

TERAPIA ANTINEOPLÁSICA PALIATIVA PARA TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA MAXILOFACIAL EM CÃO

PALLIATIVE ANTINEOPLASTIC THERAPY FOR THE TREATMENT OF MAXILLOFACIAL OSTEOSARCOMA IN A DOG

Roni Saldeira Fazan¹
Ana Carla da Silva Rizzi²
Ana Carolina da Silva Rizzi³
Gabriela Berno⁴
Maria Cecília de Lima Rorig⁵
Thalia Vitoria Mariussi⁶

RESUMO: O osteossarcoma maxilofacial consiste em uma neoplasia óssea maligna incomum que acomete ossos planos. A ocorrência está relacionada a um fator genético, havendo maior predisposição em cães de raças grandes ou gigantes. O diagnóstico é realizado com base nos achados radiográficos, sendo sua confirmação através do exame histopatológico. O presente relato descreve um caso de osteossarcoma maxilofacial, em uma cadela da raça Buldogue Francês de 6 anos de idade. A paciente chegou ao Hospital Veterinário Aukmia apresentando um aumento de volume em lado direito de face. O diagnóstico se deu por meio de exame histopatológico que revelou presença de proliferações celulares atípicas de células estelares, levemente alongadas. A paciente foi submetida a terapia antineoplásica com carboplatina associada a firocoxib, sendo realizadas três sessões, entretanto após as três sessões a paciente apresentou piora do quadro clínico, sendo realizado a eutanásia.

1752

Palavras-chave: Diagnóstico. Neoplasia. Oncologia veterinária. Quimioterapia.

ABSTRACT: Maxillofacial osteosarcoma is a rare malignant bone neoplasm that primarily affects flat bones. It is associated with genetic factors, with a higher predisposition in large or giant breed dogs. Diagnosis is based on radiographic findings, and confirmation is obtained through histopathological examination. This case report describes a 6-year-old female French Bulldog with maxillofacial osteosarcoma. The patient presented to Aukmia Veterinary Hospital with a localized swelling on the right side of the face. The diagnosis was confirmed through histopathological examination, which revealed the presence of atypical cellular proliferation of slightly elongated star-shaped cells. The patient underwent antineoplastic therapy with carboplatin combined with firocoxib, with three sessions performed. However, after the third session, the patient's clinical condition worsened, leading to euthanasia.

Keywords: Diagnosis. Neoplasm. Veterinary oncology. Chemotherapy.

¹Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil.

²Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil.

³Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil.

⁴Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil.

⁵Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil.

⁶Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO

O osteosarcoma é uma neoplasia de ocorrência comum na medicina veterinária, representando até 85% dos tumores ósseos malignos em cães. Possui origem mesenquimal e caracteriza-se pela produção de osteoblastos malignos e comportamento agressivo (DICKERSON et al., 2003).

A maioria dos osteossarcomas surge na região metafisária dos ossos longos, sendo classificados como osteossarcomas centrais. Os osteossarcomas maxilofaciais representam um subtipo distinto e são classificados em uma categoria mais ampla, pois envolvem ossos planos ou axiais. Em cães, os osteossarcomas de maxila ou mandíbula são relatados como o quarto tumor não odontogênico mais comum da cavidade oral, correspondendo a 12,4% de todos os relatos de osteossarcoma (HAMMER; WEEREN, 1995; THOMPSON; DITTMER, 2016).

Os fatores de risco relatados para o desenvolvimento do osteossarcoma incluem, sexo, raça, histórico de trauma e castração. Pode-se observar na literatura que há uma maior predisposição em fêmeas e em cães de raças grandes ou gigantes (WALLACK, 2003). Os cães afetados apresentam na maioria dos casos aumento de volume no local, além da possibilidade de ocorrência de fratura patológica devido a sensibilidade causada pelas células tumorais (THOMPSON; DITTMER, 2016).

Embora o osteossarcoma seja conhecido por sua rápida progressão e metástase pulmonar precoce, quando se trata da região maxilofacial, há uma progressão mais lenta e menor tendência metastática que outros subtipos axiais, o que diferencia seu prognóstico e a resposta esperada ao tratamento (ARZI; VERSTRAETE, 2012).

