

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**ANATOMIA PATOLÓGICA COMPARADA – VIABILIDADE DA UTILIZAÇÃO
DA CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA HUMANA DE
OSTEOSSARCOMA APENDICULAR EM CANINOS (*Canis familiaris*).**

MARCELA DA COSTA GOMES

BOTUCATU - SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gomes, Marcela da Costa.

Anatomia patológica comparada : viabilidade da utilização da classificação anatomopatológica humana de osteossarcoma apendicular em caninos (*Canis familiaris*) / Marcela da Costa Gomes. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Alessandre Hataka

Capes: 50503006

1. Cão - Anatomia. 2. Histopatologia veterinária.
3. Patologia comparada. 4. Imunofenotipagem.
5. Osteossarcoma.

Palavras-chave: Cão; Histopatologia; Imunofenotipagem; Osteossarcoma; Patologia comparada.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**ANATOMIA PATOLÓGICA COMPARADA – VIABILIDADE DA UTILIZAÇÃO
DA CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA HUMANA DE
OSTEOSSARCOMA APENDICULAR EM CANINOS (*Canis familiaris*).**

MARCELA DA COSTA GOMES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP - Botucatu - SP, como requisito para obtenção do título de mestre em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Patologia Animal

Orientador: Prof. Dr. Alessandre Hataka

BOTUCATU - SP

2023

Nome da autora: Marcela da Costa Gomes

Título: Anatomia Patológica Comparada – Viabilidade da utilização da Classificação Anatomopatológica Humana de Osteossarcoma Apendicular em Caninos (*Canis familiaris*).

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Ass. Dr. Alexandre Hataka

Presidente e Orientador

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Profa. Dra. Priscila Emiko Kobayashi

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Profa. Camila Dias Porto

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

Unimar - Marília

Data da Defesa: 31 de Março de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu pai, que tanto me auxiliou neste trabalho, e também à minha mãe, por todo o suporte oferecido.

Igualmente, agradeço ao meu orientador Alessandre Hataka, pela imensa ajuda que me proporcionou.

Também agradeço a Pós-Graduação da FMVZ Unesp – Botucatu e os técnicos administrativos que lá trabalham, assim como ao Conselho de Pós-Graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação histopatológica veterinária de osteossarcomas esqueléticos. ..	22
Tabela 2 - Sistema de graduação para osteossarcoma canino.	23
Tabela 3 - Classificação histopatológica humana de osteossarcomas esqueléticos.....	24
Tabela 4 – Graduação histológica humana de osteossarcomas.	25
Tabela 5 - Comparação entre os sistemas canino e humano, estabelecendo as classificações em comum.....	26
Tabela 6 - Resultados das tipificações histológicas tumorais pelo sistema veterinário..	31
Tabela 7 - Resultados das tipificações histológicas tumorais pelo sistema humano.	31
Tabela 8 - Comparação entre as classificações veterinária e humana de osteossarcoma.	32
Tabela 11 - Graduação Tumoral pelo Sistema Humano.....	33
Tabela 12 - Graduação Tumoral pelo Sistema Veterinário	33
Tabela 13 - Índice de proliferação dos casos de OSA canino segundo a classificação de Ki-67	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Frequência de cães portadores de OSA segundo o sexo.....	28
Figura 2 - Distribuição das raças dos cães portadores de OSA.	29
Figura 3 - Proporção de acometimento do osteossarcoma canino levando-se em consideração os membros acometidos.	29
Figura 4 - Histograma dos pesos dos animais portadores de OSA.	30
Figura 5 - Histograma das idades dos animais analisados.	30

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Aspectos gerais do osteossarcoma	14
2.2 Sistemas de graduação dos osteossarcomas.....	16
2.3 Diagnóstico do osteossarcoma	16
2.4 Marcador Ki-67.....	18
2.5 Graduação do osteossarcoma	18
3. OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivo Específico.....	19
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4.1 Critério de Seleção das Amostras	19
4.2 Processamento das Amostras	20
4.2.1 Macroscopia	20
4.2.2 Fixação e descalcificação.....	20
4.2.3 Processamento histológico	20
4.3 Classificação e Graduação Histopatológica.....	20
4.4 Técnica de imuno-histoquímica.....	26
4.4.1 Análise das reações imuno-histoquímicas	27
4.4.2 Forma de análise dos resultados.....	28
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO.....	36
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
9. TRABALHOS CIENTÍFICOS	41

RESUMO	42
INTRODUÇÃO.....	43
MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
RESULTADOS	48
DISCUSSÃO	50
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS	51

GOMES, M.C. Anatomia Patológica Comparada – Viabilidade da utilização da Classificação Anatomopatológica Humana de Osteossarcoma Apendicular em Caninos (*Canis familiaris*), 2023. 39 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O osteossarcoma (OSA) representa de 80 a 85% dos tumores malignos ósseos de cães, sendo uma das neoplasias com comportamento de maior agressividade na espécie, semelhante ao que ocorre nos seres humanos em crianças e adolescentes. Os sistemas de classificação e graduação histopatológicos humanos de tumores ósseos, no entanto, estão mais amplamente consolidados do que os veterinários. O objetivo geral do trabalho foi realizar a comparação entre os sistemas de classificação e graduação histopatológicos estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde tanto humanos quanto veterinários, e assim verificar as diferenças e as semelhanças anatomopatológicas da neoplasia nas duas espécies. O marcador anti Ki-67 determinou o índice de proliferação celular. Foi realizada pesquisa retrospectiva e prospectiva em peças cirúrgicas de tumores ósseos em membros apendiculares caninos do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu, São Paulo. Os diagnósticos obtidos através das classificações e graduações humana e animal foram transformados em proporções dividindo-se a quantia individual pela quantia total e comparadas com teste Chi-quadrado, pelo programa Bioestat. A graduação de osteossarcoma pelo sistema humano resultou em grau I (20,8%), grau II (39,6%), grau III (22,6%) e grau IV (17,0%). Já a graduação pelo sistema veterinário resultou em grau I (90,6%) e grau II (9,4%). Foram comparadas as tabelas de tipificação histológica humana e veterinária pelo teste Chi-quadrado, resultando em $p=0,7373$, ou seja, não houve diferença estatística significativa. Também foram comparadas as tabelas de graduação tumoral humana e veterinária, resultando em $p<0,001$, ou seja, havendo diferença estatística significativa. A princípio, não há, para esta amostra, aplicabilidade da graduação tumoral humana nos tumores ósseos apendiculares primários caninos.

Palavras-chave: neoplasia óssea, cão, histopatologia, patologia comparada, imunofenotipagem, Ki-67.

GOMES, M.C. Comparative pathological anatomy – Feasibility of using the human pathological classification of appendicular osteosarcoma in canines (*Canis familiaris*), 2023. 39 p. Dissertation (Master's) – School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University (UNESP), Botucatu.

ABSTRACT

Osteosarcoma (OSA) represents 80 to 85% of malignant bone tumors in dogs, being one of the neoplasms with the most aggressive behavior in the species, similar to what occurs in humans, allowing comparative studies between the two species. The human histopathological classification and grading systems of bone tumors, however, are more widely consolidated than the veterinary ones. This is because the former provide greater clinical value and more efficiently establish the prognostic value for osteosarcomas in humans. The general objective of this study was to compare the histopathological classification and grading systems established by the World Health Organization for both humans and veterinarians, and thus verify the pathological differences and similarities of the neoplasia in both species. The anti Ki-67 marker determined the cell proliferation index, serving as a comparative tool between classifications. . A retrospective and prospective study was carried out on surgical specimens of bone tumors in canine appendicular limbs at the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science/UNESP, Botucatu campus, São Paulo. The diagnoses obtained through the human and animal classifications and graduations were transformed into proportions by dividing the individual amount by the total amount and compared with the Chi-square test, using the Bioestat program. Grading of osteosarcoma by the human system resulted in grade I (20.8%), grade II (39.6%), grade III (22.6%) and grade IV (17.0%). Graduation through the veterinary system resulted in grade I (90.6%) and grade II (9.4%). The human and veterinary histological typification tables were compared using the Chi-square test, resulting in $p=0.7373$, that is, there was no statistically significant difference. The human and veterinary tumor grading tables were also compared, resulting in $p<0.001$, that is, there was a statistically significant difference. At first, for this sample, there is no applicability of human tumor grading in canine primary appendicular bone tumors.

Key words: bone neoplasm, dog, histopathology, immunophenotyping, compared pathology, Ki-67

1. INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OSA) representa cerca de 80-85% dos tumores malignos ósseos de cães, sendo uma das neoplasias com comportamento de maior agressividade na espécie semelhante ao que ocorre nos seres humanos em crianças e adolescentes. Além disso, o osteossarcoma é diagnosticado com maior frequência no esqueleto apendicular, em cães e humanos. A semelhança biológica entre o OSA canino e humano e prevalência dez vezes maior dessa neoplasia em cães são fatores que favorecem o estudo.

O diagnóstico definitivo do osteossarcoma humano e canino é realizado através de exame histopatológico, o qual evidencia-se de células mesenquimais fusiformes malignas junto a osteoide. A classificação de tumores ósseos de animais domésticos publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1994, apesar de não ser única, permanece como um padrão levando-se em conta seu caráter oficial. Em contrapartida, na medicina humana, a classificação oficial de tumores de tecidos moles e osso tem sido periodicamente atualizada. Neste último sistema, há subclassificações adicionais como osteossarcoma central de baixo grau, superficial de alto grau e osteossarcoma de pequenas células.

A implementação de classificações humanas à veterinária poderia ser vantajosa tendo em vista diagnósticos diferenciais. Um exemplo envolve o OSA de pequenas células, que pode ter morfologia semelhante a neuroblastomas e linfomas não-Hodgkin, neoplasias que ocorrem isoladamente em esqueleto de cães. Questiona-se também a utilidade da subclassificação de OSA osteoblástico não produtivo ou produtivo do sistema veterinário, sendo que há indícios de não haver valor prognóstico para essa característica.

Os sistemas de classificação e graduação histopatológicos humanos de tumores ósseos, no entanto, estão mais amplamente consolidados do que os veterinários. O objetivo geral do trabalho foi realizar a comparação entre os sistemas de classificação e graduação histopatológicos estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde tanto humanos quanto veterinários, e assim verificar as diferenças e as semelhanças anatomopatológicas da neoplasia nas duas espécies.

O presente trabalho busca analisar as possíveis semelhanças e diferenças entre as classificações e graduações caninas e humanas do osteossarcoma

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais do osteossarcoma

No Brasil, os dados sobre o osteossarcoma em cães são escassos, havendo poucos trabalhos que abordem aspectos epidemiológicos da doença (DALECK et al., 2002; DA SILVEIRA et al., 2008; TROST et al. 2012). Porém, alguns relatos publicados nos conferem dados importantes. Aproximadamente 75-79,5% dos osteossarcomas ocorrem no esqueleto apendicular, e perto de 20-25% no esqueleto axial (TROST et al. 2012; THOMPSON e DITTMER, 2017). Com relação à localização anatômica, existem regiões de maior incidência no caso dos cães, sendo esta uma neoplasia característica de raças grandes e gigantes.

As raças de maior risco a desenvolver osteossarcoma são as seguintes: São Bernardo, Dogue Alemão, Setter Irlandês, Dobermann, Pastor Alemão, Golden Retriever e Boxer. A média de peso dos cães acometidos é 40 kg, embora o tamanho seja um fator de risco mais importante que o peso corpóreo (LIPTAK et al., 2004; EHRHART et al., 2013; TROST et al. 2012; THOMPSON e DITTMER, 2017). Mesmo assim, cerca de 2,6-5% de cães de pequeno a médio porte podem desenvolver osteossarcoma, provavelmente por ser semelhante ao tumor em crianças e adolescentes, onde ocorre um surto de crescimento que favorece o aparecimento do osteossarcoma (RU et al., 1998; TUOHY et al., 2019).

A literatura indica que há uma tendência do desenvolvimento do osteossarcoma em raças de portes grandes ou gigantes, o que indica que tanto o peso quanto a altura possam estar envolvidos no desenvolvimento desse tumor (ANFINSEN *et al.* 2011, MAKIELSKI *et al.*, 2019).

Há uma grande variação no que diz respeito à média de idade dos cães acometidos, ocorrendo principalmente em cães de meia-idade a idosos, com idade média de 7 anos (EHRHART et al., 2013; GOMES et al., 2006; TROST et al., 2012; TUOHY et al., 2019).

No geral, machos parecem ser mais predispostos que fêmeas, com um estudo mostrando razão (macho:fêmea) de 1,08:1 (TROST et al., 2012; THOMPSON e

DITTMER, 2017). Apesar disso, outro estudo com 52 animais apresentando osteossarcoma demonstrou a proporção macho:fêmea de 0,95:1,0 (TUOHY et al., 2019).

Alguns autores afirmam que não é possível correlacionar nenhum agente etiológico ou predisposição hereditária com o desenvolvimento desta neoplasia embora possa haver uma correlação entre a castração e a ocorrência de osteossarcoma (DALECK *et al.*, 2002; DALECK *et al.* 2006; EHRHART *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2006; HOFFMAN *et al.*, 2013; TUOHY *et al.*, 2019). Pesquisas evidenciaram que há uma chance maior de 1,3-1,6x em machos e 1,9-2,5x em fêmeas de ocorrer osteossarcoma em animais castrados, sendo que Rottweilers apresentam uma chance maior (RU et al., 1998; COOLEY et al., 2002; BELANGER et al., 2017).

Outros fatores de risco podem ser associados ao osteossarcoma canino (FENGER et al., 2014). Como exemplo, há evidências de que radiação ionizante, implantes metálicos e fraturas prévias possam ser capazes de induzir osteossarcoma tanto em humanos quanto em cães (SELMIC *et al.*, 2018; THOMPSON e DITTMER, 2017; WILSON *et al.*, 2010). Além disso, a osteomielite crônica e o infarto ósseo estão possivelmente correlacionados a osteossarcoma em humanos e cães (FENGER *et al.*, 2014).

O comportamento biológico desta neoplasia é caracterizado por invasão local agressiva dos tecidos subjacentes e disseminação hematogênica rápida, geralmente para os pulmões. Em torno de 90% das lesões metastáticas são encontradas nos pulmões, podendo também ocorrer em outras localizações, tais como pele, costelas, ossos longos, pelve e esterno. Cerca de 80% dos cães morre devido à metástase pulmonar (ON e COUTO, 2010; SZEWCZYK et al., 2014).

