosarcomas. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, **20**(2): 293–298.
85. Heyman, S. J., Diefenderfer, D. L., Goldschmidt, M. H., & Newton, C. D. (1992). Canine Axial Skeletal Osteosarcoma A Retrospective Study of 116 Cases (1986 to 1989). *Veterinary Surgery*, **21**(4): 304–310.
86. Cooley, D. M., Beranek, B. C., Schlittler, D. L., Glickman, N. W., Glickman, L. T., & Waters, D. J. (2002). Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, **11**(11): 1434–1440.
87. Lord, L. K., Yaissle, J. E., Marin, L., & Couto, C. G. (2007). Results of a web-based health survey of retired racing greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **21**(6): 1243–1250.
88. Rosenberger, J. a, Pablo, N. V., & Crawford, P. C. (2007). Prevalence of and intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **231**(7): 1076–80.
89. Farcas, N., Arzi, B., & Verstraete, F. J. M. (2014). Oral and maxillofacial osteosarcoma in

dogs: A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, **12**(3): 169–180.

90. Wolke, R. E., & Nielsen, S. W. (1966). Site Incidence of Canine Osteosarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, **7**(7): 489–49.
91. Szewczyk, M., Lechowski, R., & Zabielska, K. (2015). What do we know about canine osteosarcoma treatment? – review. *Veterinary Research Communications*, **39**(1): 61–67.
92. Parzefall, B., De Decker, S., Carvalho, S., Terry, R., Leach, J., Smith, K. C., Lara-Garcia, A. Axial Multicentric Osteosarcoma in an English Cocker Spaniel - Case Report. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**(5), 1720–1725 (2016).
93. Arthur, E. G., Arthur, G. L., Keeler, M. R., & Bryan, J. N. (2016). Risk of Osteosarcoma in Dogs After Open Fracture Fixation. *Veterinary Surgery*, **45**(1): 30–35.
94. Loukopoulos, P.; Robinson, W. F. (2008). Canine osteosarcoma associated with orthopaedic procedures. In *Abstracts European Veterinary Conference Voorjaarsdagen 2008, Amsterdam, Netherlands 24 - 26 April*, pp.265.
95. Chun, R., & de Lorimier, L. P. (2003). Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. **33**, 491–516.
96. Miller, M. A., Aper, R. L., Fauber, A., Blevins, W. E., & Ramos-Vara, J. A. (2006). Extraskelletal osteosarcoma associated with retained surgical sponge in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **18**(2): 224–228.
97. Thomas, R., Wang, H. J., Tsai, P. C., Langford, C. F., Fosmire, S. P., Jubala, C. M., Getzy, D.M., Cutter, G. R., Modiano, Jaime F., Breen, M. (2009). Influence of genetic background on tumor karyotypes: Evidence for breed-associated cytogenetic aberrations in canine appendicular osteosarcoma. *Chromosome Research*, **17**(3): 365–37.
98. Phillips, J. C., Stephenson, B., Hauck, M., & Dillberger, J. (2007). Heritability and segregation analysis of osteosarcoma in the Scottish deerhound. *Genomics*, **90**(3): 354–363.
99. Fenger, J. M., London, C. A., & Kisseberth, W. C. (2014). Canine osteosarcoma: A naturally occurring disease to inform pediatric oncology. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, **55**(1): 69–85.
100. Loukopoulos, P., & Robinson, W. F. (2007). Clinicopathological Relevance of Tumour Grading in Canine Osteosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, **136**(1): 65–7.
101. Hillers, K. R., Dernell, W. S., Lafferty, M. H., Withrow, S. J., & Lana, S. E. (2005). Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **178**(12): 1933–1937.

Association, **226**(8): 1364–136.

102. Craig, L. E., Dittmer, K. E. & Thompson, K. G. (2016) Chapter 2: Bones and Joints - Tumors and Tumor-Like Lesions of Bones: Bone-Forming tumors. in *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 6th Edition, Volume 1, ed. Maxie, M. G., Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-0-7020-5317-7, pp. 110–116.
103. North, S. & Banks, T. (2009) Chapter 21: Tumours of the skeletal system. in *Small Animal Oncology, An Introduction*, 1st Edition, Saunders Elsevier, Tottenham Court Road, London, UK, ISBN: 978-0-7020-2800-7, pp. 209–217.
104. Oryan, A., Sadoughifar, R., Shirian, S., Farjani Kish, G. & Daneshbod, Y. (2014) Giant cell-rich osteosarcoma of tibia in a dog: a pathological and immunohistochemical study. *Comparative Clinical Pathology*. **24**(1): 177–179.
105. Moores, A. P., Beck, A. L., & Baker, J. F. (2003). High-grade surface osteosarcoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. **44**(5): 218–220.
106. Toledo, G. & Moreira, P. (2017) Canine Periosteal Osteosarcoma. *Journal of Veterinary Healthcare*. **42**(1): 20–25.
107. Olson, E. J. & Carlson, C. S. (2017) Section II: Pathology of Organ Systems - Chapter 16 Bones, joints, Tendons and Ligaments. in *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6th Edition, ed. Zachary, J. F., Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-0-323-35775-3, pp. 993–995.
108. Thomas, W. B., Daniel, G. B., & McGavin, M. D. (1997). Parosteal osteosarcoma of the cervical vertebra in a dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **38**(2): 120–123.
109. Liptak, J. M., Dernell, W. S., Ehrhart, N., & Withrow, S. J. (2004). Canine appendicular osteosarcoma: diagnosis and palliative treatment. *Compendium*, 172–183.
110. Mazzaferro, E. M., Hackett, T. B., Stein, T. P., Ogilvie, G. K., Wingfield, W. E., Walton, J., Turner, A. S., Fettman, M. J. (2001). Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma, **62**(8): 1–6.
111. Lacoste, H., Fan, T. M., De Lorimier, L. P., & Charney, S. C. (2006). Urine N-telopeptide excretion in dogs with appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **20**(2): 335–341.
112. Kirpensteijn, J., Moore, A., & Ogilvie, G. K. (2006). Key Surgical, Medical Advances for Treating Osteosarcoma. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2006*, 1–4.
113. Wisner, R., Werner, a, Walsh, J., Kent, S., & Fairley, a. (1990). Intramedullary

Osteosarcoma Extent in Pre-Operative. *Veterinary Radiology*, **43**(5): 432–441.

114. Davis, G. J., Kapatkin, A. S., Craig, L. E., Heins, G. S., & Wortman, J. A. (2002). Comparison of radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **220**(8): 1171–1176.
115. Karnik, K. S., Samii, V. F., Weisbrode, S. E., London, C. A., & Green, E. M. (2012). Accuracy of computed tomography in determining lesion size in canine appendicular osteosarcoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **53**(3): 273–279.
116. Sabattini, S., Renzi, A., Buracco, P., Defourny, S., Garnier-Moiroux, M., Capitani, O., & Bettini, G. (2017). Comparative Assessment of the Accuracy of Cytological and Histologic Biopsies in the Diagnosis of Canine Bone Lesions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **31**(3): 864–871.
117. Reinhardt, S., Stockhaus, C., Teske, E., Rudolph, R., & Brunnberg, L. (2005). Assessment of cytological criteria for diagnosing osteosarcoma in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **46**(2): 65–70.
118. Barger, A., Graca, R., Bailey, K., Messick, J., De Lorimier, L. P., Fan, T., & Hoffmann, W. (2005). Use of alkaline phosphatase staining to differentiate canine osteosarcoma from other vimentin-positive tumors. *Veterinary Pathology*, **42**(2): 161–165.
119. Britt, T., Clifford, C., Barger, A., Moroff, S., Drobotz, K., Thacher, C., & Davis, G. (2007). Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 Cases: Paper. *Journal of Small Animal Practice*, **48**(3): 145–150.
120. Barger, A. M. (2016) Chapter 13 - Musculoskeletal System. in *Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation*, 3rd Edition, eds. Raskin, R. E. & Meyer, D. J., Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4557-4083-3, pp. 353–368.
121. Anderson, M., Leandro B.C., T., & Arnaldo R., S. J. (2001). Aspectos histopatológicos e histoquímico de osteossarcomas em cães. *Estudos de Biologia - Ambiente e Diversidade*, **29**(67): 167–89.
122. Oenerhoff, M. J. H., Iupel, M. K., Osenstein, D. R., & Ool, R. R. P. (2004). BRIEF COMMUNICATIONS and CASE REPORTS Multipotential Osteosarcoma with Various Mesenchymal Differentiations, **41**(3): 264–268.
123. Lucas, P. W., Fan, T. M., Garrett, L. D., Griffon, D. J., & Wypij, J. M. (2008). A comparison of five different bone resorption markers in osteosarcoma-bearing dogs, normal dogs, and dogs with orthopedic diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22**(4): 1008–1013.
124. Allen, M. J. (2003). Biochemical markers of bone metabolism in animals: Uses and

limitations. *Veterinary Clinical Pathology*, **32**(3): 101–113.

125. Forrest, L., & Thrall, D. (1994). Bone scintigraphy for metastasis detection in canine osteosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **35**(2): 124–130.
126. Leibman, N. F., Kuntz, C. A., Steyn, P. F., Fettman, M. J., Powers, B. E., Withrow, S. J., & Dernell, W. S. (2001). Accuracy of radiography, nuclear scintigraphy, and histopathology for determining the proximal extent of distal radius osteosarcoma in dogs. *Veterinary Surgery*, **30**(3): 240–245.
127. Garzotto, C. & Berg, J. (2003) Chapter 174 - Musculoskeletal System. in *Textbook of Small Animal Surgery*, 3rd Edition, Volume 2, ed. Slatter, D., Saunders Elsevier, Independent Square West, Philadelphia, USA, ISBN: 999-7-6564-1, pp. 2460–2474.
128. Loukopoulos, P., Thornton, J. R. & Robinson, W. F. (2003) Clinical and Pathologic Relevance of p53 Index in Canine Osseous Tumors. *Veterinary Ophthalmology*. **40**(3): 237–248.
129. Kirpensteijn, J., Kik, M., Rutteman, G. R., & Teske, E. (2002). Prognostic Significance of a New Histologic Grading System for Canine Osteosarcoma. *Veterinary Pathology*, **39**(2): 240–246.
130. Maniscalco, L. (2015). Canine osteosarcoma: Understanding its variability to improve treatment. *The Veterinary Journal*, **203**(2): 135–136.
131. Liptak, J. M., Kamstock, D. A., Dernell, W. S., Monteith, G. J., Rizzo, S. A., & Withrow, S. J. (2008). Oncologic outcome after curative-intent treatment in 39 dogs with primary chest wall tumors (1992-2005) **37**(5), 488–496.
132. Endicott, M. (2003). Principles of treatment for osteosarcoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. **18**(2): 110–114 (2003).
133. Liptak, J. M., Dernell, W. S., Farese, J. P. & Worley, D. R. (2012) Chapter 16: Musculoskeletal System. in *Veterinary Surgical Oncology*, 1st Edition, eds. Kudnig, S. T. & Séguin, B., Wiley-Blackwell, Rosewood Drive, Danvers, USA, ISBN-13: 978-0-8138-0542-9, pp. 491–568.
134. Liptak, J. M., Dernell, W. S., Ehrhart, N., Withrow, S. J., Oncology, D., & Séguin, B. (2004). Canine appendicular osteosarcoma: curative-intent treatment. *Compendium of Continuing Education for the Practising Veterinarian*, **26**, 186–197.
135. Fossum, T. W. (2012) PART THREE: Orthopedics - Chapter 36: Other Diseases of Bones and Joints. in *Small Animal Surgery*, 4th Edition, eds. Fossum, T. W. et al, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-0-323-10079-3, pp. 1391–1405.

136. Boston, S. Section IV: Musculoskeletal System - Chapter 72: Musculoskeletal Neoplasia and Limb-Sparing Surgery. in *Veterinary Surgery: Small Animal*, 1st Edition, Volume, eds. Tobias, K. M. & Johnston, S. A., Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4377-0746-5, pp.1159–1177.
137. Liptak, J. M., Dernell, W. S., Ehrhart, N., Lafferty, M. H., Monteith, G. J., & Withrow, S. J. (2006). Cortical allograft and endoprosthesis for limb-sparing surgery in dogs with distal radial osteosarcoma: A prospective clinical comparison of two different limb-sparing techniques. *Veterinary Surgery*, **35**(6): 518–533.
138. Liptak, J. M., Pluhar, G. E., Dernell, W. S., & Withrow, S. J. (2005). Limb-sparing surgery in a dog with osteosarcoma of the proximal femur. *Veterinary Surgery*, **34**(1): 71–77.
139. Kitamura Kawamoto, F. Y., Zeponi, A., dos Santos Junior, W. S., de Faria, L. G., Franco, G. G., & Minto, B. W. (2017). Limb-Sparing Using Total Hip Arthroplasty in a Dog with Femoral Head Osteosarcoma. *ACTA SCIENTIAE VETERINARIAE*, **45**, 1–6.
140. MacDonald, T. L., & Schiller, T. D. (2010). Limb-sparing surgery using tantalum metal endoprosthesis in a dog with osteosarcoma of the distal radius. *Canadian Veterinary Journal*, **51**(5): 497–500.
141. Morello, E., Vasconi, E., Martano, M., Peirone, B., & Buracco, P. (2003). Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. *Veterinary Surgery*, **32**(6): 539–544.
142. Ehrhart, N. (2005). Longitudinal bone transport for treatment of primary bone tumors in dogs: Technique description and outcome in 9 Dogs. *Veterinary Surgery*, **34**(1): 24–34.
143. Jehn, C. T., Lewis, D. D., Farese, J. P., Ferrell, E. A., Conley, W. G., & Ehrhart, N. (2007). Transverse ulnar bone transport osteogenesis: A new technique for limb salvage for the treatment of distal radial osteosarcoma in dogs. *Veterinary Surgery*, **36**(4): 324–334.
144. Irvine-Smith, G. S., & Lobetti, R. G. (2006). Ipsilateral vascularised ulnar transposition autograft for limb-sparing surgery of the distal radius in 2 dogs with osteosarcoma. *Journal of the South African Veterinary Association*, **77**(3): 150–154.
145. Hodge, S. C., Degner, D., Walshaw, R., & Teunissen, B. (2011). Vascularized Ulnar Bone Grafts for Limb-Sparing Surgery for the Treatment of Distal Radial Osteosarcoma^s. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **47**(2): 98–111.
146. Boston, S. E., Duerr, F., Bacon, N., Larue, S., Ehrhart, E. J., & Withrow, S. (2007). Intraoperative radiation for limb sparing of the distal aspect of the radius without transcarpal plating in five dogs. *Veterinary Surgery*, **36**(4): 314–323.
147. Liptak, J. M., Dernell, W. S., Duncan, B., Lascelles, X., Larue, S. M., Jameson, V. J.,

- Powers, B. E., Huber, D. J., Withrow, S. J. (2004). Intraoperative extracorporeal irradiation for limb sparing in 13 dogs. *Veterinary Surgery*, **33**(5): 446–456.
148. Farese, J. P., Milner, R., Thompson, M. S., Lester, N., Cooke, K., Fox, L., Hester, J., Bova, F. J. (2004). Stereotactic radiosurgery for treatment of osteosarcomas involving the distal portions of the limbs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **225**(10): 1567–1572.
149. Covey, J. L., Farese, J. P., Bacon, N. J., Schallberger, S. P., Amsellem, P., Cavanaugh, R. P., & Milner, R. J. (2014). Stereotactic Radiosurgery and Fracture Fixation in 6 Dogs With Appendicular Osteosarcoma. *Veterinary Surgery*, **43**(2): 174–181.
150. van Ginkel, R. J., Schraffordt Koops, H., de Vries, E. G., Molenaar, W. M., Uges, D. R., & Hoekstra, H. J. (1996). Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of soft tissue and bone. *European Journal of Surgical Oncology*, **22**(5): 528–531.
151. Mayer, M. N., & Grier, C. K. (2006). Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne*, **47**(7): 707–9.
152. Ruslander, D. (2010) Part V: Specific Tumors - A Head-to-Tail Approach 24 Tumors of the Musculoskeletal System. in *Cancer Management in Small Animal Practice*, 1st Edition, eds. Henry, C. J. & Higginbotham, M. L., Saunders Elsevier, Maryland Heights, Missouri, USA, ISBN: 978-1-4160-3183-3, pp. 333–342.
153. Barabas, K., Milner, R., Lurie, D., & Adin, C. (2008). Cisplatin: A review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology*, **6**(1), 1–18.
154. McKnight, J. (2003) Principles of Chemotherapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. **18**, 67–72.
155. Selting, K. A., Wang, X., Gustafson, D. L., Henry, C. J., Villamil, J. A., McCaw, D. L., Beittenmiller, C. G., Robertson, J. D. (2011). Evaluation of satraplatin in dogs with spontaneously occurring malignant tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **25**(4): 909–915.
156. Cook J. L, Huss B. T, Johnson G C. (1995) Periosteal osteosarcoma in the long head of the triceps in a dog. *Journal of American Animal Hospital Association*, **31**(4): 317–320.
157. Griffith, J. W., Dubielzig, R. R., Riser, W. H., Jezyk, P. (1984) Parosteal Osteosarcoma with Pulmonary Metastases in a Cat. *Veterinary Pathology*, **21**: 123–125.
158. Thomas, W. B., Daniel, G. B., & McGavin, M. D. (1997). Parosteal osteosarcoma of the cervical vertebra in a dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **38**(2): 120–123.

159. Walter, C. U., Dernell, W. S., LaRue, S. M., Lana, S. E., Lafferty, M. H., LaDue, T. A., & Withrow, S. J. (2005). Curative-intent radiation therapy as a treatment modality for appendicular and axial osteosarcoma: a preliminary retrospective evaluation of 14 dogs with the disease. *Veterinary and Comparative Oncology*, **3**(1): 1–7.
160. Barnard, S. M., Zuber, R. M., & Moore, A. S. (2007). Samarium Sm 153 lexitronam for the palliative treatment of dogs with primary bone tumors: 35 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230**(12): 1877–1881.
161. Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID, Henry CJ, Hammer AS, Knapp DW, Hale A, Kruth SA, Klein MK, Klausner J, Norris AM, McCaw D, Straw RC, Withrow SJ. (1996) Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. **10**: 76–81.
162. Saam DE, Liptak JM, Stalker MJ and Chun R. (2011) Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **238**: 195–206.
163. Skorupski, K. A., Uhl, J. M., Szivek, A., Allstadt Frazier, S. D., Rebhun, R. B., & Rodriguez, C. O. (2016). Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: A randomized, phase III trial. *Veterinary and Comparative Oncology*, **14**(1): 81–87.
164. Chun, R., Garrett, L. D., Henry, C., Wall, M., Smith, A., & Azene, N. M. (2005). Toxicity and Efficacy of Cisplatin and Doxorubicin Combination Chemotherapy for the Treatment of Canine Osteosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. **41**(6), 382–387.
165. Macewen, E. G., Kurzman, I. D., Rosenthal, R. C., Smith, B. W., Manley, P. A., Roush, J. K., & Howard, P. E. (1989). Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl tripeptide. *Journal of the National Cancer Institute*, **81**(12), 935–938.
166. Khanna, C., Prehn, J., Hayden, D., Cassaday, R. D., Caylor, J., Jacob, S., Bose, S.M., Hong, S. H., Hewitt S.M., Helman, L. J. (2002). A randomized controlled trial of octreotide pamoate long-acting release and carboplatin versus carboplatin alone in dogs with naturally occurring osteosarcoma: Evaluation of insulin-like growth factor suppression and chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **8**(7), 2406–2412.

167. Hershey, A. E., Kurzman, I. D., Forrest, L. J., Bohling, C. A., Stonerook, M., Placke, M. E., Imondi, A. R., Vail, D. M. (1999). Inhalation chemotherapy for macroscopic primary or metastatic lung tumors: Proof of principle using dogs with spontaneously occurring tumors as a model. *Clinical Cancer Research*, **5**(9), 2653–2659.
168. Spodnick G.J., Berg J, Rand W.M., Schelling S.H., Couto G, Harvey H.J., Henderson R.A., MacEwen G, Mauldin N, McCaw D.L., (1992) Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978–1988). *Journal of American Veterinary Medical Association*. **200**(7):995–999.
169. Vail, D.M. (2010): Cytotoxic chemotherapy agents. *Clinician's Brief*. **8**(4):18–22.
170. Cope R.B., White K.S., More E., Holmes K., Nair A., Chauvin P., Oncken A. (2006) Exposure-to-treatment interval and clinical severity in canine poisoning: a retrospective analysis at a Portland Veterinary Emergency Center. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **29**: 233–236.