Segundo Schwarz et al. (1991) a localização do tumor na maxila é um fator prognóstico significativo. Tumores localizados rostralmente aos dentes pré-molares costumam ter um prognóstico melhor do que tumores localizados caudalmente aos dentes pré-molares. Além disso, não se sabe ao certo se isso está relacionado ao tipo de tumor ou ao difícil acesso para ressecção dos tumores mais caudais.

Este estudo tem como objetivo relatar um caso de osteossarcoma osteoblástico produtivo na maxila de um cão.

RELATO DE CASO

Uma cadela da raça Buldoguê Francês, de 6 anos de idade, foi atendida no Hospital

Veterinário Aukmia, localizado em Toledo - PR, com queixa de ter mordido um pedaço de madeira há dois dias e desde então a tutora relatou que notou um aumento de volume do lado direito da face do animal e que o mesmo havia parado de se alimentar (Figura 1).

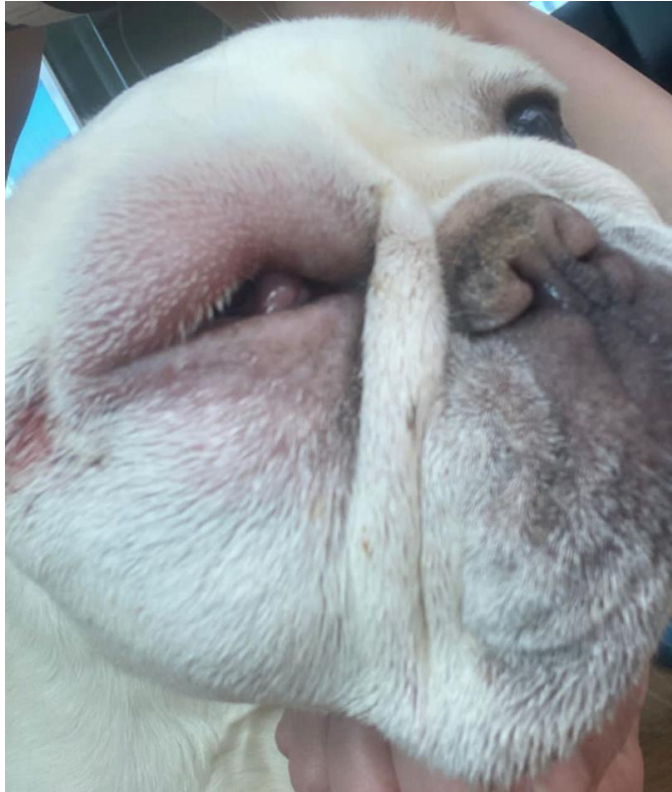


Figura 1 - Cão, fêmea, 6 anos de idade, apresentando aumento de volume em região de face do lado direito

Ao exame físico foi observado presença de secreção nasal e edema de face do lado direito, além de mucosa oral levemente hipocorada. Os demais parâmetros apresentaram-se dentro da normalidade para a espécie. Ao examinar a cavidade oral foi possível identificar fratura do quarto pré-molar superior direito, com presença de sangue na região da gengiva adjacente ao dente. Além disso, percebeu-se que a paciente apresentava dor e dificuldade na tentativa de abrir a boca para a inspeção. Diante disso, foram solicitados como exames complementares, hemograma, o qual revelou leucopenia e discreta anemia, e perfil bioquímico (renal e hepático), os quais não demonstraram alterações. Em seguida, a paciente foi encaminhada para realização de exame radiográfico, no qual constatou-se presença de lesão proliferativa mista adjacente ao 4º dente pré-molar, como demonstrado na figura 2.