Corroborando o que diz a literatura, em um estudo 40% das mortes causadas por osteossarcoma foi de um grupo de animais com média de 31 kg, e menos de 10% dos óbitos são de cães com média de 5 kg (GUSTAFSON *et al.*, 2018). Além disso, está associado a filhotes de raças grandes que crescem rapidamente (MAKIELSKI *et al.*, 2019). Isso pode ser explicado pelas regiões de metáfise suportarem maior peso corporal, levando à injúria constante das células de proliferação rápida, gerando uma susceptibilidade maior a erros de replicação gênica (FENGER *et al.*, 2014).

Em cães, o osteossarcoma extraesquelético possui maior raridade e não envolve tecido ósseo ou periosteal (PATNAIK, 1990). Este tipo de osteossarcoma pode surgir

espontaneamente na glândula mamária e no esôfago infestado por *Spirocerca lupi*, além de poder atingir relativamente com menos frequência o trato gastrointestinal, tecido subcutâneo, baço, trato urinário, fígado, pele, musculatura, globo ocular e tireoide (PATNAIK, 1990; PAZZI *et al.*, 2013; CRAIG *et al.*, 2016).

2.2 Sistemas de graduação dos osteossarcomas

Na medicina humana, o método de graduação histológica para tumores de tecidos ósseos mais atual e aceito é o proposto pelo *College of American Pathologists*, sendo baseado nas subclassificações morfológicas de sarcomas ósseos (INWARDS e OLIVEIRA, 2013; RUBIN *et al.*, 2013). Na medicina veterinária, no entanto, há controvérsias quanto aos sistemas de graduação histopatológica para neoplasias ósseas (SCHOTT *et al.*, 2017). Esses trabalhos apresentaram resultados variáveis quanto ao valor prognóstico das características individuais histológicas e aos sistemas de graduação propostos (KIRPENSTEIJN *et al.*, 2002; LOUKOPOULOS e ROBINSON, 2007).

A falta de padronização de variáveis relativas às medidas prognósticas, assim como a não inclusão de dados possivelmente relevantes para o diagnóstico, como método e tempo de descalcificação das amostras, são fatores que podem dificultar a determinação do valor prognóstico das variáveis de classificação histopatológica em meta-análises (BOERMAN *et al.*, 2012). Por isso, classificar OSA canino com o sistema humano, que se utiliza da classificação da OMS, tem em vista comparar qual sistema, o humano ou o veterinário, possui melhor valor preditivo frente ao índice de proliferação celular (IPC) com Ki-67, que possui correlação com a agressividade tumoral (VOLLMER *et al.*, 1989).

2.3 Diagnóstico do osteossarcoma

O diagnóstico de tumor ósseo maligno primário pode ser sugerido pelos sinais clínicos, que muitas vezes levam à suspeita de injúria ortopédica quando o histórico vem acompanhado de trauma, já que claudicação é o primeiro sinal na maioria dos casos (DALECK *et al.*, 2002; DALECK *et al.*, 2006; THOMPSON e DITTMER, 2017).

Ao exame clínico, verifica-se dor e edema palpável dentro de algumas semanas, com progressão à atrofia muscular do membro afetado (THOMPSON e DITTMER, 2017). Os linfonodos regionais estão raramente afetados, sendo observados 4% de acometimento em estudo com 228 casos de osteossarcoma canino (HILLERS *et al.*,

2005). Exames laboratoriais e evidências radiográficas ainda podem sugerir a doença, no entanto, um diagnóstico definitivo é baseado na avaliação citológica e histopatológica (EHRHART et al., 2013; THOMPSON e DITTMER, 2017).

O osteossarcoma pode ter uma aparência radiográfica lítica, primariamente esclerótico (blástico ou produtivo), ou, mais comumente, misto apresentando tanto o aspecto lítico como produtivo (THRALL, 2017; THOMPSON e DITTMER, 2017). Outras evidências incluem aumento de volume dos tecidos moles com calcificação se estendendo a estes tecidos formando espículas periosteais (aspecto de explosão solar, ou *sunburst*) e a presença do “Triângulo de *Codman*”, que se caracteriza por uma reação óssea entre o periósteo e o córtex (GOMES et al., 2006; EHRHART et al., 2013).

Pode haver a ocorrência de fraturas ósseas patológicas ocasionadas pelo tumor (BHANDAL e BOSTON, 2011). É um tumor que pode frequentemente ultrapassar o córtex e, em humanos, chega a dimensões de mais de 5 cm (SLAYTER et al., 1994).

O aumento da concentração sérica de Fosfatase Alcalina (FA) é um achado laboratorial que tem sido observado em 40-80% dos pacientes com osteossarcoma. Este aumento tem sido associado à atividade osteoblástica das células tumorais (BACCI et al., 2002; BARGER et al., 2005; RYSEFF e BOHN, 2012).

Em aspirados citológicos de osteossarcoma, as células podem ocorrer isoladas ou em grupos, com morfologia arredondada a fusiforme, com marcado pleomorfismo, múltiplos nucléolos, macronúcleos e outros sinais de malignidade. Uma evidência característica observada na microscopia óptica é a presença de osteoide circundado por células tumorais aparecendo como um material fibrilar basofílico. Estas estruturas não são encontradas na maioria dos aspirados de osteossarcoma, porém, quando encontradas, sua presença sugere forte evidência de tumor ósseo (FIELDER, 2014; BARGER, 2016).

Ao exame histopatológico há grande variedade na aparência histológica, mas em todos os casos um diagnóstico definitivo é baseado na presença de osteoide e/ou osso por células mesenquimais malignas. Os subgrupos histológicos incluem osteossarcomas osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, osteoclástico, indiferenciado e telangiectásico, aparentemente não existindo, nos cães, diferença em relação ao comportamento biológico entre esses subgrupos histológicos (EHRHART et al., 2013; SCHOTT et al., 2017).

Há estudos que contradizem tal afirmação, no entanto: animais com o osteossarcoma fibroblástico podem apresentar melhor prognóstico em cães e humanos (LASKAR et al., 2008; AL-KHAN et al., 2020). Além disso, no homem, o subtipo condroblástico apresenta maior resistência à quimioterapia, semelhante ao que ocorre em condrossarcomas de alto grau devido à presença de vasculatura não homogênea, pH e aumento da pressão intersticial, p-glicoproteína e ativação das vias de sobrevivência celular, todos os quais potencialmente impedem a administração de drogas e a ação farmacológica. (LASKAR et al., 2008; CHANDHANAYINGYONG, 2012).

2.4 Marcador Ki-67

O marcador para Ki-67 (clone MIB1) pode ser utilizado para determinar o IPC, cujo aumento está correlacionado tanto ao grau histológico quanto ao prognóstico em osteossarcomas humanos (VOLLMER *et al.*, 1989; SCOTLANDI *et al.*, 1995; MANDANPOUR, 2014; MARINHO *et al.*, 2010; BALDASSO, 2019). O IPC, utilizando o Ki-67, tem sido aplicado em neoplasias caninas tais como mastocitomas e tumores mamários, embora existam poucos relatos de osteossarcoma em cães (BERLATO *et al.*, 2015; MAGLENNON *et al.*, 2008; MARINHO *et al.*, 2010; PEÑA *et al.*; 1998; ZUCCARI *et al.*, 2008).

Há estudos em osteossarcomas caninos que alegam inexistência de relação entre grau do tumor e expressão do Ki-67 (DAVIES *et al.*, 2012). Há, porém, indícios de que a aplicabilidade desse índice possa auxiliar no diagnóstico e na determinação do prognóstico de osteossarcomas caninos (OHTA *et al.*, 2004).

2.5 Graduação do osteossarcoma

A graduação histopatológica do osteossarcoma de cães é baseada no índice mitótico, pleomorfismo celular, matriz celular, celularidade tumoral, necrose tumoral e número de células multinucleadas (KIRPENSTEIJN et al., 2002; LOUKOPOULOS e ROBINSON, 2007).

Há evidências, em osteossarcoma canino, de que tais parâmetros estejam correlacionados ao comportamento metastático; além disso, 25% dos cães com tumores categorizados em graus I e II foram correlacionados com sobrevida livre de doença maior do que os animais com grau III (KIRPENSTEIJN et al., 2002). No entanto, na medicina veterinária, tais sistemas de gradação são ainda controversos por não apresentarem resultados consistentes (SCHOTT et al., 2017; THOMPSON e DITTMER,

2017). Além disso, em um estudo de Kirpensteijn et al. (2002), a classificação veterinária não obteve correlação com a sobrevida de cães com osteossarcoma.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar estudo retrospectivo de casos de OSA caninos por meio da anatomia patológica comparada utilizando-se a classificação OMS humana (FLETCHER *et al.*, 2013) com a classificação da OMS da medicina veterinária (SLAYTER *et al.*, 1994) a fim de se verificar a possibilidade da utilização da classificação humana nos diagnósticos dos tumores ósseos apendiculares caninos.

3.2 Objetivo Específico

Após classificar e graduar as amostras de osteossarcoma, será avaliado o índice de proliferação celular (Ki-67 MIB1) dos diferentes tipos de OSA canino, correlacionando-os com a classificação e graduação humanas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Critério de Seleção das Amostras

Foi realizada pesquisa retrospectiva e prospectiva em peças cirúrgicas de tumores ósseos em membros apendiculares caninos do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu, São Paulo. Para o estudo, foram resgatadas amostras histopatológicas de osteossarcoma canino apendicular dos anos de 2003 a 2022 da mesma unidade

Os animais passaram pelo exame de clínico, cirúrgico, radiológico e patológico. O diagnóstico de osteossarcoma apendicular foi realizado com base na triagem citopatológica e na posterior confirmação histopatológica. Foram obtidos dados clínicos do sistema eletrônico integrado do Hospital, sendo recolhidas informações como idade, raça, sexo e localização topográfica das lesões. As biópsias tiveram origem de membros amputados (biópsia excisional) e biópsias incisionais.

Como foi um estudo retrospectivo, os casos não foram acompanhados e a quimioterapia não foi considerada.

O estudo foi realizado com a aprovação do CEUA, sob protocolo número 130/2020.

4.2 Processamento das Amostras

4.2.1 Macroscopia

As amostras, quando provenientes de peças cirúrgicas, tiveram o tecido cutâneo, subcutâneo e muscular, adiposo e subcutâneo ao tumor devidamente retirado antes da secção. O osso foi seccionado longitudinalmente, seguido por secções paralelas seriadas cujos fragmentos tinham 3 a 4 mm de espessura. Foram amostrados três fragmentos de cada caso. A serra utilizada foi a C.A.F. Modelo SFO 255. Os fragmentos foram lavados em água corrente lenta e papel toalha úmido para retirar *debris* ou poeira óssea eventualmente aderidos devido ao processo de serragem. Então, cada fragmento foi armazenado em cassete histológico e apropriadamente identificado.

4.2.2 Fixação e descalcificação

As amostras foram fixadas primeiramente em formalina tamponada a 10%, com proporção 1:10 com relação à amostra, durante 48 horas. Após esse período, os fragmentos, obtidos por biópsia incisional, foram lavados com água corrente por 10 minutos e colocadas nas soluções de ácido nítrico a 10% para descalcificação em temperatura ambiente. O tempo de descalcificação variou entre 24 a 48 horas. Foi utilizado material de rotina.

4.2.3 Processamento histológico

As amostras foram processadas no histotécnico Leica TP1020, passando pelas etapas de desidratação, diafanização, impregnação pré-estabelecidas pelo laboratório de pesquisa do Serviço de Patologia Veterinária da FMVZ - UNESP, Botucatu. Após isso, as amostras foram incluídas no histoinclusor Leica EG1140H Modell em parafina aquecida a 60°C, microtomizadas no micrótomo Leica RM2155 em espessura de 4 µm e colocados em lâminas histológicas devidamente identificadas, seguindo para a estufa a 60°C. A coloração com hematoxilina e eosina foi realizada com a hematoxilina de Harris e seguindo o procedimento padrão do laboratório. As lâminas foram então finalizadas com resina e lamínula de vidro.

4.3 Classificação e Graduação Histopatológica

O diagnóstico e a classificação histopatológica de OSA foram realizados com as amostras coradas em hematoxilina e eosina, sob microscopia de luz. Primeiramente, as

amostras foram classificadas conforme SLAYTER *et al.*, 1994, Tabela 1, seguido pela graduação conforme KIRPENSTEIJN *et al.*, 2002, Tabela 2.

O grau final foi estabelecido conforme a Tabela 2 e as pontuações obtidas das escalas anteriormente descritas.

Após a determinação da classificação e graduação veterinárias, as amostras foram novamente classificadas e posteriormente classificadas por um patologista (MCG), mesmo patologista que classificou a graduação veterinária, conforme as Tabelas 3 e 4 (FLETCHER *et al.*, 2013; RUBIN *et al.*, 2013). A leitura foi randomizada de forma que o diagnóstico prévio das amostras não ficasse evidente ao patologista.

Assim, foi feita a comparação, conforme ilustra a Tabela 5, obtendo-se as classificações em comum entre as duas espécies.

|

Tabela 1 - Classificação histopatológica veterinária de osteossarcomas esqueléticos.

Classificações veterinárias de osteossarcoma	Características principais para o diagnóstico
CENTRAL	Origem em porção de medular ou central
Pouco diferenciado	Alto grau de indiferenciação celular e pleomorfismo
Osteoblástico	Osteoblastos com citoplasma basofílico, arredondado a fusiforme, núcleo hipercromático e matriz osteoide/óssea em padrão de “laço” predominantes
Produtivo	Intensa produção de osteoide
Não produtivo	Escassa produção de osteoide
Condroblástico	Produção de matriz condroide predominante
Fibroblástico	Osteoblastos fusiformes predominantes
Telangiectásico	Regiões com lagos de hemácias junto a áreas sólidas de osteoblastos neoplásicos
Grandes células	Áreas focais de predominância de células gigantes multinucleadas
PERIFÉRICO	Origem no Perióstio
Periosteal	Aparência de osteossarcoma condroblástico bem diferenciado; reação periosteal com trabéculas em ângulos retos em relação ao córtex.
Parosteal	Trabéculas ósseas paralelas circundadas por osteoblastos fusiformes com baixo grau de atipia celular

Fonte: SLAYTER *et al.* (1994)

Tabela 2 - Sistema de graduação para osteossarcoma canino.

Grau	Pleomorfismo	Mitoses	Matriz	Necrose
I	0 - 1 (25%)	< 10*	1 (> 50%)	0 - 1 (< 25%)
II	2 (25 - 50%)	10 – 20	2 (25 - 50%)	2 (25 - 50%)
III	3 - 4 (>50%)	> 21	3 (< 25%)	3 - 4 (>50%)

*Foram contadas todas as mitoses em 10 campos de 40x.

Fonte: KIRPENSTEIJN et al. (2002)

Tabela 3 - Classificação histopatológica humana de osteossarcomas esqueléticos.

Classificações humanas de osteossarcoma	Características principais para o diagnóstico
CONVENCIONAL	Origem em porção medular ou central
Osteoblástico	Matriz osteoide/óssea em padrão de “laço” predominantes
Condroblástico	Produção de matriz condroide predominante
Fibroblástico	Células fusiformes predominantes, escasso osteoide
Pequenas células	Células mesenquimais redondas ou fusiformes curtas
Telangiectásico	Regiões com lagos de hemácias junto a áreas sólidas de osteoblastos neoplásicos
Central de baixo grau	Estroma hipocelular fibroblástico com produção moderada de osteoide; atipia de osteoblastos é mínima
Osteossarcoma secundário	OSA em locais com doenças prévias (i. e. doença de Paget) ou radioterapia
SUPERFICIAL	Origem no Perióstio
Parosteal	Estroma hipocelular, com trabéculas ósseas paralelas; atipia de osteoblastos é sutil
Periosteal	Aparência de um osteossarcoma condroblástico moderadamente diferenciado
Superficial de alto grau	Situados na superfície; apresentam áreas macias; características semelhantes ao OSA convencional

Fonte: FLETCHER *et al.* (2013)

Tabela 4 – Graduação histológica humana de osteossarcomas.

Grau	Classificação de osteossarcoma
Grau I	Parosteal
	Central de baixo grau
Grau II	Periosteal
Grau III	Convencional
	Telangiectásico
	Pequenas células
	Alto grau superficial
	Secundário

Fonte: RUBIN et al. (2013)

Tabela 5 - Comparação entre os sistemas canino e humano, estabelecendo as classificações em comum.

Classificação veterinária de osteossarcoma	Classificação humana de osteossarcoma	Classificações em comum
CENTRAL	CONVENCIONAL	(Sinônimos)
Osteoblástico	Osteoblástico	Osteoblástico
Produtivo		
Não produtivo		
Condroblástico	Condroblástico	Condroblástico
Fibroblástico	Fibroblástico	Fibroblástico
Grandes células		
Pouco diferenciado		
Telangiectásico	Telangiectásico	Telangiectásico
	Pequenas células	
	Central de baixo grau	
	Osteossarcoma Secundário	
PERIFÉRICO	SUPERFICIAL	(Sinônimos)
Parosteal	Parosteal	Parosteal
Periosteal	Periosteal	Periosteal
	Superficial de alto grau	

Fontes: SLAYTER et al. (1994); FLETCHER et al. (2013).

4.4 Técnica de imuno-histoquímica

Foram seccionados segmentos de 4 µm de espessura foram posicionados em lâminas eletrostáticas silanizadas (ImmunoSlide, EasyPath) e mantidos em estufa a 60°C por 12 horas. Em seguida, realizou-se a desparafinização em xilol (5 minutos), seguida

por reidratação em etanol com gradientes decrescentes (100% e 95%), três minutos cada. As amostras foram então lavadas em água deionizada por 30 segundos.

O procedimento seguiu com o bloqueio da peroxidase endógena, utilizando-se um banho de uma hora em peróxido de hidrogênio 30% diluído a 10% em álcool metílico PA. A recuperação antigênica ocorreu na câmara de pressão microprocessada a 125°C por 30 minutos (Pascal, DakoCytomation) com TRIS EDTA pH 9,0. O bloqueio da proteína endógena foi feito em uma solução de leite desnatado em pó a 3% durante uma hora. O anticorpo primário (Ki-67, clone MIB-1, Dako, IR626) foi diluído a 1:100 e incubado por duas horas a temperatura ambiente. As lavagens a partir deste ponto com solução de tris (hidroximetil) aminometano (TRIS) tamponada (pH 7,4).

O kit para amplificação e detecção foi o Novolink (Leika Biosystems, Polymer Detection System, anti-mouse-rabbit), cujo anticorpo secundário (Novocastra Post Primary), foi incubado por 60 minutos, seguido por lavagem com TRIS e aplicação do polímero (Novolink Polymer), com incubação por mais 60 minutos. O cromógeno diaminobenzina (DAB, Novocastra) foi diluído no momento da aplicação (diluyente DAB Substrate Buffer, Novolink), e sua concentração foi de 50 µl/ml. Em seguida, as amostras coradas em Hematoxilina de Harris por 4 min e lavadas com água por 10 min para posterior montagem.

Reações de controle positivo em tecido de linfonodo incluídas nas baterias de lâminas, e os controles negativos produzidos sem a adição do anticorpo primário em corte de osteossarcoma, sendo incubado somente o diluyente.

4.4.1 Análise das reações imuno-histoquímicas

A avaliação da reação de imuno-histoquímica foi realizada com microscópio óptico. Foi considerada se a reação foi positiva ou negativa e a localização nuclear, no caso do Ki-67.

O índice de proliferação celular (IPC) é uma porcentagem obtida visualizando-se 10 campos representativos de maior aumento (objetiva de 40x) contando-se 100 células neoplásicas cada, realizando-se a porcentagem de células com a marcação nuclear positiva para o anticorpo Ki-67, segundo VOLLMER *et al.* (1989). O IPC foi considerado baixíssimo ao haver reatividade nuclear <5% das células; baixo quando o

IPC foi superior a 5 e menor ou igual a 10%; alto - quando o IPC foi maior que 10 e menor ou igual a 30% e altíssimo, quando IPC foi maior que 30%.

4.4.2 Forma de análise dos resultados

Os resultados epidemiológicos foram expressos na forma de gráficos e expressos em porcentagem, como estatística descritiva.

Os diagnósticos obtidos através das classificações e graduações humana e animal foram transformados em proporções dividindo-se a quantia individual pela quantia total e comparadas com teste Chi-quadrado, pelo programa Bioestat.

5. RESULTADOS

Foram analisados 54 casos de histopatologia com diagnóstico prévio de osteossarcoma, datados de 2003 a 2022. A amostra tinha 31,5 % (n=17) de cães machos e 68,5% fêmeas (n=37) (Figura 1)

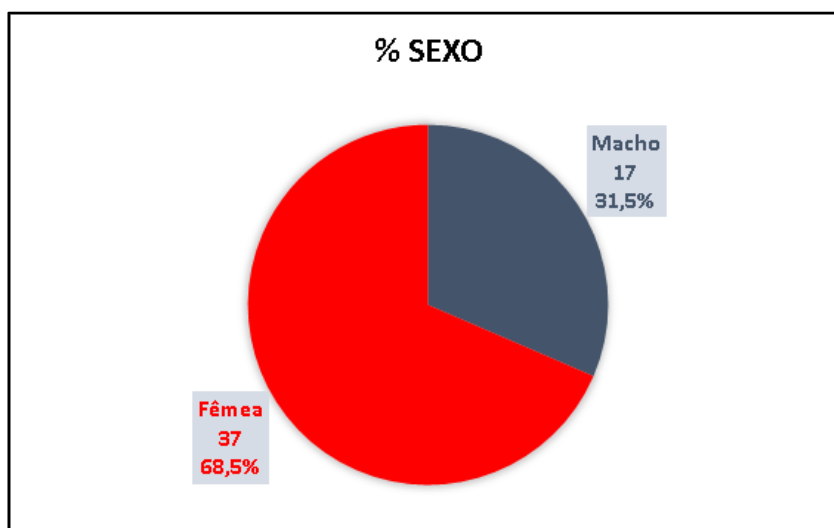


Figura 1 - Frequência de cães portadores de OSA segundo o sexo

As raças tiveram os seguintes percentuais de participação na amostra: SRD - 44,4%, Rottweiler - 11,1%, Boxer - 7,4%, Labrador - 7,4%, Pitt Bull - 5,6%, Golden Retriever, Pastor Alemão, Poodle e São Bernardo com 3,7% cada um, e Airedale Terrier, Akita, Cocker Spaniel, Setter Inglês e Weimaraner com 1,9% cada um. (Figura 2).

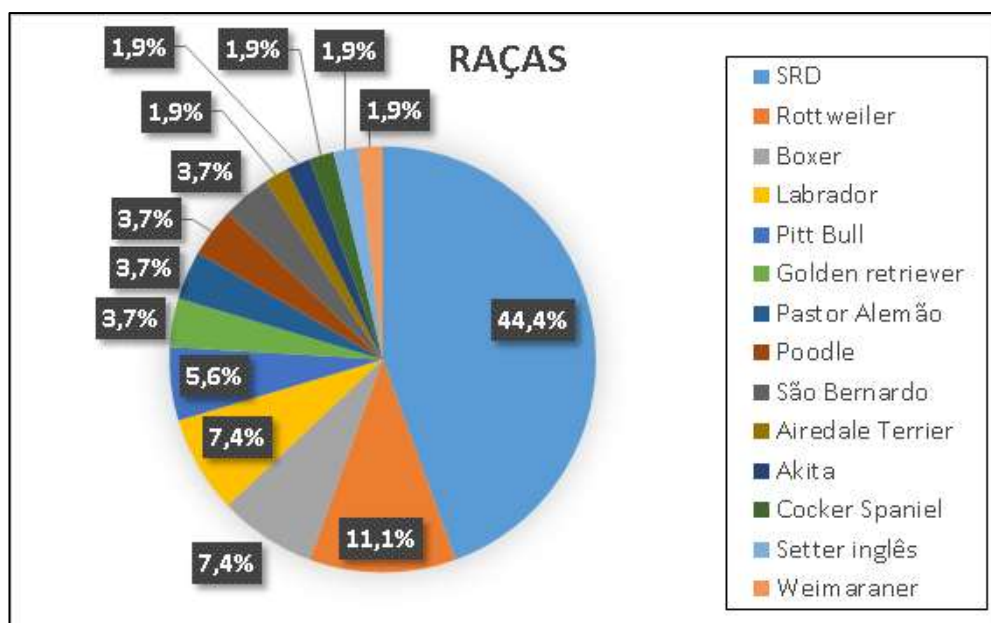


Figura 2 - Distribuição das raças dos cães portadores de OSA.

A proporção de acometimento do osteossarcoma canino considerando-se os membros, houve 56,1% dos casos em membros torácicos, 43,9% em membros pélvicos,

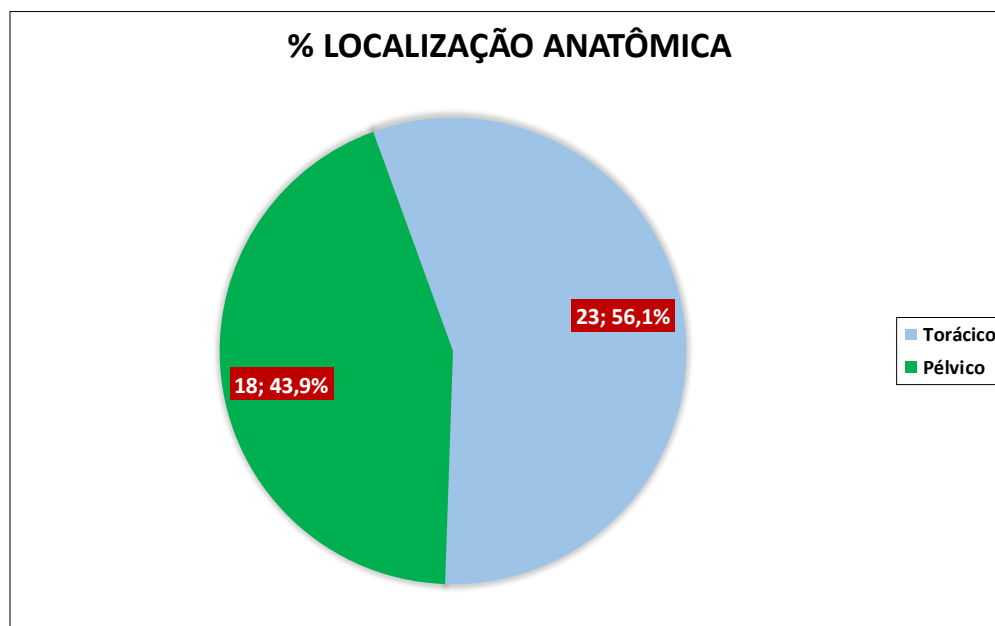


Figura 3 - Proporção de acometimento do osteossarcoma canino levando-se em consideração os membros acometidos.

Em relação ao peso, a maior frequência foi de animais entre 21 a 42 quilos, considerados de porte médio e grande (GRANDJEAN, 2001), conforme a Figura 4.

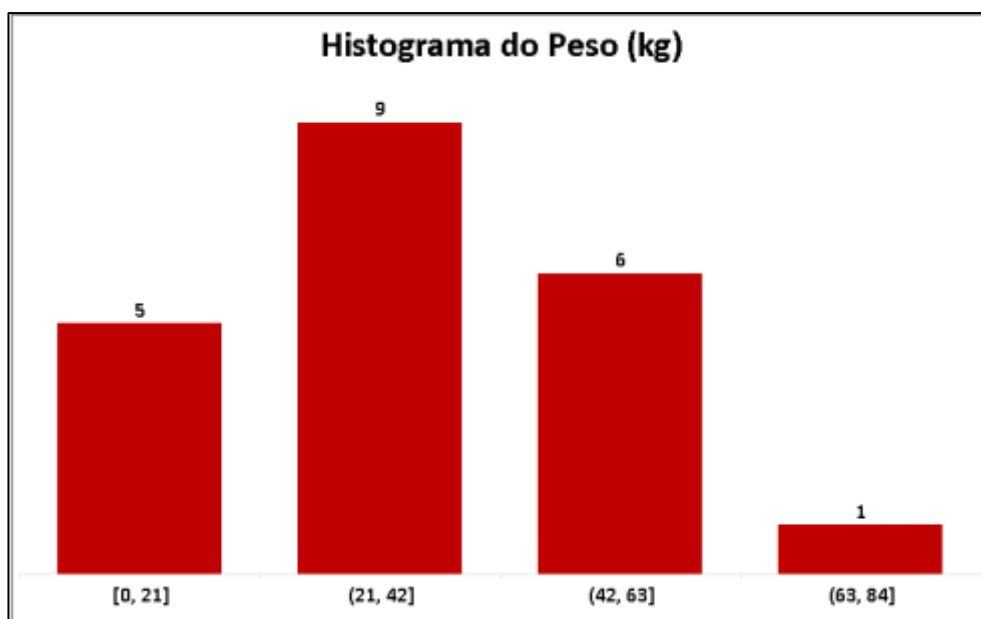


Figura 4 - Histograma dos pesos dos animais portadores de OSA.