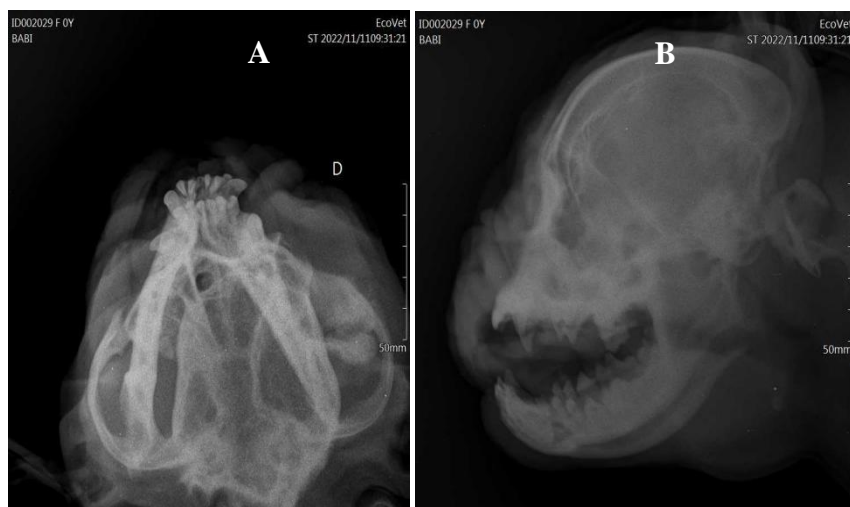


Figura 2 - Radiografia de crânio. A - Projeção dorso ventral. B - Projeção lateral

Após os resultados dos exames complementares, a paciente foi internada para manejo da dor e no dia seguinte foi encaminhada para procedimento anestésico com o objetivo de inspecionar mais detalhadamente a cavidade oral. O protocolo anestésico foi constituído de medicação pré-anestésica com dexmedetomidina (3 mcg/kg) e metadona (0,25 mg/kg), indução com cetamina (1 mg/kg), lidocaína (1 mg/kg) e propofol (3 mg/kg). A manutenção anestésica foi realizada com infusão contínua de lidocaína, fentanil e cetamina, e anestesia inalatória com isoflurano. Durante a inspeção da cavidade oral constatou-se que o 4º pré-molar direito estava fraturado, bastante comprometido e com polpa de coloração escura. Além disso, verificou-se um aumento de volume de consistência firme adjacente ao 4º dente pré-molar direito superior. Dessa forma, procedeu-se a extração do 4º pré-molar superior direito e coleta de 5 fragmentos teciduais adjacentes ao dente, apresentando-se alguns deles com áreas firmes medindo entre 7 x 5 x 4 mm e 0,5 mm de diâmetro. Todos os fragmentos foram encaminhados para análise histopatológica.

No dia seguinte a cirurgia, a paciente recebeu alta médica com prescrição de amoxicilina + clavulanato de potássio (20 mg/kg/BID/7 dias), meloxicam (0,1 mg/kg/SID/5 dias), cloridrato de tramadol (5 mg/kg/TID/10 dias), dipirona (25 mg/kg/BID/10 dias) e gabapentina (10 mg/kg/BID/30 dias).

O laudo histopatológico revelou proliferações celulares atípicas de células estelares, levemente alongadas. As células exibiam núcleo grande e oval, citoplasma pouco abundante, eosinófilo, pouco delimitado e se encontravam desordenadas, formando feixes entrelaçados entre matriz osteóide que exibia focos de mineralização formando lamelas

ósseas e irregulares.

Diante do prognóstico, da localização do tumor e da decisão do tutor em não realizar tratamento cirúrgico invasivo, recomendou-se a realização de terapia antineoplásica paliativa. Instituiu-se então a terapia com carboplatina na dose de 250 mg/m² a cada 21 dias, associado a firocoxib (5 mg/kg/SID), tramadol (5 mg/kg/TID), dipirona (25 mg/kg/TID) e gabapentina (10 mg/kg/TID).

Tabela 1 - Esquema de protocolo quimioterápico utilizando Carboplatina.

Número de Sessões	Dia	Carboplatina
1 ^o	1	250 mg/m ²
2 ^o	22	250 mg/m ²
3 ^o	43	250 mg/m ²

Fonte: Ferreira, 2021, p.154.

Três meses após o início da terapia antineoplásica (após três sessões com carboplatina) a paciente retornou para atendimento com queixa de anorexia, apatia, perda de peso, progressão do aumento de volume na face, dificuldade na apreensão de alimentos e em abrir a boca. Ao exame físico notou-se protrusão do globo ocular direito e incapacidade de oclusão das pálpebras no mesmo olho (Figura 3). Diante da progressão do quadro e do prognóstico, a tutora decidiu pela eutanásia.

1756



Figura 3 - Fotografia evidenciando protrusão do globo ocular direito e incapacidade de oclusão das pálpebras no mesmo olho

DISCUSSÃO

O osteossarcoma representa 12% dos tumores que envolvem a cavidade oral. Um estudo de osteossarcomas axiais demonstrou que 49% deles apresentavam-se localizados na mandíbula ou na maxila (STRAW et al., 2016). No presente caso, a paciente apresentava o tumor na maxila.