A análise da idade dos animais revelou maior frequência de animais no intervalo de 7 a 10 anos, conforme a Figura 5.

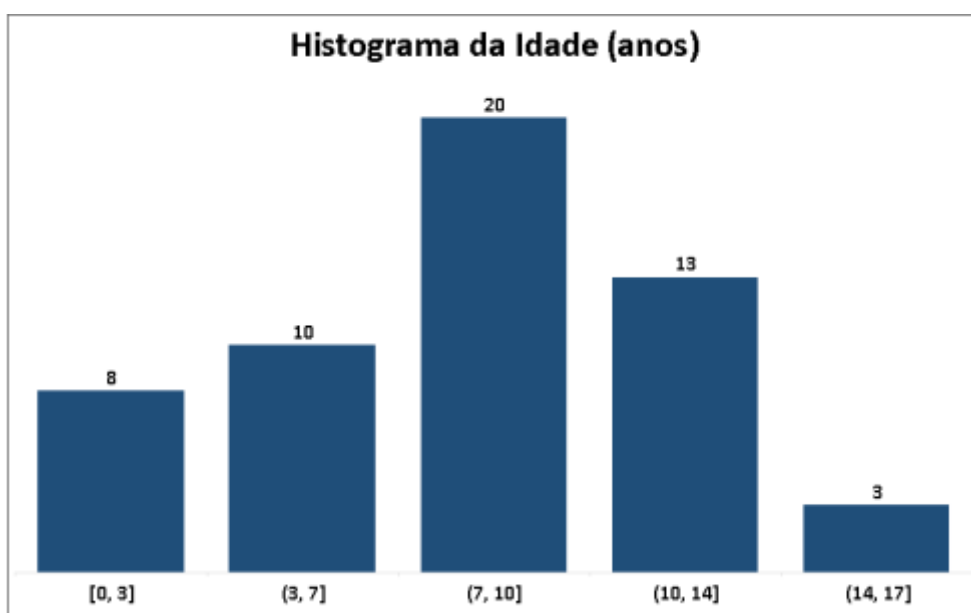


Figura 5 - Histograma das idades dos animais analisados.

(Figura 5).

Tabela 6 - Resultados das tipificações histológicas tumorais pelo sistema veterinário

Classificação	% de Ocorrências na Amostra
Osteoblástico	79,2%
Fibroblástico	15,1%
Anaplásico	1,9%
Condroblástico	1,9%
Telangiectásico	1,9%

Tabela 7 - Resultados das tipificações histológicas tumorais pelo sistema humano.

Classificação	% de Ocorrências na Amostra
Osteoblástico	71,7%
Fibroblástico	15,1%
Pequenas células	7,5%
Anaplásico	1,9%
Condroblástico	1,9%
Telangiectásico	1,9%

Tabela 8 - Comparação entre as classificações veterinária e humana de osteossarcoma.

Classificação veterinária de osteossarcoma	Classificação humana de osteossarcoma	Classificações em comum
CENTRAL	CONVENCIONAL	(Sinônimos)
Osteoblástico	Osteoblástico	Osteoblástico
Produtivo		
Não produtivo		
Condroblástico	Condroblástico	Condroblástico
Fibroblástico	Fibroblástico	Fibroblástico
Grandes células		
Pouco diferenciado		
Telangiectásico	Telangiectásico	Telangiectásico
	Pequenas células	
	Central de baixo grau	
	Osteossarcoma Secundário	
PERIFÉRICO	SUPERFICIAL	(Sinônimos)
Parosteal	Parosteal	Parosteal
Periosteal	Periosteal	Periosteal
	Superficial de alto grau	

Fontes: SLAYTER et al. (1994); FLETCHER et al. (2013).

Já a relação dos diagnósticos humano e veterinário foi realizado por teste G, conforme as Tabelas 9 e 10, havendo diferença estatística significativa entre os níveis de diagnóstico e entre os diagnósticos ($p < 0,001$).

A seguir, a Figura 8 apresenta uma fotomicrografia da reação de imuno-histoquímica para o anticorpo anti-Ki67. Observar a intensa marcação positiva (núcleos de coloração marrom).

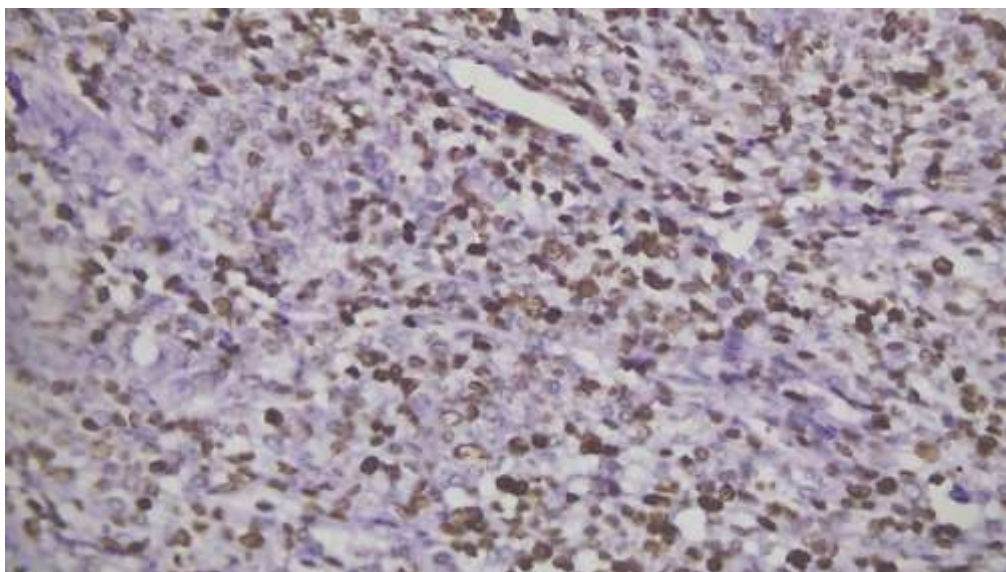


Figura 6 - Índice de proliferação alto (IPC=10 ou < ou igual a 30%). Aumento de 40x.

As tabelas 9 e 10 representam a relação entre os tipos de diagnósticos e os índices de proliferação de Ki-67, segundo a classificação humana e a veterinária, respectivamente.

Tabela 9 - Graduação Tumoral pelo Sistema Humano

Grau	% de Ocorrências na Amostra
I	20,8%
II	39,6%
III	22,6%
IV	17,0%

Tabela 10 - Graduação Tumoral pelo Sistema Veterinário

Grau	% de Ocorrências na Amostra
I	90,6%
II	9,4%
III	0,0%
IV	0,0%

Tabela 11 - Índice de proliferação dos casos de OSA canino segundo a classificação de Ki-67

Classificação Ki-67	% de Ocorrências na Amostra
Altíssimo	45,8%
Não marcou	16,7%
Baixíssimo	14,6%
Alto	14,6%
Baixo	8,3%

A graduação de osteossarcoma pelo sistema humano resultou em grau I (20,8%), grau II (39,6%), grau III (22,6%) e grau IV (17,0%), conforme a Tabela 11. Já a graduação pelo sistema veterinário resultou em grau I (90,6%) e grau II (9,4%), conforme a Tabela 12.

A imunofenotipagem por Ki-67 resultou em amostras com marcação baixíssima (14,6%), baixa (8,3%), alta (14,6%) e altíssima (45,8%). As amostras que não marcaram representaram 16,7% das amostras de osteossarcoma canino.

Como já mencionado anteriormente, a relação dos diagnósticos humano e veterinário e os índices de proliferação destas tabelas foi analisado por teste Chi-quadrado. Foram comparadas as tabelas de tipificação histológica humana e veterinária, resultando em $p=0,7373$, ou seja, não houve diferença estatística significativa. Também foram comparadas as tabelas de graduação tumoral humana e veterinária, resultando em $p<0,001$, ou seja, houve diferença estatística significativa.

6. DISCUSSÃO

Na literatura, em cães não está documentado diferença significativa entre o acometimento do osteossarcoma entre gêneros, mas, em humanos, o sexo masculino parece ser o mais acometido (MAKIELSKI et al, 2019).

Em humanos, sabe-se que o osteossarcoma acomete mais adolescentes do sexo masculino, mas ainda não está claro se o gênero influencia a ocorrência desse tumor em cães (MAKIESLSKI *et al.*, 2019). O osteossarcoma se desenvolve mais comumente no local ou próximo ao local de crescimento placas, onde a renovação celular é maior (MAKIESLSKI *et al.*, 2019).

Neste estudo, os membros torácicos (42%) foram mais atingidos do que os pélvicos (33,3%). Em um estudo de Tuohy *et al.* (2019) e Makielsky (2019), o mesmo ocorreu, com 64% acometendo os membros torácicos, e 35,8% membros pélvicos no primeiro estudo. Segundo Makielsky *et al.* (2019), a extremidade distal do rádio e proximal do úmero são os locais de maior ocorrência do osteossarcoma.

A análise da idade dos animais revelou maior frequência de animais 7 a 10 anos. Um estudo de Rosenberger *et al.* (2007), analisando três raças caninas (Greyhound, Rottweiler e Dogue Alemão) chegou à conclusão que os Greyhounds foram os idosos ao diagnóstico de osteossarcoma, com 9,9 anos, seguidos pelos Rottweilers (8,3 anos) e Dogue Alemães (7,8).

Quanto ao peso, a maior frequência foi de animais entre 17 a 32 quilos, considerados de porte médio e grande (GRANDJEAN, 2001). Neste estudo, o resultado do peso dos animais se mostrou mais evidente nos cães entre 21 e 42 kg, seguido por 42 e 63 kg, conforme a Figura 4. Estudos afirmam serem os cães de porte grande a gigante os mais comumente acometidos (LIPTAK *et al.*, 2004; TROST *et al.*, 2012; EHRHART *et al.* 2013;) constatando-se então, maior predileção dessa neoplasia nos Rottweilers (McNEILL *et al.*, 2017; TUOHY *et al.*, 2019). Segundo Makielski *et al.* (2019) e Tuohy *et al.* (2019), cães de porte grande e gigante tiveram maior risco de osteossarcoma, corroborando com o achado.

A proporção entre os tipos histopatológicos veterinários de osteossarcoma foi maior para o osteoblástico (79,2%), seguido por fibroblástico (15,1%), anaplásico (1,9%), condroblástico (1,9%) e telangiectásico (1,9%), conforme tabela 6.

A proporção entre os tipos histopatológicos humanos de osteossarcoma foi maior para o osteoblástico (71,7%), seguido por fibroblástico (15,1%), pequenas células (7,5%) e anaplásico (1,9%) e condroblástico (1,9%), e telangiectásico (1,9%), conforme tabela 7.

A graduação de osteossarcoma pelo sistema humano resultou em grau I (20,8%), grau II (39,6%), grau III (22,6%) e grau IV (17,0%), conforme a Tabela 11. Já a graduação pelo sistema veterinário resultou em grau I (90,6%) e grau II (9,4%), conforme a Tabela 12. Em um estudo de KIRPENSTEIJN et al. (2002), a classificação de 166 tumores resultou em sete (4%) grau I, 34 (21%) grau II e 125 (75%) grau III. A diferença de resultados pode ser devido ao tamanho distinto entre as amostras (53 no presente estudo e 166).

A imunofenotipagem por Ki-67 resultou em amostras com marcação baixíssima (14,6%), baixa (8,3%), alta (14,6%) e altíssima (45,8%). As amostras que não marcaram representaram 16,7% das amostras de osteossarcoma canino.

O estudo comparativo da imuno-histoquímica utilizou o marcador Ki-67, que possibilitou obter o IPC das amostras de osteossarcoma, cuja origem foi confirmada de características morfológicas dos tecidos neoplásicos. Um estudo de CAVALCANTI (2007), visando a avaliação de 53 amostras de osteossarcomas caninos, obteve expressão negativa para marcador de Ki-67 (MIB-1) de 30,2%. Uma das hipóteses do trabalho foi que o processo de descalcificação poderia ter influenciado na imunomarcagem do reagente.

Foram comparadas as tabelas de tipificação histológica humana e veterinária pelo teste Chi-quadrado, resultando em $p=0,7373$, ou seja, não houve diferença estatística significativa. Também foram comparadas as tabelas de graduação tumoral humana e veterinária, resultando em $p<0,001$, ou seja, havendo diferença estatística significativa. A princípio, não há, para esta amostra, aplicabilidade da graduação tumoral humana nos tumores ósseos apendiculares primários caninos.

7. CONCLUSÃO

Conclui-se, com o resultado estatístico, que os resultados referentes à idade, peso, raça e local de acometimento corroboram a literatura científica.

A relação dos diagnósticos humano e veterinário foi comparado e analisado por teste Chi-quadrado, com o programa Bioestat. Foram correlacionadas as tabelas de tipificação histológica humana e veterinária, resultando em $p=0,7373$, ou seja, não houve diferença estatística significativa. Isso diz que é possível tipificar

histologicamente amostras veterinárias com o sistema humano, pois são sistemas semelhantes.

Também foram comparadas as tabelas de graduação tumoral humana e veterinária, o que resultou em $p < 0,001$. Isto significa que houve diferença estatística significativa, ou seja, os sistemas humano e veterinário diferem significativamente. Deste modo, não é recomendado a utilização da graduação de osteossarcoma humana para amostras veterinárias.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERLATO, D.; MURPHY, S.; MONTI, P.; *et al.* Comparison of mitotic index and Ki67 index in the prognostication of canine cutaneous mast cell tumours. **Vet Comp Oncol**, n. 2, v. 13, p. 1-8. 2015.

BOERMAN, I.; SELVARAJAH, G.T.; NIELEN M.; KIRPENSTEIJN J. Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma – a meta-analysis. **BMC Vet Res**, v. 8, n. 1, p. 56. 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482154/> >. Acesso em: 27 maio 2020.

BRODEY, R. S.; RISER, W. H. Canine osteosarcoma: A clinico-pathologic study of 194 cases. **Clin Orthop Relat Res**, v. 62, n. 1, p.54–64. 1969.

CAVALCANTI, J. N. Osteossarcoma canino: estudo histopatológico, imunoistoquímico e da atividade proliferativa. 2007. 96 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

CHANDHANAYINGYONG C, KIM Y, STAPLES JR, HAHN C, LEE FY. MAPK/ERK Signaling in Osteosarcomas, Ewing Sarcomas and Chondrosarcomas: Therapeutic Implications and Future Directions. **Sarcoma**. 2012;2012:404810. doi: 10.1155/2012/404810. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22577336; PMCID: PMC3345255.

CHUI, M. H.; *et al.* Histopathologic Features of Prognostic Significance in High-Grade Osteosarcoma. **Arch Pathol Lab Med**, n. 11, v. 140, p. 1231-1242.

DAVIES, J.; HEEB, H.; GARIMELLA, R.; TEMPLETON, K.; PINSON, D.; TAWFIK, O. Vitamin d receptor, retinoid x receptor, ki-67, survivin, and ezrin expression in canine osteosarcoma. **Vet Med Int**. 2012; 2012:761034. doi: 10.1155/2012/761034. Epub 2012 Dec 30. PMID: 23346460; PMCID: PMC3544330.

De COCK, H. E. V.; BUSCH, M. D. M.; HIGGINS, R. J.; *et al.* A peripheral primitive neuroectodermal tumor with generalized bone metastases in a puppy. **Vet Pathol** n. 4, v. 41, p. 437–441. 2004.

FENGER, J. M.; LONDON, C. A.; KISSEBERTH, W. C. Canine Osteosarcoma: A Naturally Occurring Disease to Inform Pediatric Oncology. **ILAR J**, Oxford, v. 55, n. 1, p. 69-85. 2014.

FLETCHER, C. D. M; BRIDGE, J. A.; HOGENDOORN, P. C. W; *et al.* WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. **Geneva: WHO Press**. 2013.

GRANDJEAN, D. A. Enciclopédia do Cão. Paris: **Aniwa Publishing**. p. 635. 2001.

HEYMAN, S. J.; DIEFENDERFER, D. L.; GOLDSCHMIDT M. H.; *et al.* D. Canine axial skeletal osteosarcoma: A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). **Vet Surg**, v. 21, n. 4, p. 304–310. 1992.

HUGHES, F. J.; AUBIN, J. E. Culture of cells of the osteoblast lineage. In: ARNETT, T. R.; HENDERSON, B. **Methods in bone biology**. 1st ed. London: Chapman & Hall, 1998. p.1-39.

INWARDS, C. Y.; OLIVEIRA, A. M. Tumors of the Osteoarticular System. In: **Diagnostic Histopathology of Tumours**. FLETCHER, C. D. M. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, v. 2, 2013. p. 1871-1932.

KIRPENSTEIJN, J.; KIK, M.; RUTTEMAN, G. R.; TESKE, E. Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. **Vet Pathol**, n. 39, n. 1, p. 240-246. 2002.

LOUKOPOULOS, P.; ROBINSON, W. F. Clinicopathological Relevance of Tumour Grading in Canine Osteosarcoma. **J Comp Pathol**, v. 136, n. 1, p. 65–73. 2007.

MAGLENNON, A., MURPHY, S., ADAMS, V.; *et al.* Association of Ki67 index with prognosis for intermediate-grade canine cutaneous mast cell tumours. **Vet Comp Oncol**, n. 4, v. 6, p. 268-274. 2008.

MAKIELSKI, K.M.; MILLS, L.J.; SARVER, A.L.; HENSON, M.S.; SPECTOR, L.G.; NAIK, S.; MODIANO, J.F. Risk Factors for Development of Canine and Human Osteosarcoma: A Comparative Review. **Vet. Sci.** 2019, 6, 48. <https://doi.org/10.3390/vetsci6020048>

MARINHO, Larissa Cardoso; *et al.* Clinicopathologic study and Ki-67 proliferative marker evaluation in human osteosarcomas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, p. 419-424, 2005.

McNEILL, C.J.; OVERLEY, B.; SHOFR; F.S., KENT, M.S.; CLIFFORD, C.A.; SAMLUK, M; HANEY, S; VAN WINKLE, T.J.; SORENMO, K.U. Characterization of the biological behavior of appendicular osteosarcoma in Rottweilers and a comparison with other breeds: a review of 258 dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.5, n.2, p.90-98, 2007.

MUELLER, F.; FUCHS, B.; KAZER-HOTZ, B. C. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. **Anticancer Res**, California, v. 27, n. 1, p. 155-164. 2007.

OHTA, G.; SAKAI, H.; KACHI, S.; *et al.* Assessment of proliferative potentials of canine osteosarcomas and chondrosarcomas by MIB-1 immunohistochemistry and bromodeoxyuridine incorporation. **J Comp Pathol**, v. 131, n. 1, p. 18-27. 2004.

PEÑA, L. L.; NIETO, A. I.; PEREZ-ALENZA, P. C.; *et al.* Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. **J Vet Diagn Invest**, n. 3, v. 10, p. 237–246. 1998.

RIGHI, A.; GAMBAROTTI, M.; LONGO, S., *et. al.* Small Cell Osteosarcoma: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 36 Cases. **Am J Surg Pathol**, n. 5, v. 39, p. 691-699. 2015.

ROSENBERGER, J. A.; PABLO, N. V.; CRAWFORD, P. C. Prevalence of and intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 7, p. 1076-1080, 2007.

RUBIN, B. P., ANTONESCU, C. R., GANNON F. H., *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. College of American Pathologists (CAP). p. 1-18. 2013. Disponível em <<https://documents.cap.org/protocols/cp-bone-primary-tumors-2013-v3111.pdf>>. Acesso em 23 jun 2020.

SCOTLANDI, K; SERRA, M.; MANARA, M. C.; *et al.* Clinical relevance of Ki-67 expression in bone tumors. **Cancer**, v. 75, n. 3, p. 806-814. 1995.

SELVARAJAH, G. T.; KIRPENSTEIJN, J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. **Vet Journ**, v. 185, n. 1, p. 28–35. 2010.

SCHOTT, C. R.; TATIERSKY, L. J.; FOSTER, R. A.; *et al.* Histologic Grade Does Not Predict Outcome in Dogs with Appendicular Osteosarcoma Receiving the Standard of Care. **Vet Pathol**, v. 55, n. 2, p. 202–211. 2017.

SLAYTER, M.V.; BOOSINGER, T.R., DANMRICH, K.; *et al.* Histological Classification of Bone and Joint Tumors of Domestic Animals. World Health Organization. Washington D.C: Armed Forces Institute of Pathology, p. 51. 1994.

STERCHI, D. L. Bone. In: SUVARNA, S. K.; LAYTON, C. BANCROFT, J. C. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8th ed, Elsevier, 2019. p. 283-294.

THOMPSON, K. G.; DITTMER, K. E. Tumors of Bone. In: MEUTEN, D. J. Tumors in Domestic Animals. 4th ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2017. p. 356-423.

TROST, M. E.; KOMMERS, G. D.; BROWN, C. C.; *et al.* Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 12, p. 1329-1335. 2012.

TUOHY, J. L.; SHAEVITZ, M. H.; GARRETT, L. D.; RUPLE, A. & SELMIC, L. E. (2019). Demographic characteristics, site and phylogenetic distribution of dogs

with appendicular osteosarcoma: 744 dogs (2000-2015). **PloS one**, 14(12), e0223243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223243>

VOLLMER, E. ROESSNER, A.; WUISMAN, P.; *et al.* The proliferation behavior of bone tumors investigated with the monoclonal antibody ki-67. **Curr Top Pathol**, v. 80, n. 1, p. 91-114. 1989.

ZHANG, L. e CHRISINGER, J. S. A. Bone Neoplasms and Other Nonmetabolic Disorders. In: PFEIFER, J. D., HUMPFREY, P. A., RITTER, J. H., *et al.* **The Washington Manual of Surgical Pathology**. St. Louis, Missouri: Wolters Kluwer, 3rd edition. 2020. p. 2908-2912.

ZUCCARI, D. A. P. C.; PAVAM, M. V.; TERZIAM, A. C. B.; Immunohistochemical evaluation of e-cadherin, Ki-67 and PCNA in canine mammary neoplasias: Correlation of prognostic factors and clinical outcome. **Pesq Vet Bras**, n. 4, v. 28, p. 207-215. 2008.

9. TRABALHOS CIENTÍFICOS

Journal of Comparative Pathology
EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF DOGS AFFECTED BY OSTEOSARCOMA IN THE
CITIES OF MARÍLIA AND BOTUCATU - SP FROM 1997 TO 2020
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	osteosarcoma; pathology; epidemiology; Brazil
Corresponding Author:	Marcela daCosta Gomes São Paulo State University Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science BRAZIL
First Author:	Marcela daCosta Gomes
Order of Authors:	Marcela daCosta Gomes Camila Dias Porto, Doctor Alessandre Hataka, Doctor
Abstract:	Canine osteosarcoma is an extremely aggressive neoplasm that represents about 80% of bone tumors in this species. However, Brazilian retrospective studies on this neoplasm are still scarce. This paper presents a retrospective study of animal samples attended in the Animal Pathology sector of the University of Marília – Unimar and in the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science / UNESP, Botucatu campus from 1997 to 2020. We studied 101 cases with previous histopathological and/or cytological diagnosis of osteosarcoma. Data were analyzed for race, sex, age and anatomical location of the lesion. Frequency was calculated in relation to sex, age, race and anatomical location, using analysis by means of mean and percentage distributed in graphs and tables. We found 39 (39%) dogs with histopathological diagnosis and 27 (27%) dogs with cytopathological diagnosis.

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CÃES ACOMETIDOS POR
OSTEOSSARCOMA NAS CIDADES DE MARÍLIA E BOTUCATU - SP NO
PERÍODO DE 1997 A 2020**

**Gomes, M.C.; (Marcela da Costa Gomes)¹; Porto, C.D. (Camila Dias Porto);
Hataka, A. (Alessandre Hataka*)¹**

*** 1. Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary
Medicine and Animal Science, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP,
Brazil.**

2. Universidade e Marília - Unimar, Marília, SP, Brazil.

**Título corrente: Aspectos epidemiológicos de cães acometidos por
osteossarcoma.**

Trabalho Original

RESUMO

O osteossarcoma canino é uma neoplasia extremamente agressiva que representa cerca de 80% dos tumores ósseos nessa espécie. No entanto, estudos retrospectivos brasileiros sobre essa neoplasia são ainda escassos. Este trabalho apresenta um estudo retrospectivo de amostras de animais atendidos no setor de Patologia Animal da Universidade de Marília – Unimar e no do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu de 1997 a 2020. Foram estudados 101 casos com diagnóstico histopatológico e/ou citológico prévio de osteossarcoma. Os dados foram analisados quanto à raça, sexo, idade e localização anatômica da lesão. Utilizou-se cálculo da frequência em relação ao sexo, à idade, à raça e a localização anatômica, utilizando análise por meio de média e porcentagem distribuídas em gráficos e tabelas. Foram verificados 39 (39%) cães com diagnóstico histopatológico e 27 (27%) cães com diagnóstico citopatológico. Os animais submetidos a ambos os métodos diagnósticos totalizou 35 (35%) pacientes. Observou-se uma maior predisposição para cães sem raça definida (34%), seguida pelas raças de grande porte Rottweiler com (22%) e Boxer (9%). Com relação à localização anatômica, os membros pélvicos foram os mais prevalentes (32%), seguidos pelos membros torácicos (25%). A média de idade dos cães foi 7,7 anos, variando entre 0,1 e 16,0 anos de idade. Os cães

machos foram menos acometidos quando comparado às fêmeas: 47% machos e 53% fêmeas. Conclui-se que os dados obtidos são compatíveis com o observado por outros estudos, com exceção da localização anatômica, prevalecendo acometimento de membros posteriores.

INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é o tumor ósseo primário mais comum em cães e crianças, podendo responder por até 85% das alterações malignas que têm origem no esqueleto nesses animais (KIRPENSTEIJN *et al.*, 2002; MOORES *et al.*, 2003; LIPTAK *et al.*, 2004; MORELLO *et al.*, 2011; EHRHART *et al.*, 2013; THOMPSON e DITTMER, 2017).

No Brasil, os dados sobre o osteossarcoma são escassos, havendo poucos trabalhos que abordem aspectos epidemiológicos da doença (DALECK *et al.*, 2002; DA SILVEIRA *et al.*, 2008; TROST *et al.* 2012). Porém, alguns relatos publicados nos conferem dados importantes. Aproximadamente 75-79,5% dos osteossarcomas ocorrem no esqueleto apendicular, e perto de 20-25% no esqueleto axial (TROST *et al.* 2012; THOMPSON e DITTMER, 2017). Com relação à localização anatômica, existem regiões de maior incidência no caso dos cães, sendo esta uma neoplasia característica de raças grandes e gigantes. As raças de maior risco a desenvolver osteossarcoma são: São Bernardo, Dogue Alemão, Setter Irlandês, Dobermann, Pastor Alemão, Golden Retriever e Boxer. A média de peso dos cães acometidos é 40 kg, embora o tamanho seja um fator de risco mais importante que o peso corpóreo (LIPTAK *et al.*, 2004; EHRHART *et al.*, 2013; TROST *et al.* 2012; THOMPSON e DITTMER, 2017). Mesmo assim, cerca de 2,6-5% de cães de pequeno a médio porte podem desenvolver osteossarcoma (RU *et al.*, 1998; TUOHY *et al.*, 2019).

Há uma grande variação no que diz respeito à média de idade dos cães acometidos, ocorrendo principalmente em cães de meia-idade a idosos, com idade média de 7 anos (EHRHART *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2006; TROST *et al.*, 2012; TUOHY *et al.*, 2019).

No geral, machos parecem ser mais predispostos que fêmeas, com um estudo mostrando razão (macho:fêmea) de 1,08:1 (TROST *et al.*, 2012; THOMPSON e DITTMER, 2017). Apesar disso, outro estudo com 52 animais apresentando osteossarcoma demonstrou a proporção macho:fêmea de 0,95:1,0 (TUOHY *et al.*, 2019).

Alguns autores afirmam que não é possível correlacionar nenhum agente etiológico ou predisposição hereditária com o desenvolvimento desta neoplasia (DALECK *et al.*, 2002; GOMES *et al.*, 2006; DALECK *et al.*, 2006; EHRHART *et al.*, 2013), embora possa haver uma correlação entre a castração e a ocorrência de osteossarcoma (HOFFMAN *et al.*, 2013; TUOHY *et al.*, 2019,). Pesquisas evidenciaram que há uma chance maior de 1,3-1,6x em machos e 1,9-2,5x em fêmeas de ocorrer osteossarcoma em animais castrados (RU *et al.*, 1998; BELANGER *et al.*, 2017), sendo que Rottweilers apresentam uma chance maior (COOLEY *et al.*, 2002).