A idade média dos cães com diagnóstico de osteossarcoma oral e maxilofacial é de nove a dez anos de idade. A predisposição sexual não tem um padrão definido, no entanto, em um estudo de caso no qual foram avaliados onze cães com a doença, apenas três cães acometidos eram machos e oito eram fêmeas. Embora seja um número limitado para tirar conclusões, há outros relatos de maior incidência em fêmeas quando se trata de osteossarcomas apendiculares (SCHWARZ et al., 1991). No presente caso, a paciente possuía 6 anos de idade, contrapondo a idade média citada pelos referidos autores.

Quando se trata do porte dos cães, 63% dos osteossarcomas maxilares acometem cães com mais de 20 kg, e no que se refere a predisposição racial, Pastores alemães, Golden retrievers, Labradores e mestiços são mais predispostos (SCHWARZ et al., 1991). Neste caso a paciente era da raça Bulldog Francês, diferindo da literatura, que descreve uma maior incidência em cães de raças grandes ou gigantes.

A localização do tumor na maxila é um fator prognóstico significativo, uma vez que os tumores localizados rostralmente aos dentes pré-molares costumam ter um prognóstico melhor do que tumores localizados caudalmente aos dentes pré-molares. Não se sabe ao certo se isso está relacionado ao tipo de tumor ou ao difícil acesso para ressecção dos tumores mais caudais (SCHWARZ et al., 1991). Nesse estudo a cadela foi encaminhada para realização de exame radiográfico, no qual constatou-se presença de lesão proliferativa mista adjacente ao 4º dente pré-molar, sugerindo neoplasia.

Quanto a apresentação clínica do osteossarcoma oral e maxilofacial canino, ocorre variações conforme o tamanho e a localização do tumor. Assim como os osteossarcomas em outras localizações, os sinais clínicos são causados pela destruição tecidual, e compreendem dor, edema e desconforto associado a mobilidade da boca. O tempo inicial para a observação dos sinais clínicos pode variar de semanas a meses. Além disso, perda de peso e epistaxe são associados a diminuição da sobrevida em cães (STRAW et al., 2016). No referido caso, a paciente apresentou secreção nasal, edema de face do lado direito, dor e dificuldade na abertura da boca, corroborando com os sinais supracitados pelos autores.

As alterações paraneoplásicas normalmente envolvem anemia, policitemia, leucocitose ou leucopenia, eosinofilia, neutrofilia, coagulopatias e hiperglobulinemia (CHUN, 2010). No caso em questão, os exames realizados inicialmente revelaram leucopenia e discreta anemia, alterações compatíveis com síndrome paraneoplásica.

A apresentação clínica e os exames complementares de imagem podem levar ao diagnóstico presuntivo de osteossarcoma, todavia, o diagnóstico definitivo baseia-se no exame histopatológico (DICKERSON et al., 2001). Há seis classificações histológicas de osteossarcoma, que compreendem: pouco diferenciados, osteoblásticos, condroblásticos, fibroblásticos, telangiectásicos e de células gigantes, ou ainda “tipo combinado”, quando não há um padrão único dominante (MISDORP; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). Tumores que acometem a mandíbula são constantemente classificados como osteoblásticos, enquanto que os que acometem a maxila são mais frequentemente osteoclásticos (GUADAGNOLO et al., 2009). No presente caso, a análise histopatológica revelou osteossarcoma osteoblástico produtivo.

Vários agentes quimioterápicos têm sido empregados com finalidade adjuvante ou paliativa no tratamento de osteossarcoma, incluindo adriamicina, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida ou combinações destes, no qual foram utilizados em casos de impossibilidade de ressecção cirúrgica ou ressecção incompleta do tumor (DICKERSON et al., 2001; SCHWARZ et al., 1991). No caso em questão, a localização do tumor na maxila inviabilizou a ressecção cirúrgica, sendo instituído um tratamento paliativo quimioterápico com carboplatina (250 mg/m²) a cada 21 dias, associada a firocoxib (5 mg/kg/SID), tendo como objetivo a citorredução e redução da progressão tumoral, a fim de proporcionar maior sobrevida a paciente.