Outros fatores de risco podem ser associados ao osteossarcoma canino (FENGER *et al.*, 2014). Como exemplo, há evidências de que radiação ionizante, implantes metálicos e fraturas prévias possam ser capazes de induzir osteossarcoma tanto em humanos quanto em cães (WILSON *et al.*, 2010; THOMPSON e DITTMER, 2017; SELMIC *et al.*, 2018). Além disso, a osteomielite crônica e o infarto ósseo estão possivelmente correlacionados a osteossarcoma em humanos e cães (FENGER *et al.*, 2014).

Há uma tendência do desenvolvimento do osteossarcoma em raças de portes grandes ou gigantes, o que indica que tanto o peso quanto a altura possam estar envolvidos no desenvolvimento desse tumor (ANFINSEN *et al.* 2011, MAKIELSKI *et al.*, 2019). Segundo um estudo, 40% das mortes causadas por osteossarcoma foi de um grupo de animais com média de 31 kg, e menos de 10% dos óbitos são de cães com média de 5 kg (GUSTAFSON *et al.*, 2018). Além disso, está associado a filhotes de raças grandes que crescem rapidamente (MAKIELSKI *et al.*, 2019). Isso pode ser explicado pelas regiões de metáfise suportarem maior peso corporal, levando à injúria constante das células de proliferação rápida, gerando uma susceptibilidade maior a erros de replicação gênica (FENGER *et al.*, 2014).

O comportamento biológico desta neoplasia é caracterizado por invasão local agressiva dos tecidos subjacentes e disseminação hematogênica rápida, geralmente para os pulmões. Em torno de 90% das lesões metastáticas são encontradas nos pulmões, podendo também ocorrer em outras localizações, tais como pele, costelas, ossos longos, pelve e esterno. Cerca de 80% dos cães morre devido à metástase pulmonar (ON e COUTO, 2010; SZEWCZYK *et al.*, 2014).

A osteopatia hipertrófica é uma sequela relativamente comum em cães com metástase pulmonar e em grandes neoplasias de costela que invadem a cavidade torácica (EHRHART *et al.*, 2013; THOMPSON e DITTMER, 2017).

Em cães, o osteossarcoma extraesquelético possui maior raridade e não envolve tecido ósseo ou periosteal (PATNAIK, 1990). Este tipo de osteossarcoma pode surgir espontaneamente na glândula mamária e no esôfago infestado por *Spirocerca lupi*, além de poder atingir relativamente com menos frequência o trato gastrointestinal, tecido subcutâneo, baço, trato urinário, fígado, pele, musculatura, globo ocular e tireoide (PATNAIK, 1990; PAZZI *et al.*, 2013; CRAIG *et al.*, 2016).

O diagnóstico de tumor ósseo maligno primário pode ser sugerido pelos sinais clínicos, que muitas vezes levam à suspeita de injúria ortopédica quando o histórico vem acompanhado de trauma, já que claudicação é o primeiro sinal na maioria dos casos (DALECK *et al.*, 2002; DALECK *et al.*, 2006; THOMPSON e DITTMER, 2017).

Ao exame clínico, verifica-se dor e inchaço palpável dentro de algumas semanas, com progressão à atrofia muscular do membro afetado (THOMPSON e DITTMER, 2017). Os linfonodos regionais estão raramente afetados, sendo observados 4% de acometimento em um estudo com 228 casos de osteossarcoma canino (HILLERS *et al.*, 2005). Exames laboratoriais e achados radiográficos ainda podem sugerir a doença, no entanto, um diagnóstico definitivo é baseado na avaliação citológica e histopatológica (EHRHART *et al.*, 2013; THOMPSON e DITTMER, 2017).

O osteossarcoma pode ter uma aparência radiográfica lítica, primariamente esclerótico (blástico ou produtivo), ou, mais comumente, misto apresentando tanto o aspecto lítico como produtivo (THRALL, 2017; THOMPSON e DITTMER, 2017). Outros achados incluem aumento de volume dos tecidos moles com calcificação se estendendo a estes tecidos formando espículas periosteais (aspecto de explosão solar, ou *sunburst*) e a presença do “Triângulo de Codman”, que se caracteriza por uma reação óssea entre o perióstio e o córtex (GOMES *et al.*, 2006; EHRHART *et al.*, 2013). Pode haver a ocorrência de fraturas ósseas patológicas ocasionadas pelo tumor (BHANDAL e BOSTON, 2011). É um tumor que pode frequentemente ultrapassar o córtex e, em humanos, chega a dimensões de mais de 5 cm (SLAYTER *et al.*, 1994).

O aumento da concentração sérica de Fosfatase Alcalina (FA) é um achado laboratorial que tem sido observado em 40-80% dos pacientes com osteossarcoma. Este

aumento tem sido associado à atividade osteoblástica das células tumorais (BACCI *et al.*, 2002; BARGER *et al.*, 2005; RYSEFF e BOHN, 2012).

Em aspirados citológicos de osteossarcoma, as células podem ocorrer solitárias ou em grupos, com morfologia arredondada a fusiforme, com marcado pleomorfismo, múltiplos nucléolos, macronúcleolos e outros sinais de malignidade. Um achado característico observado na microscopia óptica é a presença de osteoide circundado por células tumorais aparecendo como um material fibrilar basofílico. Estas estruturas não são encontradas na maioria dos aspirados de osteossarcoma, porém, quando encontradas, sua presença sugere forte evidência de tumor ósseo (FIELDER, 2014; BARGER, 2016).

Ao exame histopatológico há grande variedade na aparência histológica, mas em todos os casos um diagnóstico definitivo é baseado na presença de osteoide e/ou osso por células mesenquimais malignas. Os subgrupos histológicos incluem osteossarcomas osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, osteoclástico, indiferenciado e telangiectásico, aparentemente não existindo, nos cães, diferença em relação ao comportamento biológico entre esses subgrupos histológicos (EHRHART *et al.*, 2013; SCHOTT *et al.*, 2017). Há estudos que contradizem tal afirmação, no entanto: animais com o osteossarcoma fibroblástico podem apresentar melhor prognóstico em cães e humanos (LASKAR *et al.*, 2008; AL-KHAN *et al.*, 2020). Além disso, no homem, o subtipo condroblástico apresenta maior resistência à quimioterapia (LASKAR *et al.*, 2008).

A gradação histopatológica do osteossarcoma de cães é baseada no índice mitótico, pleomorfismo celular, matriz celular, celularidade tumoral, necrose tumoral e número de células multinucleadas (KIRPENSTEIJN *et al.*, 2002; LOUKOPOULOS e ROBINSON, 2007). Há evidências, em osteossarcoma canino, de que tais parâmetros estejam correlacionados ao comportamento metastático; além disso, 25% dos cães com tumores categorizados em graus I e II foram correlacionados com sobrevida livre de doença maior do que os animais com grau III (KIRPENSTEIJN *et al.*, 2002). No entanto, na medicina veterinária, tais sistemas de gradação são ainda controversos por não apresentarem resultados consistentes (SCHOTT *et al.*, 2017; THOMPSON e DITTMER, 2017).

A combinação da quimioterapia e amputação em cães confere a cerca de 40-50% dos pacientes uma sobrevida de mais de um ano e a 10-20% dos pacientes, mais de dois

anos (SELVARAJAH e KIRPENSTEIJN, 2010). A quimioterapia consiste de 3 a 6 ciclos com cisplatina, carboplatina ou doxorrubicina (MUELLER *et al.*, 2007; SZEWCZYK *et al.*, 2014). A maioria dos cães é eutanasiada ou morre naturalmente devido à neoplasia ou a metástases, tendo tempo de sobrevida médio menor que cinco meses (HEYMAN *et al.*, 1992; BOERMAN *et al.*, 2012).

O prognóstico para pacientes com doenças metastáticas é significativamente menor do que aqueles livres de metástase (BOERMAN *et al.*, 2012). Em cães com evidência de metástase, o tempo de sobrevida chega a 76 dias (SLAYTER *et al.*, 2014). No osteossarcoma apendicular, o prognóstico tende a ser pior quando o atinge úmero proximal em comparação a outras localizações anatômicas (FENGER *et al.*, 2014).

O presente estudo teve como objetivo analisar os aspectos epidemiológicos dos cães portadores de osteossarcoma atendidos no setor de Patologia da Unimar na cidade de Marília – SP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo dos casos de osteossarcoma caninos atendidos no setor de Patologia Animal da Universidade de Marília – Unimar e no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu.

Para tanto, foram revisados os livros de registros histopatológicos e citopatológicos referentes ao período de setembro de 1997 a maio de 2012 (Marília) e 2008 a 2020 (Botucatu), quando necessário, também foi feita a recuperação da ficha clínica do animal para a complementação de dados.

Seguiu-se um protocolo de dados onde somente foram incluídos os animais da espécie canina machos ou fêmeas, com diagnóstico histopatológico e/ou citopatológico de osteossarcoma.

Nos casos em que os animais tinham tanto o diagnóstico citopatológico e quanto o histopatológico, prevaleceu o histopatológico.

Os dados foram analisados quanto à raça, sexo, idade e localização anatômica da lesão. Casos com informações incompletas foram excluídos. As neoplasias foram submetidas ao cálculo da frequência em relação ao sexo, à idade, à raça e a localização

anatômica, utilizando análise por meio de média e porcentagem distribuídas em gráficos e tabelas.

RESULTADOS

Foram verificados no setor de Patologia Animal da Unimar, 39 (39%) cães com diagnóstico histopatológico e 27 (27%) cães com diagnóstico citopatológico de osteossarcoma, num total de 101 casos. Além da definição dos diagnósticos isolados (histológicos e citológicos), houve um levantamento dos indivíduos que realizaram os dois métodos, o que totalizou 35 (35%) pacientes que foram submetidos aos exames de citologia aspirativa por agulha fina e histopatológico.

Durante a avaliação dos dados epidemiológicos destes animais foi observada uma maior predisposição para os cães sem raça definida (34%), seguidos pelas raças de grande porte Rottweiler (22%) e Boxer (9%) (**Figura 1**).

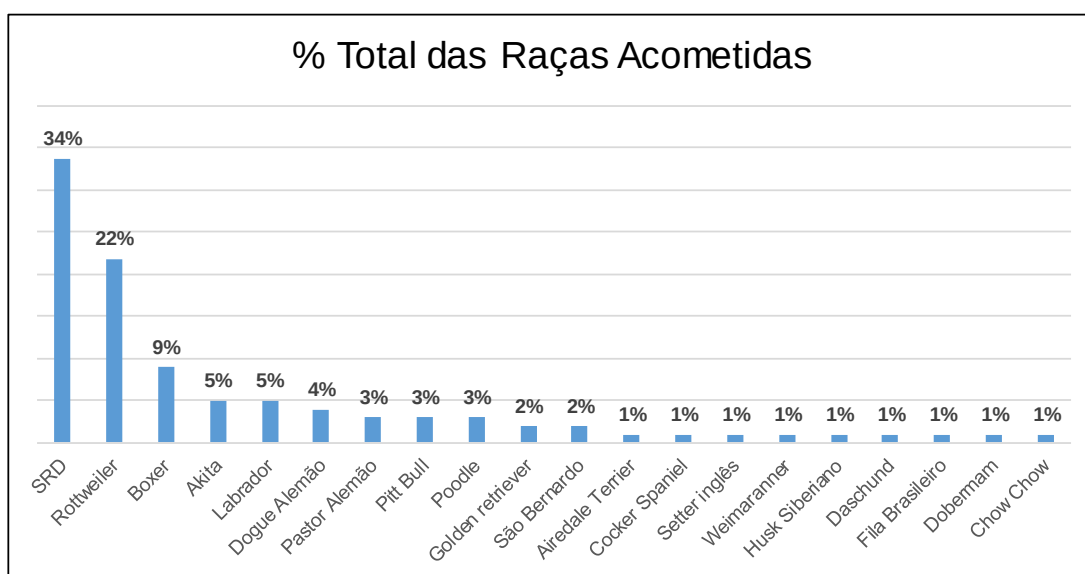


Figura 1. Distribuição dos casos de osteossarcoma diagnosticados no setor de Patologia Animal da Unimar e no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu, de acordo com as raças. SRD – cães sem raça definida.

Com relação à localização anatômica, os membros pélvicos foram os mais acometidos com 16 animais (34%), onde se verificou o maior acometimento das regiões distais de tíbia e fêmur. Nos membros torácicos, a região distal do rádio apareceu como a mais comum. Localizações extraesqueléticas apareceram na glândula mamária e tecido subcutâneo, em região dorsal. No esqueleto axial, foi encontrado o tumor em ossos da pelve, costela e com maior prevalência em regiões da face (**Figura 2**).

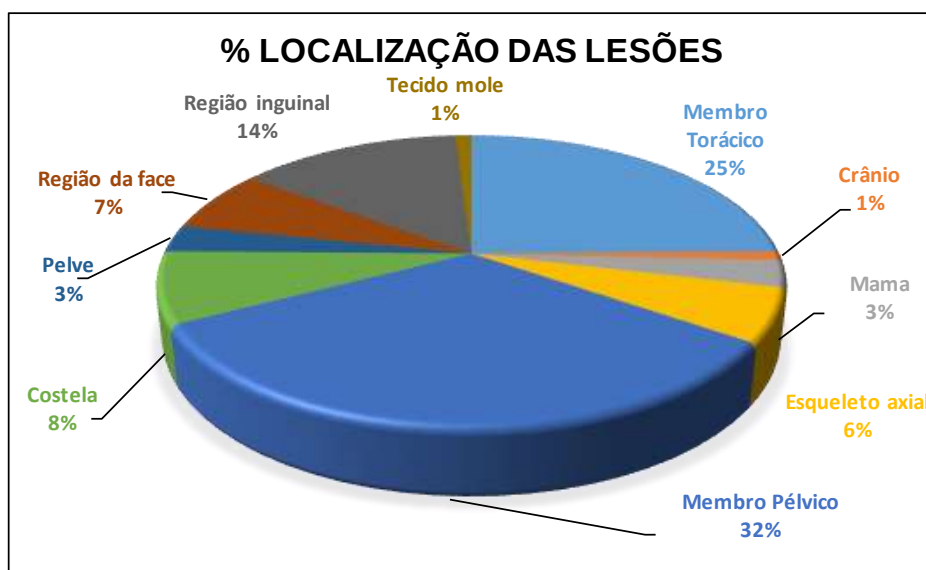


Figura 2. Distribuição das lesões de acordo com as localizações anatômicas de maior incidência, diagnosticadas no setor de Patologia Animal da Clínica Veterinária Dr. Vicente Borrelli – Unimar e no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu, no período de 1997 a 2020.

A média de idade dos cães foi 7,7 anos, variando entre 0,1 e 16,0 anos de idade. Os cães machos foram menos acometidos quando comparado às fêmeas: 47% machos e 53% fêmeas. (**Figura 3**).

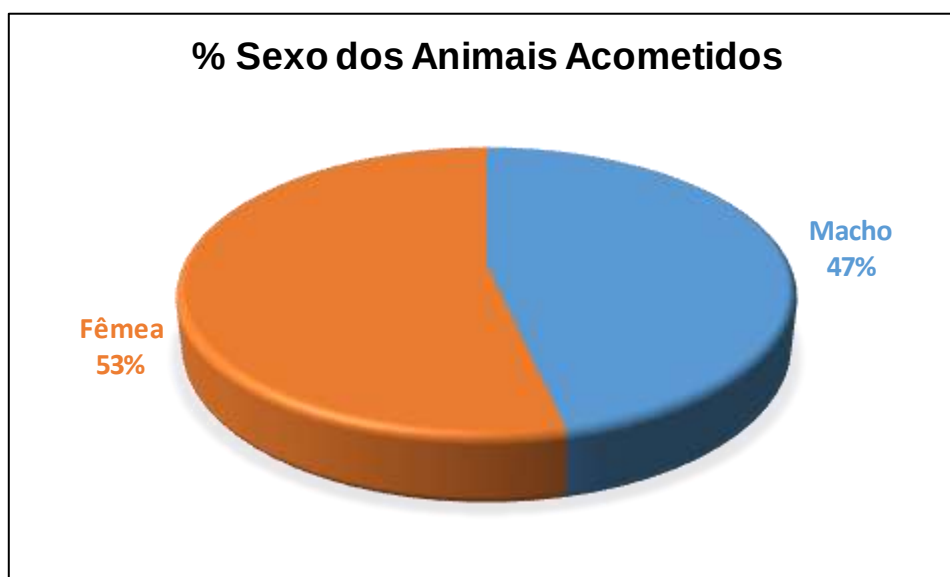


Figura 3. Diagnósticos positivos para OSTEOSSARCOMA no setor de Patologia Animal da Clínica Veterinária Dr. Vicente Borrelli – Unimar e Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UNESP, campus de Botucatu, de acordo com o sexo dos animais, no período de 1997 a 2020.

DISCUSSÃO

Após observação dos registros, constatou-se a prevalência de casos diagnosticados no esqueleto apendicular. Dados esses, já observados e citados na literatura. Em relação à distribuição anatômica, 75-79,5% dos osteossarcomas desenvolvem-se no esqueleto apendicular e 20-25% no esqueleto axial (TROST *et al.* 2012; THOMPSON e DITTMER, 2017)

Os membros torácicos são mais afetados que os pélvicos (2:1), pois suportam aproximadamente 60% do peso corporal. A extremidade distal do rádio e proximal do úmero são os locais de maior ocorrência do osteossarcoma (MAKIELSKI *et al.*, 2019)

Em caso de acometimento do membro pélvico, desenvolve-se uniformemente na porção distal do fêmur e da tíbia (DALECK *et al.*, 2002; GOMES *et al.*, 2008; TUOHY *et al.*, 2019).

A maioria dos osteossarcomas origina-se no canal medular de ossos longos, geralmente na metáfise, alguns na superfície cortical e periósteo; raramente em sítios extraesqueléticos (THOMPSON e DITTMER, 2017)

Segundo observações relatadas por HEYMAN *et al.* (1992), de 116 casos de osteossarcoma canino primário no esqueleto axial, 27% localizavam-se na mandíbula, 22% na maxila, 15% nas vértebras, 14% no crânio, 10% nas costelas, 9% na cavidade nasal e 6% na pelve.

CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos, conclui-se estarem de acordo com os dados pesquisados em outros estudos, que afirmam serem os cães de porte grande a gigante os mais comumente acometidos (LIPTAK *et al.*, 2004; TROST *et al.*, 2012; EHRHART *et al.* 2013;) constatando-se então, maior predileção dessa neoplasia nos Rottweilers (McNEILL *et al.*, 2017; TUOHY *et al.*, 2019).

A idade média de ocorrência dos osteossarcomas está muito próxima aos dados encontrados na literatura, com uma grande variação, indo de cães com 6 meses a cães

de 16 anos, porém ocorrendo mais comumente em cães de meia idade a idosos com média de idade de 7,4 anos (GOMES *et al.*, 2006; TROST *et al.*, 2012; EHRHART *et al.* 2013)

A predisposição sexual dos animais também condiz com o pesquisado, que afirma serem os cães machos mais acometidos que as fêmeas (DALECK *et al.*, 2002; TROST *et al.*, 2012)

Os aspectos epidemiológicos dos cães acometidos por osteossarcomas avaliados neste trabalho confirmaram os dados já citados no que diz respeito à idade média, sexo e predisposição racial, e divergindo então, quanto à localização anatômica.

No presente estudo, os membros pélvicos foram três vezes mais prevalentes que os membros torácicos, dados contrários à literatura vigente (SILVEIRA *et al.*, 2008; TUOHY *et al.*, 2019). Porém, as regiões distais dos ossos desses membros se confirmaram, sendo de 2 a 3 vezes as localizações mais acometidas (DALECK *et al.*, 2006)

REFERÊNCIAS

AL-KHAN, A.A.; NIMMO, J.S.; DAY, M.J.; TAYEBI, M.; RYAN, S.D.; KUNTZ, C.A.; SIMCOCK, J.O.; TARZI, R.; SAAD, E.S.; RICHARDSON, S.J.; DANKS, J.A. Fibroblastic subtype has a favourable prognosis in appendicular osteosarcoma of dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v. 176, p.133-144, 2020.

ANFINSEN, K.P.; GROTMOL, T.; BRULAND, O.S.; JONASDOTTIR, T.J. Breed-specific incidence rates of canine primary bone tumors--a population based survey of dogs in Norway. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.75, n.3, p.209-215, 2011.

BACCI, G.; LONGHI, A.; FERRARI, S.; LARI, S.; MANFRINI, M.; DONATI, D.; FORNI, C.; VERSARI, M. Prognostic significance of serum alkaline phosphates in osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: recent experience at Rizzoli institute. **Oncology Reports**, v.9, n.1, p.171-175, 2002.

BARGER, A.; GRAÇA, R.; BAILEY, K.; MESSICK, J.; DE LORIMIER, L.P.; FAN, T.; HOFFMANN, W.. Use of alkaline phosphatase staining to differentiate canine osteosarcoma from other vimentin-positive tumors. **Veterinary Pathology**, v.42, n. 2, p.161-165, 2005.

BARGER, A.M. Musculoskeletal system. *In*: RASKIN, R.E.; MEYER, D.J. **Canine and feline cytology: A color atlas and interpretation guide**, St. Louis: Missouri, Elsevier, 3rd. ed., 2016. p.353-367.

BELANGER, J.M.; BELLUMORI, T.P.; BANNASCH, D.L.; FAMULA, T.R.; OBERBAUER, A.M. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. **Canine Genetics and Epidemiology**, n.6, v.4. 2017.

BHANDAL, J.; BOSTON, S.E. Pathologic fracture in dogs with suspected or confirmed osteosarcoma. **Veterinary Surgery**, v.40, n.4, p.423-430, 2011.

BOERMAN, I.; SELVARAJAH, G.T.; NIELEN M.; KIRPENSTEIJN J. Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma – a meta-analysis. **BMC Veterinary Research**, v.8, n.1, p.56, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482154/>>. Acesso em: 27 mar. 2020.

CAVALCANTI, J.N.; AMSTALDEN, E.M.I.; GUERRA, J.L.; MAGNA, L.C.. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.41, n.5, p. 299-305, 2004.

CHUN, R. Canine osteosarcoma: practical options. **The North American Conference**, p.651-653, 2003.

COOLEY, D. M.; BERANEK, B.C.; SCHLITTER, D.L.; CLICKMAN, N.W.; WATERS, D.J. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention**, v. 11, p.1434-1440, 2002.

CRAIG, L.E.; DITTMER, K.E.; THOMPSON, K.G. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. 6th ed., v.2. St, Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2016. p.16-163.

DALECK, C.R.; CANOLA, J.C.; STEFANES, S.A.; SCHOCKEN, P.F.L.; DE NARDI, A.B. Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário dos ossos da pelve dos cães em um período de 14 meses. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. 2006 v.43, n.1, p. 125-131.

DALECK, C.R.; FONSECA, C.S.; CANOLA, J.C. Osteossarcoma canino. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.5, n. 5, p.233-242, 2002.

DA SILVEIRA, P.R.; DALECK, C.R.; EURIDES, D.; DA SILVA, L.A.F.; REPETTI, C.S.F.; DE NARDI, A.B. Estudo retrospectivo de osteossarcoma apendicular em cães. **Ciência Animal Brasileira**, v.9, n.2, p. 487-495, 2008.

EHRHART, N.P.; RYAN, S.D.R.; FAN, T.M. Tumors of the skeletal system. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D.M. (Eds.), **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. St. Louis, Mississippi: Elsevier Saunders, 5th ed., 2013. p. 463-503.

FIELDER, S.E. The musculoskeletal system. *In*: COWELL, R.L.; VALENCIANO, A.C (Eds.), **Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**. St. Louis, Mississippi: Elsevier Mosby, 4th ed., 2014. p.217-218.

FENGER, J.M.; LONDON, C.A.; KISSEBERTH, W.C. Canine osteosarcoma: a naturally occurring disease to inform pediatric oncology. **The Institute for Laboratory Animal Research Journal**, Oxford, v.55, n.1, p.69-85, 2014.

GOMES, C.; FERREIRA, M. P.; FERREIRA, K.C.R.S.; CAVALCANTI, R.L.; SPAGNOL, C.; OLIVEIRA, L.O.; CONTESINI E.A.; OLIVEIRA R.T. Estudo Epidemiológicos de Cães com imagens radiográficas compatíveis com neoplasias ósseas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, n.2, p.159-162, 2006.

GUSTAFSON, D.L.; DUVAL, D.L.; REGAN, D.P.; THAMM, D.H. Canine sarcomas as a surrogate for the human disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v.188, p.80-96, 2018.

HEYMAN, S. J.; DIEFENDERFER, D. L.; GOLDSCHMIDT M. H.; NEWTON, C.D. Canine axial skeletal osteosarcoma: A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). **Veterinary Surgery**, v.21, n.4, p.304–310, 1992.

HILLERS, K.R.; DERNELL, W.S.; LAFFERTY, M.H.; WITHROW, S.J.; LANA, S.E. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 8, v. 226, p. 1364-1367. 2005. doi: 10.2460/javma.2005.226.1364. PMID: 15844430.

HOFFMAN, J.M.; CREEVY, K.E.; PROMISLOW, D.E. Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs. **PLoS ONE**, n.4, v.8, 2013. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061082>. Acesso em 27 mar. 2021.

KIRPENSTEIJN, J.; KIK, M.; RUTTEMAN, G.R.; TESKE, E. Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. **Veterinary Pathology**, v.39, n.1, p.240-246, 2002.

LASKAR, S.; BASU, A.; MUCKADEN, M.A.; D'CRUZ, A.; PAI, S.; JAMBHEKAR, N. et al. Osteosarcoma of the head and neck region: Lessons learned from a single-institution experience of 50 patients. **Head & Neck**, v. 30, n. 8, p.1020-1026, 2008.

LIPTAK, J.M.; DERNELL, W.S.; STRAW, R.C.; RIZZO, S.A.; LAFFERTY, M.H.; WITHROW, S.J. Proximal radial and distal humeral osteosarcoma in 12 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.40, p.461-467, 2004.

LOUKOPOULOS, P.; ROBINSON, W.F. Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. **Journal of Comparative Pathology**, v.136, n.1, p.65–73, 2007.

MAKIELSKI, K M.; MILLS, L.J.; SARVER, A.L.; HENSO, M.S.; SPECTOR, L.G.; NAIK, S.; MODIANO, J.F. Risk factors for development of canine and human osteosarcoma: a comparative review. **Veterinary Sciences**, v.6, n.2, p.48, 2019.

McNEILL, C.J.; OVERLEY, B.; SHOFR, F.S.; KENT, M.S.; CLIFFORD, C.A.; SAMLUK, M.; HANEY, S.; VAN WINKLE, T.J.; SORENMO, K.U. Characterization of the biological behavior of appendicular osteosarcoma in Rottweilers and a comparison with other breeds: a review of 258 dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.5, n.2, p.90-98, 2007.

MOORES, A.P.; BECK, A.L.; BAKER, J.F. High-grade surface osteosarcoma in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p.218-220, 2003.

MORELLO, E; MARTANO, M; BURACCO, P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v.189, n.3, p.268-277, 2011.

MUELLER, F.; FUCHS, B.; KAZER-HOTZ, B.C. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. **Anticancer Research**, v.27, n.1, p.155-164, 2007.

ON, R.W.; COUTO, C.G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. Osteosarcoma em cães e gatos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**, 4a. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, cap.82, p. 1199-1201.

PATNAIK, A.K. Canine extraskelatal osteosarcoma and chondrosarcoma: A clinicopathologic study of 14 cases. **Veterinary Pathology**, v.27, p.46–55, 1990.

PAZZI, P.; TOMPKINS, S.; KIRBERGER, R.M. Canine spirocercosis-associated extraskelatal osteosarcoma with central nervous system metastasis. **Journal of the South Africa Veterinary Association**, v.84, n.1, p.e1-4, 2013. Disponível em: <<https://jsava.co.za/index.php/jsava/article/view/71/1118>>. Acesso em 27 mar. 2021.

RIGHI, A., PAIOLI, A., DEI TOS, A. P., GAMBAROTTI, M., PALMERINI, E., CESARI, M., MARCHESI, E., DONATI, D. M., PICCI, P., & FERRARI, S. (2015). High-grade focal areas in low-grade central osteosarcoma: high-grade or still low-grade osteosarcoma?. **Clinical sarcoma research**, 5, 23. <https://doi.org/10.1186/s13569-015-0038-7>

RU G.; TERRACINI B.; GLICKMAN L.T. Host related risk factors for canine osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v.156, p.31-39, 1998.

SELVARAJAH, G.T.; KIRPENSTEIJN, J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. **Veterinary Journal**, v.185, n.1, p.28–35, 2010.