A carboplatina é um composto derivado de platina, possuindo vantagens quando comparada à cisplatina em razão da facilidade na administração, não necessitando de fluidoterapia auxiliar. Devido a efetividade comprovada, novos protocolos foram testados na tentativa de elevar os índices prognósticos. A carboplatina atua no DNA celular através de ligações cruzadas nas duas cadeias, alterando a configuração da hélice e inibindo sua síntese independentemente da fase do ciclo celular. Pode ser utilizada de forma isolada ou em associação com outros agentes, como a doxorrubicina (STEWART, 2007).

Estudos recentes relatam que apenas 6% dos cães com osteossarcoma maxilar, mandibular e de crânio apresentam metástases no momento do diagnóstico. Metástase foi

a causa da morte em apenas 7% dos cães com osteossarcoma axial, enquanto que 80% foram a óbito ou receberam eutanásia por motivos relacionados ao tumor primário, devido à falta de margem cirúrgica e recidivas (BECKWITH et al., 2010). Em relação ao referido caso, três meses após o início da terapia antineoplásica, a paciente apresentou anorexia, apatia, perda de peso, progressão do aumento de volume na face e dificuldade em apreender alimentos e em abrir a boca, sendo assim, recomendado a eutanásia a fim de cessar o sofrimento do animal.

CONCLUSÃO

É de grande importância o correto diagnóstico e tratamento do osteossarcoma na clínica veterinária, uma vez que a neoplasia é altamente maligna e metastática, sendo frequente na rotina clínica de cães. Vale ressaltar a importância do diagnóstico precoce, para saber qual possíveis tratamentos cabíveis, seja cirúrgico ou quimioterápico, aumentando assim a sobrevivência do paciente. Uma das vantagens da carboplatina é a fácil administração e não necessitando de administração de fluidoterapia auxiliar, facilitando o manejo e evitando estresse ao paciente.

1759

REFERÊNCIAS

- ARZI, B.; VERSTRAETE F. J. M. Clinical staging and biopsy of maxillofacial tumors. In: VERSTRAETE, F. J. M.; LOMMER, M. J. (eds.). *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*. London: Saunders Elsevier, 2012. p. 373-379.
- BECKWITH, K.; et al. Osteosarcoma of the canine head: a retrospective analysis of 136 cases (1991-2008). Abstracts presented at the 30th Annual VCS Conference, San Diego, CA, USA, 29 October-1 November 2010. *Veterinary and Comparative Oncology*, v.9, e11, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5829.2010.00252.x>.
- CHUN, R.; LORIMIER, L. P. D. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 33: 491-516, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00021-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00021-4).
- DICKERSON, M. E.; et al. Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.15, n2, p. 120-124, 2001. DOI: [10.1892/0891-6640\(2001\)015<0120:raoaso>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2001)015<0120:raoaso>2.3.co;2).
- FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. *Manual prático de quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. São Paulo: MedVet, 2021.

GUADAGNOLO, B. A.; et al. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer*, v.115, n.14, p. 3262-3270, 2009. DOI: 10.1002/cncr.24297.

HAMMER, A.; WEEREN, F. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.31, p. 321-326, 1995. DOI: 10.5326/15473317-31-4-321.

MISDORP, W.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definitions and explanatory notes. In: _____.; _____. *Histological classification of mammary tumors of the dog and cat*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1999. p.18-27.

SCHWARZ, P. D.; et al. Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.27, p. 601-610, 1991.

STEWART, D. J. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Critical reviews in oncology/hematology*, v.63, n.1, p. 12-31, 2007. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.02.001.

STRAW, R. C.; et al. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.32, p.3, p. 257-262, 2016. DOI: 10.5326/15473317-32-3-257.

THOMPSON, K. G.; DITTMER, K. E. Tumors of bone. In: MEUTEN, D. J. (ed.) *Tumors in Domestic Animals*. 5nd. Ames, Iowa State Press, 2016. p.356-424.

DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch10>.

1760

WALLACK, S. T.; et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for estimating intramedullary osteosarcoma extent in pre-operative planning of canine limb-salvage procedures. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.43, n.5, p. 432-444, 2002.

DOI: 10.1111/j.1740-8261.2002.tb01030.x.