SCHOTT, C.R.; TATIERSKY, L.J.; FOSTER, R.A.; WOOD, G.A. Histologic grade does not predict outcome in dogs with appendicular osteosarcoma receiving the standard of care. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 2, p. 202–211, 2017.

SELMIC, L.E.; RYAN, S.D.; RUPLE, A.; PASS, W.E.; WITHROW, S.J. Association of tibial plateau leveling osteotomy with proximal tibial osteosarcoma in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.253, n.6, p.752-756, 2018.

SILVEIRA, P. R.; DALECK, C. R.; EURIDES, D.; SILVA, F. A. L.; FONSECA, C. S.; BARBOSA, A. Estudo retrospectivo de osteossarcoma apendicular em cães. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, v. 9, n. 2, p. 487-495, 2008.

SLAYTER, M.V.; BOOSINGER, T.R.; POOL, R.R.; DAMMRICH, K.; MISDORP, W.; LARSEN, S. Histological classification of bone and joint tumors of domestic animals. In: SLAYTER, M.V.; BOOSINGER, T.R.; POOL, R.R.; DAMMRICH, K.; MISDORP, W.; LARSEN, S. (Eds.). **International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**. 2nd ed., v.1, Washington: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology and World Health Organization, 1994. p.1-50.

SZEWCZYK, M.; LECHOWSKI, K.; ZABIELSKA, K. What do we know about canine osteosarcoma treatment? Review. **Veterinary Research Communications**, v.39, n.1, p.61-67, 2014.

THOMPSON, K.G.; DITTMER, K.E. Tumors of Bone. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4th. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2017. p. 356-423.

THRALL, D. E. Radiographic Features of Bone Tumors and Bone Infections in Dogs and Cats. In: THRALL, D. E. **Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology**. 7th. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. p.390-391.

TROST, M.E.; KOMMERS, G.D.; BROWN, C.C.; BARROS, C.S.L.; IRIGOYEN, L.F.; FIGHERA, R.A.; INKELMANN, M.A.; SILVA, T.M. Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 12, p. 1329-1335. 2012.

TUOHY, J.L.; SHAEVITZ, M.H.; GARRETT, L.D.; RUPLE, A.; SELMIC, L.E. Demographic characteristics, site and phylogenetic distribution of dogs with appendicular osteosarcoma: 744 dogs (2000-2015). **PLoS ONE**, n.12, v.14. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223243>. Acesso em 27 mar. 2021.

WILSON, D.A.; MOHR, L.C.; FREY, G.D.; LACKLAND, D.; HOEL, D.G.
Lung, liver and bone cancer mortality after plutonium exposure in beagle dogs and nuclear workers. **Health Physics**, v.98, n.1, p.42-52, 2010.



Marcela da Costa Gomes

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.unesp.br/2041228831012738>
 ID Lattes: 2041228831012738
 Última atualização do currículo em 18/08/2022

Possui graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2016). Tem experiência na área de Medicina Veterinária, com ênfase em Patologia Veterinária, atuando principalmente nos seguintes temas: cães, citopatologia, osteossarcoma e histopatologia. Atualmente é mestranda na área de Patologia Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus Botucatu. *(Texto informado pelo autor)*

Identificação

Nome Marcela da Costa Gomes
Nome em citações bibliográficas GOMES, M. C.; COSTA GOMES, MARCELA DA; GOMES, MARCELA C.
Lattes ID <http://lattes.unesp.br/2041228831012738>

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2011 - 2016 Graduação em Medicina Veterinária.
 Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.
 Título: OSTEOSSARCOMA ESPONTÂNEO EM CÃES: DIAGNÓSTICO VIA EXAME CITOPATOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO.
 Orientador: Rosene Sousa Rocha.
 Ensino Médio (2º grau).
 Colégio Dante Alighieri, CDA, Brasil.

2007 - 2009

Formação Complementar

2013 - 2013 Lógica de Programação. (Carga horária: 15h).
 Clarify Treinamento, CLARIFY, Brasil.

Atuação Profissional

FMVZ-UNESP-Botucatu SP, FMVZ, Brasil.

Vínculo Institucional
2019 - 2019 Vínculo: PRAT, Equipadamento Funcional: Programa de Aprendizagem e Treinamento - PRAT, Carga horária: 40, Regime: Dedicação exclusiva.
Outras informações Programa de Aprendizagem e Treinamento - PRAT, serviço de Patologia Veterinária

Projetos de pesquisa

2015 - 2018 Osteossarcoma espontâneo de cães: diagnóstico via exame citopatológico e histopatológico.
 Descrição: O objetivo do trabalho consistiu em verificar a expressão morfológica de parâmetros utilizados para o diagnóstico citopatológico dos osteossarcomas espontâneos de cães, assim como analisar a possível concordância entre características citopatológicas

e histopatológicas destas neoplasias ósseas...

Situação: Conclusão; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Marcela da Costa Gomes - Integrante / ROCHA, NOEME S. - Coordenadora.

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências Agrárias / Área: Medicina Veterinária.

Idiomas

Inglês	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
Japonês	Compreende Raciocínio, Fala Raciocínio, Lê Raciocínio, Escreve Raciocínio.
Alemão	Compreende Pouco, Fala Pouco, Lê Pouco, Escreve Pouco.

Produções

Produção Bibliográfica

Citações

SCOPUS

Total de trabalhos: Total de citações: 2

Gomes, Marcela C. Data: 28/09/2020

Outras

Total de trabalhos: Total de citações: 1

GOMES MC Data: 28/09/2020

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por:

Orden Cronológica

1.  BELOTTA, ALEXANDRA F. ; **GOMES, MARCELA C.** ; ROCHA, NOEME S. ; MELCHER, ALESSANDRA ; GUERRA, ROGÉRIO ; SILVA, JEANA R. ; WAPFORD, MARIA L. : Sonography and contrastography in the detection of malignancy in superficial lymph nodes of dogs. JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE **XX**, v. 1, p. 1-11, 2010.
Citações: **WOS OF SCIENCES** = 13
2.  **GOMES, M. C.** ; SOUSA ROCHA, NOEME . Fine needle Aspirates: Osteomyelitis and Osteosarcoma in Dogs. Research & Reviews: Journal of Zoological Sciences, v. 5, p. 29-35, 2017.
3.  **COSTA GOMES, MARCELA DA** ; SOUSA ROCHA, NOEME . Spontaneous Osteosarcoma in Dogs: Diagnosis through Cytopathological and Histopathological Assays. Journal of Cytology and Histology, v. 07, p. 1-5, 2016.

Resumos publicados em anais de congressos

1.  ROCHA, R. S. ; **GOMES, M. C.** . Fine needle aspiration: Osteomyelitis and osteosarcoma in dogs. In: 2nd International Conference on Cytopathology & Histopathology, 2016, Las Vegas. Journal of Cytology & Histology, 2016, v. 7.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. Curso de Medicina Forense Veterinária. 2019. (Outra).
2. II SIMPÓSIO EM PATOLOGIA DE ANIMAIS SILVESTRES. 2019. (Simpósio).
3. I Simpósio Internacional de Medicina Legal Veterinária. 2017. (Simpósio).
4. 32º Congresso Brasileiro de Patologia. Osteossarcoma espontâneo de cães: diagnóstico via exame citopatológico e histopatológico. 2015. (Congresso).
5. OMES International Conference on Cytopathology. SENSIBILITY OF CELL BLOCK TECHNIQUE AND OSTEOCALCIN IMMUNOHISTOCHEMISTRY AT THE OSTEOSARCOMA DIAGNOSIS. 2015. (Congresso).
6. XXVIII SEAR - Semana de Estudos Agropecuários e Florestais de Botucatu. 2014. (Outra).
7. I Curso Técnico-Prático de Aneuros Pequenos. 2013. (Outra).
8. III Curso Internacional de Oftalmologia Veterinária. 2012. (Outra).
9. II Simpósio de Medicina Equina - Aparelho Locomotor. 2012. (Simpósio).
10. II Simpósio de Neoplasia Veterinária. 2012. (Simpósio).
11. XXVI SEAR - Semana de Estudos Agropecuários e Florestais de Botucatu. 2012. (Outra).
12. SEPA - Grupo de Estudos de Pesquisa Animal. 2011. (Outra).
13. II Curso de Fisioterapia e Reabilitação em Animais de Companhia. 2011. (Outra).
14. V Semana de Integração Acadêmica. 2011. (Outra).

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 22/11/2022 às 16:51:52



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



HISTÓRICO ESCOLAR EM ANDAMENTO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: **Medicina Veterinária**

CURSO: MESTRADO ACADÊMICO

ATO DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DO PROGRAMA: RESOLUÇÃO UNESP 36 DE 09/11/1981

ATO DE RECONHECIMENTO: PROGRAMA RECONHECIDO PELA PORTARIA MINISTERIAL Nº 609, DE 14/03/2019, PUBLICADA NO D.O.U. DE 18/03/2019.

1. IDENTIFICAÇÃO:

Matrícula nº : MVB200301

Nome: **MARCELA DA COSTA GOMES**

Filiação: REINALDO DA COSTA GOMES e MARIA DE FATIMA BENATTI DA COSTA GOMES

Naturalidade: SÃO PAULO / SP

Nationalidade: BRASILEIRA

Data de Nascimento: 18/06/1992

CPF: 398.734.318-92

Cédula de Identidade: 49.435.736-8 Órgão Emissor: SSP/SP

expedido em 20/12/2011

Título de Eleitor nº: 373061180183

Zona: 005

expedido em 22/04/2010

2. CURSO SUPERIOR

Curso: MEDICINA VETERINÁRIA

Estabelecimento: FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Cidade: BOTUCATU Estado: SP

Data de Conclusão: 02/12/2016

3. DATA DE INÍCIO NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: 03/08/2020

4. ORIENTADOR: ALESSANDRE HATAKA

5. PROFICIÊNCIA EM LÍNGUAS: INGLÊS

Data da Aprovação: 20/08/2016

6. DATA DA INTEGRALIZAÇÃO DE CRÉDITOS EM DISCIPLINAS: 02/09/2022

7. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: ANATOMIA PATOLÓGICA COMPARADA - VIABILIDADE DA UTILIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA HUMANA DE OSTEOSARCOMA APENDICULAR EM CANINOS (*Canis familiaris*).

8. DATA DO EXAME GERAL DE QUALIFICAÇÃO: 08/12/2022

CONCEITO

9. DATA DA DEFESA:

CONCEITO:

10. TÍTULO OBTIDO:

11. ATIVIDADE COMPLEMENTAR:

12. SUSPENSÃO:

Período de 15/04/2022 a 13/07/2022 - (CID-10): F33.2

Período de 15/01/2022 a 14/04/2022 - (CID-10): F33.2

13. DESLIGAMENTO:

ATENÇÃO: Este é um documento oficial da Pós-graduação da UNESP, com autenticação eletrônica através da página <https://sistemas.unesp.br/academico/publica/documento.action>, que dispensa carimbo e assinatura.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Campus de Botucatu -
Rua Prof. Dr. Walter Nogueira Corrêa, s/n - 13061-900 - Botucatu - São Paulo

Página 1



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Botucatu



HISTÓRICO ESCOLAR EM ANDAMENTO

Nome do Programa: MEDICINA VETERINÁRIA						
Curso: MESTRADO ACADÊMICO						
Matrícula nº: MVB200301						
Nome: MARCELA DA COSTA GOMES						
Disciplinas	Ano	Período letivo	Créditos	Carga Horária	Freq	Conceito
Bioestatística Aplicada I - AE	2020	1º Semestre	4	60	100	A
Patologia Toxicológica Comparada - AE	2020	1º Semestre	8	120	100	A
Patologia do Trato Gastrointestinal - AE	2020	1º Semestre	4	60	100	A
Fundamentos em Patologia Comparada das	2020	2º Semestre	2	30	100	A
Enfermidades Infecciosas dos Animais Selvagens - T	2020	2º Semestre	4	60	100	A
Seminários: Da Concepção a Apresentação - T	2020	2º Semestre	1	15	100	A
Tópicos Especiais: Patologia Forense Animais	2020	2º Semestre	6	90	100	A
Domésticos e Selvagens	2021	1º Semestre	6	90	100	A
Zoonoses e Saúde Pública	2021	1º Semestre	4	60	100	A
Medicina Legal Comparada						
Oncologia Veterinária						
Total de créditos em disciplinas			39	585		
Total de créditos em atividades complementares (*)						
Total de créditos em dissertação						
TOTAL GERAL DE CRÉDITOS			39	585		
Regulamento do Programa aprovado pela Resolução UNESP 17 de 10/02/2012						
1 crédito correspondente a 15 horas de atividades programadas						
CONCEITOS:						
A - Excelente; B - Bom; C - Regular; D/R - Reprovado; J - Cancelamento						
OBS: AE - Disciplina cursada como aluno especial						
TP - Disciplina cursada no programa						
T - Disciplina cursada fora do Programa						

Documento emitido às 16:49 do dia 22/11/2022
Código de autenticidade: BDA8-A44A-61F0-EE19-0573-CF6E-5678-27B5
Documento válido até às 16:49 do dia 21/01/2023

ATENÇÃO: Este é um documento oficial da Pós-graduação da UNESP, com autenticação eletrônica através da página
<https://sistemas.unesp.br/academico/publico/documento.action>, que dispensa carimbo e assinatura.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu -
Rua Prof. Dr. Walter Nogueira Corrêa, s/nº, 13051-881, Botucatu - São Paulo

Página 2

ATESTADO

Atesto que o Projeto "ANATOMIA PATOLÓGICA COMPARADA – VIABILIDADE DA UTILIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA HUMANA DE OSTEOSARCOMA APENDICULAR EM CANINOS (Canis familiaris)." **Protocolo CEUA 0130/2020**, a ser conduzido por Marcela da Gosta Gomes, responsável/orientador Alexandre Hataka, para fins de pesquisa científica/ensino - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA.

Finalidade	PESQUISA CIENTÍFICA
Vigência do projeto	01/02/2021 a 01/02/2022
Nome Comum / Espécie / Linhagem	NÃO SE APLICA / NÃO SE APLICA /
Raça	
Nº de animais machos	0
Nº de animais fêmeas	0
Nº de animais sexo indefinido	0
Peso médio de animais machos	0
Peso médio de animais fêmeas	0
Peso médio de animais sexo indefinido	0
Idade	ano(s) e 0 mes(es) e 0 dia(s).
Procedência	HV Unesp Botucatu

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião da CEUA em 12/08/2020



JULIANY GOMES QUITZAN

Presidente da CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu