

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Curso de Medicina Veterinária

Thaís Saraiva Lima

**OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA: REVISÃO DE LITERATURA E
RELATO DE CASO**

São Paulo

2016

THAÍS SARAIVA LIMA

**OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA: REVISÃO DE LITERATURA E
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção do título Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof .M.V MSc Guilherme Durante Cruz

São Paulo

2016

Thaís Saraiva Lima

**OSTEOPATIA HIPERTROFICA: REVISÃO DE LITERATURA E
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção dos títulos Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. M.V MSc Guilherme Durante Cruz. _____

São Paulo, ____ de _____ de 20

Banca Examinadora

Prof. Guilherme Durante Cruz

Prof. Gustavo Tiaen

Dedico este trabalho a Deus por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, que iluminou o meu caminho. Ao meu mentor, junto com plano espiritual que me deram sempre a luz para seguir a diante e nunca desistir dessa jornada. Aos meus pais, Joice e Rogério, pelo amor, incentivo, carinho, se não fosse por eles não realizaria esse sonho. Aos meus irmãos Laís e Renato que de forma carinhosa e especial sempre me apoiaram. Ao meu noivo Thiago que foi meu porto seguro, que com seu amor, carinho e dedicação me fez acreditar ainda mais na realização do meu sonho e acreditar em mim mesma.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a Deus, por ter me dado força, saúde, coragem por ter iluminado meu caminho durante esta jornada.

Aos meus pais, Joice Helena e Almir Rogério e aos meus irmãos, Laís Saraiva e Renato Saraiva que com muito carinho e apoio, me ajudaram e sempre me fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Ao meu noivo Thiago Vac, pessoa que eu amo compartilhar a minha vida. Obrigada pelo carinho, paciência e por sua capacidade de me trazer a paz na vida e na correria de cada semestre.

A Universidade de Santo Amaro, pela oportunidade de fazer o curso.

Ao Hospital Veterinário UNISA por ter me proporcionado muito conhecimento e que com certeza fará diferença na minha vida profissional.

Ao professor Guilherme Durante, pela orientação, apoio e confiança.

Agradeço a todos os professores por me proporcionarem o conhecimento e que foram tão importantes na minha vida acadêmica.

Ao Centro Socorrista Maria de Bethânia, pois foi nesse meio que eu aprendi o valor da fé, abriu luz aos meus caminhos e com certeza me ensinou e me ensina ser uma pessoa melhor.

Ao Ronaldo Zucatelli Mendonça, pelo incentivo e pelo apoio constante.

Ao Dognóstic, pelo apoio na elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos, Aiane Propocio, Fernando kano, Carol Mazzaro, Carol Fernandes, Welligton, André, Thaíssa Bellotti, Regina Carvalho, Renato Fernandes, Marcos Lazaro, Lisandra Ferreira, pelas palavras amigas nas horas difíceis por sempre estarem comigo nessa caminhada, tornando – a mais fácil e agradável.

Agradeço também a minha cachorra Brenda que não está mais entre nós, ela que me fez sentir o amor verdadeiro pelos animais.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

“Nós, seres humanos, estamos na natureza para auxiliar o progresso dos animais, na mesma proporção que os anjos estão para nos auxiliar. Portanto quem chuta ou maltrata um animal é alguém que não aprendeu a amar.”

Chico Xavier

Resumo

A osteopatia hipertrófica é uma enfermidade pouco frequente na Medicina Veterinária, caracterizada por uma reação periosteal que afeta a diáfise de ossos longos, associada a processos neoplásicos pulmonares primários ou metastáticos e processos não neoplásicos. Em Medicina Veterinária essa doença foi relatada em várias espécies ocorrendo com maior frequência em cães e raramente em gatos, no qual ocorre geralmente em animais idosos. Os cães apresentam como sinais clínicos dificuldade de locomoção, claudicação, aumento do volume simétrico da extremidade distal dos membros com temperatura elevada, sensibilidade dolorosa, febre letargia e anorexia. O exame radiográfico é um método importante utilizado para o diagnóstico de osteopatia hipertrófica apresentando alterações características para essa doença. O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de osteopatia hipertrófica associado à neoplasia pulmonar primária em um cão jovem. Uma cadela, sem raça definida com três anos de idade foi atendida no hospital veterinário da UNISA, por apresentar claudicação, dificuldade de locomoção, aumento de volume dos membros torácicos e pélvicos. O exame radiográfico dos membros pélvicos e torácicos revelou proliferação óssea anormal de aspecto em paliçada na diáfise dos ossos longos. No exame radiográfico de tórax foi observada uma área nodular no lobo pulmonar caudal direito. Realizado lobectomia do lobo pulmonar caudal direito. O diagnóstico final confirmado pelo histopatológico foi de osteopatia hipertrófica pulmonar associada a neoplasia pulmonar primário de carcinoma de células grandes.

Palavras chaves: osteopatia hipertrófica, cão, neoplasia pulmonar.

Abstract

Hypertrophic osteopathy is an uncommon disease in veterinary medicine, characterized by a periosteal reaction that affects the diaphysis of long bones, lung associated with primary or metastatic neoplastic diseases and non-neoplastic processes. This disease has been reported in several species occurring more frequently in dogs and rarely in cats, which usually occurs in older animals. Dogs show clinical signs as difficulty walking, lameness, increased symmetrical volume of the distal end of members with a high temperature, tenderness, fever, lethargy and anorexia. Radiographic examination is an important method for the diagnosis of hypertrophic osteopathy showing changes characteristic for this disease. This study aims to report a case of hypertrophic osteopathy associated with primary lung cancer in a young dog. A dog, non breeding, with three-year-old was treated at the veterinary hospital at UNISA, by presenting lameness, difficulty walking, swelling of fore and hind limbs. Radiographic examination of the pelvic and thoracic limbs revealed abnormal bone proliferation aspect palisade in the shaft of long bones. On chest X-ray was observed nodular area in the caudal lung lobe right. Performed lobectomy lung flow right lobe. The final diagnosis was confirmed by histopathological pulmonary hypertrophic osteopathy associated with primary lung tumor large cell carcinoma.

Keywords: Hypertrophic osteopathy, dog, lung cancer

Lista de Figuras

Figura 1 – Imagens radiográficas de cão com osteopatia hipertrófica	21
Figura 2 – Radiografia de tórax laterolateral direita (A) e ventrodorsal (B)	22
Figura 3 – Radiografia de tórax laterolateral direita (A) e ventrodorsal (B)	23
Figura 4 – Imagens radiográficas de cão com osteopatia hipertrófica	24
Figura 5 – Osteopatia hipertrófica em cão	25
Figura 6 – Radiografia de tórax projeção ventrodorsal (A) laterolateral direita (B) laterolateral esquerda (C).....	26
Figura 7 – Lobo pulmonar caudal direito	27
Figura 8 – Radiografia de tórax nas projeções ventrodorsal (A) e laterolateral direita (B)	28
Figura 9 – Radiografia de tórax nas projeções ventrodorsal (A) e laterolateral direita (B)	30
Figura 10 – Radiografia de tórax nas projeções ventrodorsal (A), laterolateral direita (B) e laterolateral esquerda (C)	32
Figura 11 – Carcinoma de células grandes	34
Figura 12 – Osteopatia hipertrófica	34

Sumário

1 Introdução.....	12
2 Revisão de Literatura	14
2.1 Histórico	14
2.2 Etiologia.....	14
2.3 Predisposição.....	15
2.4 Fisiopatologia	15
2.5 Sinais Clínicos.....	17
2.6 Diagnóstico.....	17
2.6.1 Diagnóstico por imagem.....	17
2.6.2 Alterações laboratoriais	18
2.6.3 Histopatológico	19
2.6.4 Achados de necrópsia.....	19
2.6.5 Diagnóstico diferencial	19
2.7 Tratamento	19
2.8 Prognóstico	20
3 Relato de caso	21
4 Discussão	35
5. Conclusão.....	37
Referências Bibliográficas	3

1. Introdução

A Osteopatia Hipertrófica (OH) é uma enfermidade incomum que é caracterizada por uma proliferação óssea anormal periosteal, que afeta a diáfise de ossos longos principalmente rádio, ulna, tíbia, metacarpos e metatarsos. ⁽¹⁾ Geralmente a doença está relacionada a neoplasias pulmonares primárias, secundárias e condições não neoplásicas, mas particularmente como síndrome paraneoplásica associado a doenças pulmonares crônicas. ⁽²⁾

Essa doença foi descrita pela primeira vez em seres humanos em 1980 pelo médico Frances Pierre Marrie, no qual, pode ser denominada também de Doença de Marie, osteoartropatia pulmonar, osteopatia pulmonar hipertrófica, osteoartropatia pulmonar hipertrófica e osteopatia hipertrófica secundária. A denominação de osteoartropatia é utilizada para designar a doença em humanos devido ao envolvimento articular, o que não ocorre em cães. ^(2,3) Em Medicina Veterinária essa doença foi relatada em várias espécies, sendo mais comum em cães e raramente em gatos. ⁽⁴⁾

A fisiopatogenia ainda não é esclarecida, porém existem várias teorias a respeito que incluem causas hormonais, hipóxia, shunt arteriovenoso, alteração plaquetária e mecanismos neurológicos. ⁽⁵⁾

Os sinais clínicos mais comuns observados são: claudicação, relutância de andar e aumento de volume dos membros com sensibilidade dolorosa. ⁽³⁾ O diagnóstico é feito através de radiografias dos membros para verificar alterações características da OH que compreendem a proliferação óssea anormal de aspecto em paliçada nas extremidades de ossos longos. ^(6,7,8) Os exames laboratoriais podem não ser elucidativos para o diagnóstico de OH. ⁽⁹⁾

O tratamento consiste na remoção da causa primária, o que pode resultar na regressão dos sinais clínicos, podendo haver regressão parcial ou total da lesão óssea. ⁽⁹⁾ As opções para o tratamento incluem ressecção do nervo intercostal, vagotomia unilateral no lado da lesão pulmonar, vagotomia cervical bilateral, ressecção subperiosteal da costela, incisão através da pleura parietal, analgésicos, corticoides e antiinflamatórios não esteroidais. ⁽¹⁰⁾

O objetivo desse trabalho é relatar um caso de osteopatia hipertrófica associada à neoplasia pulmonar primária em um cão jovem, sendo que a maior ocorrência desta doença acontece em animais idosos, comparando com a revisão de literatura para melhor entendimento desta enfermidade, apresentando possíveis causas da OH, diagnóstico, tratamento e prognóstico que foram realizados e relacionados no presente estudo.

2 Revisão de Literatura

2.1 Histórico

A osteopatia hipertrófica (OH), também denominada doença de Marie foi descrita pela primeira vez em seres humanos em 1980 pelo médico francês Pierre Marie. ⁽²⁾ O termo utilizado em medicina humana é osteoartropatia hipertrófica. Esta doença é caracterizada pela reação periosteal nas extremidades de ossos longos, com envolvimento articular e está associado com a presença de processos respiratórios crônicos. ^(2,11)

Em medicina veterinária essa enfermidade foi relatada em várias espécies sendo mais comum em cães e raramente em gatos. Em animais não há envolvimento articular por esse motivo o termo utilizado é de osteopatia hipertrófica. ^(4,7)

Esta doença também pode ser denominada de: Osteoartropatia pulmonar, osteopatia pulmonar hipertrófica, osteoartropatia pulmonar hipertrófica e osteopatia hipertrófica secundária, são denominações referidas a esse distúrbio, devido à associação com alguma forma de afecção pulmonar. ^(12,13)

2.2 Etiologia

Esta doença caracteriza-se por proliferação óssea anormal periosteal, que progressivamente se espessa e deforma as extremidades de ossos longos, produzindo massas ósseas irregulares, rugosas e de aspecto paliçada, a lesão inicial é um crescimento excessivo de tecido vascular subperiosteal que leva diretamente às proliferações de osteoblastos e formação de osso novo. ^(14,15) Essa reação periosteal pode causar claudicação ou tumefações dolorosas dos ossos acometidos. Geralmente a doença está relacionada a enfermidades intratorácicas e abdominais, em animais não há envolvimento das articulações. ⁽⁷⁾

As lesões torácicas associadas à osteopatia hipertrófica são diversas. Em cães, ocorre mais frequentemente com neoplasias pulmonares primárias ou secundárias, mas também foi relatado: carcinoma prostático, rabdomiossarcoma em bexiga urinária, sertolinoma, neoplasia esofágica, carcinoma renal, carcinoma de

células de transição da bexiga, nefroblastoma, outras condições não neoplásicas também foram descritas como: *Spirocerca lupi* e *Dirofilaria immitis*, bronquite eosinofílica, abscesso pulmonar, tuberculose pulmonar, persistência do ducto arterioso, lesões granulomatosas, megaesôfago crônico, e endocardite bacteriana.⁽¹⁶⁾

Segundo Kennedy and Palmer's⁽¹⁷⁾ a osteopatia hipertrófica está presente apenas em uma minoria de animais com lesões torácicas, mas a incidência é muito maior em alguns tipos do que em outros. Os cães com metástases pulmonares de osteossarcoma são muito mais propensos a desenvolver a síndrome do que os cães com carcinoma metastático. Também é possível que muitos casos leves de osteopatia hipertrófica passem despercebidos tanto clinicamente como através de exame incompleto dos ossos dos membros na necropsia.

A nova formação óssea periosteal afeta principalmente rádio, ulna, tibia metacarpos e metatarso, sendo os ossos do carpo e do tarso menos afetados. Os ossos dos membros mais distais são geralmente afetados primeiro e em seguida as lesões vão se estendendo proximalmente.^(17,18)

2.3 Predisposição

A OH pode acometer cães e gatos de qualquer raça ou tamanho, porém ocorre geralmente em animais idosos.⁽³⁾ A descrição de alta incidência da doença em fêmeas e cães de raças grandes pode ser devido à alta prevalência de metástase de neoplasia mamária em fêmeas e de neoplasia óssea primária em cães de raças grandes. Esta doença é raramente observada em gatos.^(3,19)

2.4 Fisiopatologia

A associação entre as lesões pulmonares e a reação periosteal nas extremidades de ossos longos ainda não são completamente definidas, porém existem algumas teorias a respeito.⁽¹⁶⁾

A primeira teoria está relacionada com a presença da neoplasia pulmonar primária, em que essa neoplasia provoca o surgimento de novos *shunts* vasculares no pulmão. Essa angiogênese na neoplasia pulmonar resulta em hipoxia do tecido pulmonar "normal" favorecendo a liberação de fatores humorais (por exemplo,

VEGF) os quais causam o crescimento ósseo (estimulo a osteoblastos). Para apoiar essa teoria à osteopatia hipertrófica foi experimentalmente induzida realizando uma anastomose na artéria pulmonar resultando em osteopatia, entretanto essa teoria não explica a presença de osteopatia hipertrófica na ausência de hipoxia. ^(20,21)

A segunda teoria está relacionada à produção do paratormônio *like* (*PTH like*) pelas células neoplásicas, principalmente por neoplasias pulmonares primárias. Este hormônio tem a mesma função do paratormônio produzido nas glândulas paratireoides, ou seja, essa substância ativa os osteoclastos que faz retirada do cálcio dos ossos exageradamente. A região que foi retirada o cálcio dos ossos é substituída por tecido cartilaginoso resultando em Osteopatia Hipertrófica. ⁽²⁰⁾

A terceira teoria refere um componente neuronal aferente associado à massa pulmonar. Os ramos aferentes do nervo vago da região intercostal controlam o aumento do suprimento sanguíneo periférico. Alguns ramos vagais na região intercostal, ou seja, próximo a pulmão/neoplasia pulmonar são estimulados exageradamente (mediadas pelo nervo vago), aumentando a produção de fluxo sanguíneo periférico para as extremidades. Esse aumento de fluxo sanguíneo conduz a um supercrescimento de tecido conjuntivo vascular, e em consequência disso resulta em metaplasia fibrocondroide e neoformação óssea periosteal. ^(14,20,21,22)

Esse novo osso periosteal causa elevado espessamento dos ossos dos membros. Pode haver a regressão das lesões se a lesão primária for removida, assim como as regressões das lesões ósseas ocorre após vagotomia. ^(10,22)

A quarta teoria está associada com as plaquetas que contém certas substâncias que favorecem o crescimento tecidual. A célula primitiva da plaqueta é chamada de megacariócito. Os Megacariocitos são células grandes multinucleadas, que normalmente são encontradas na medula óssea e eventualmente no pulmão. Quando há neoplasia pulmonar os megacariocitos acabam se fragmentando em várias partes no interior da massa tumoral. Estas, portanto dão origem às plaquetas por fragmentação e isso ocorre porque os capilares pulmonares são pequenos, formando uma quantidade alta de *shunts* vasculares. Esses fragmentos atingem a circulação sanguínea e vão para as extremidades estimulando o PDGF, fator de crescimento oriundo de plaquetas, onde resulta no crescimento tecidual devido à proliferação vascular e aumenta a permeabilidade, ocorrendo o aumento da

produção de tecido conjuntivo e metaplasia fibrocondroide e crescimento de novo tecido ósseo.^(20,21)

2.5 Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais comuns em cães associado à osteopatia hipertrófica são: claudicação, relutância ao andar, aumento volume simétrico da extremidade distal dos membros com temperatura elevada e sensibilidade dolorosa, febre, letargia e anorexia. Em casos de longa duração, podem aparecer extremidades deformadas e espessadas que possuem a função alterada mesmo após a remoção da etiologia principal.^(23,24,25)

A neoplasia pulmonar primária e secundária são as principais causas associada à osteopatia hipertrófica e geralmente apresentam sintomas, porém em alguns casos os animais são assintomáticos, podendo ser um achado acidental em radiografias torácicas. Os tumores que envolvem os pulmões podem gerar importantes sinais clínicos a maior parte deles ocorre de forma lenta e progressiva. A maioria dos sintomas incide o envolvimento do sistema respiratório sendo eles: a tosse devido às lesões amplas que podem comprimir as vias aéreas, a substituição de tecido pulmonar por tecido neoplásico, pode causar interferência na oxigenação, resultando em dificuldade respiratória (dispneia) e intolerância aos exercícios, taquipneia e hipertermia.^(5,26)

A presença da pirexia favorece a gravidade dos sinais clínicos e está associada com o estresse, dor e excitação. O mecanismo para a febre tem sido postuladas, e mostram, nesses cães, alto níveis de citocinas, como IL-1, IL-6, TNF-alfa e interferons, juntamente a prostaglandinas promotoras da febre.⁽²³⁾

Os animais ainda podem desenvolver alterações metabólicas, desequilíbrio ácido básico e alterações do nível de glicose secundárias a anorexia e hipertemia prolongadas.⁽²⁴⁾

2.6 Diagnóstico.

2.6.1 Diagnóstico por imagem.

O exame radiográfico é importante para auxiliar no diagnóstico de osteopatia hipertrófica.⁽²⁴⁾ A radiografia dos membros afetados revela uma neoformação óssea periosteal bilateral, simetricamente ao longo da diáfise dos ossos longos e das falanges. São afetados primeiramente os metacarpos e metatarsos, conforme a progressão da doença, a proliferação periosteal progride proximalmente se tornando mais extensa, por fim pode atingir ossos mais próximas, raramente, mandíbula, pelves, costelas e vértebras.^(3,27) Os ossos do carpo e do tarso são menos afetados.^(21,8)

O novo osso se apresenta de forma lisa ou irregular.⁽⁸⁾ Geralmente a neoformação óssea periosteal é caracterizada em aspecto paliçada perpendicular ao eixo dos ossos longos, envolvendo a diáfise, por esse motivo o osso se apresenta de forma irregular. As radiografias ainda demonstram, aumento de volume de tecidos moles adjacentes.⁽¹⁴⁾

Conforme a progressão da doença, o osso neoformado tende a se tornar liso. Caso a doença primária regrida, as alterações radiográficas dos ossos e dos tecidos moles também regridem.⁽⁸⁾

As radiografias de tórax são importantes para a investigação da doença primária.⁽³⁾ A ultrassonografia e as radiografias de abdômen também são essenciais para a identificação da doença abdominal subjacente se a doença torácica não for identificada.⁽¹⁹⁾

2.6.2 Alterações laboratoriais

Os exames laboratoriais podem não ser elucidativos para o diagnóstico de osteopatia hipertrófica, o hemograma e perfis bioquímicos podem estar normais ou revelarem leucocitose devido à produção de citocinas pelas células neoplásicas.^(24,9) Neutrofilia e trombocitose são comumente relatos em cães com OH, sendo assim essas alterações podem ser tanto devido ao estresse e inflamação associado com o envolvimento da formação de novo osso ou possivelmente pode estar relacionado ao processo neoplásico secundário subjacente.⁽²³⁾ Os níveis séricos de fosfatase

alcalina podem estar elevados devido à atividade dos osteoblastos em deposição de novo tecidos ósseos.^(27,28)

Segundo Fossum⁽¹⁹⁾ e Bichard⁽³⁾ os resultados das análises laboratoriais geralmente reflete a doença subjacente.

2.6.3 Histopatológico

As alterações histopatológicas observadas na osteopatia hipertrófica são: presença de osso trabecular recém-formado perpendicular ao osso original, remodelamento e formação de pseudocórtex, matriz osteóide depositada no interior do perióstio. Em lesões recentes pode ser encontradas: hiperemia e edema com angiogênese do perióstio e discreto infiltrado inflamatório linfocítico e plasmocítico.⁽¹⁷⁾

2.6.4 Achados de necropsia

Observa-se a presença de crescimento ósseo irregular superficial, de aspecto poroso, envolvendo regiões de metacarpo, metatarso, rádio, ulna, tíbia e esporadicamente falanges. A deposição dos osteofitos apresenta crescimento assimétrico. Nestes casos não há inserções tendinosas nos perióstios ou em ossos adjacentes. Em animais as superfícies articulares não são envolvidas.^(2,17)

2.6.5 Diagnóstico diferencial

Panosteíte e osteodistrofia hipertrófica, normalmente são consideradas diagnósticos diferenciais de osteopatia hipertrófica devido às reações ósseas periosteais., porém na OH não exibe maior opacidade medular notada na panosteíte, e tampouco a linha metafisária radiotransparente característica de osteodistrofia hipertrófica. Doença incomum em Medicina Veterinária.^(3,12)

2.7 Tratamento

O tratamento consiste na remoção da neoplasia primária quando possível e relatos tem documentado resolução dos sinais clínicos de Osteopatia Hipertrófica em cães, quando tratados o tumor primário.⁽¹⁰⁾ Prednisona (1 a 2mg/kg VO/diário) ou antiinflamatórios não esteroidais , podem ser uma terapia útil adjuvante quando a

neoplasia não pode ser removida. Outros tratamentos foram sugeridos para a OH são ressecção do nervo intercostal, vagotomia unilateral no lado da lesão pulmonar, vagotomia cervical bilateral, ressecção subperiosteal da costela, incisão através da pleura parietal e analgésicos. Contudo essas terapias não foram avaliadas amplamente em pacientes de veterinária.^(7,10)

2.8 Prognóstico

O prognóstico da OH depende da causa subjacente. Se a lesão inicial for identificada e removida, a osteopatia secundária conseqüentemente se resolve. Apesar dos sinais clínicos desaparecerem por volta de 1 a 2 semanas após tratamento, a resolução das lesões ósseas poderá demorar meses.^(19,29)

3 Relato de caso: Osteopatia hipertrófica em cão jovem.

Uma cadela, sem raça definida, 03 anos de idade, pesando 8,2kg foi atendida no Hospital Veterinário da Unisa, Campus I, pelo setor de Cirurgia de Pequenos Animais em fevereiro de 2016, com queixa principal de aumento de volume dos membros pélvicos desde dezembro de 2015. O proprietário levou animal em colega que solicitou exames de raio-x de tórax e de membros pélvicos. Nas imagens radiográficas dos membros pélvicos nas projeções mediolateral direita, esquerda e crânio caudal (figura 1): Observou-se, alteração morfológica das diáfises das tíbias, com engrossamento das mesmas; discreto engrossamento das diáfises femorais; proliferação periosteal da tuberosidade tibial bilateral; proliferação periosteal em paliçada da porção médio distal e distal da diáfise das tíbias – quadro compatível com Osteopatia Hipertrófica Pulmonar.



Figura 1. Imagens radiográficas de cão com osteopatia hipertrófica. Membros pélvicos direito e esquerdo com intensa proliferação periosteal em paliçada médio distal e distal da diáfise das tíbias.

Fonte: Dognóstico (M.V Elaine Cyrino Pereira)

Na radiografia de tórax, nas projeções laterolateral direita e ventrodorsal: Observou-se, presença de área nodular de maior radiopacidade água, com aproximadamente 3,5 cm de diâmetro, em lobo caudal direito, com discretas áreas de maior radiotransparência entremeadas a mesma – sugerindo formação primária ou secundária (figura 2).

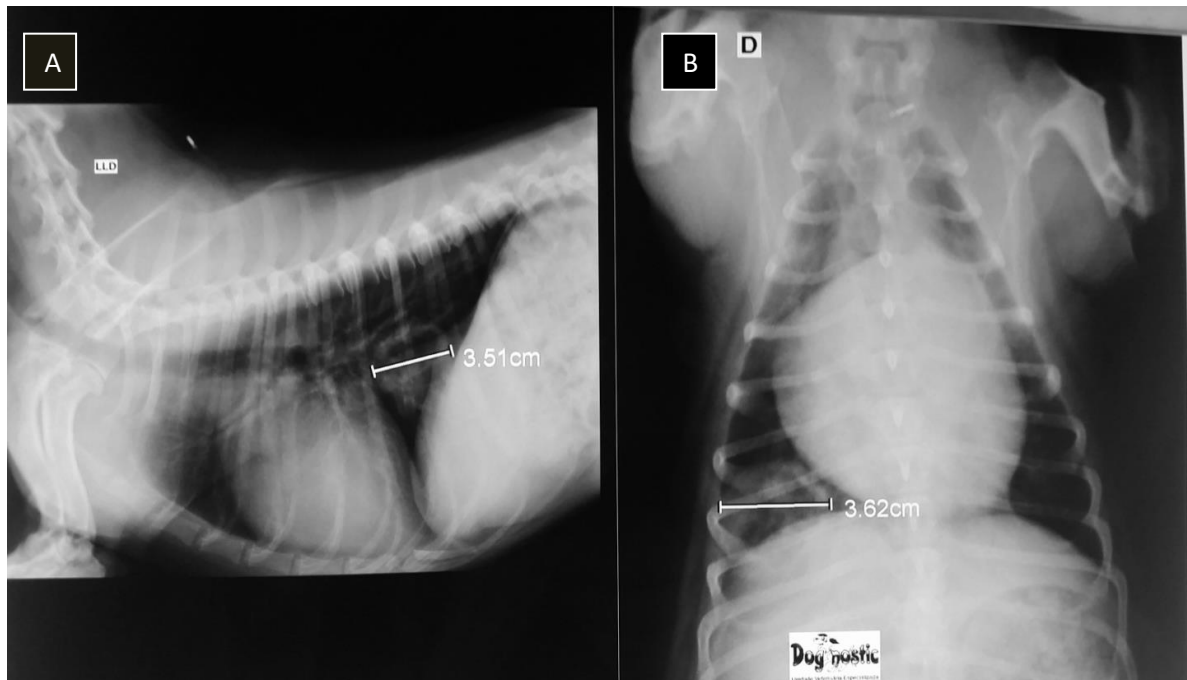


Figura 2. Radiografia de tórax laterolateral direita (A) e ventrodorsal (B) , com presença de área nodular de radiopacidade água em lobo caudal direito com áreas de radiotransparência entremeadas à mesma.

Fonte: Dognóstico (M.V Elaine Cyrino Pereira)

Após os resultados dos exames o colega prescreveu: Agemoxi 50 mg/kg (1 comprimido 12/12 horas, durante 10 dias), Gaviz 10mg/kg (1 comprimido 24/24 horas, durante 10 dias) e Enrofloxacin 50mg/kg (½ comprimido 24/24 horas, durante 10 dias).

O proprietário relatou que após o término das medicações, os sintomas voltaram, e novamente levou em colega que solicitou radiografia de tórax para controle, que foi realizado em janeiro de 2016 e foi observado: que o nódulo tinha aumentado de tamanho para 3,9 cm de diâmetro em lobo caudal direito (figura 3).

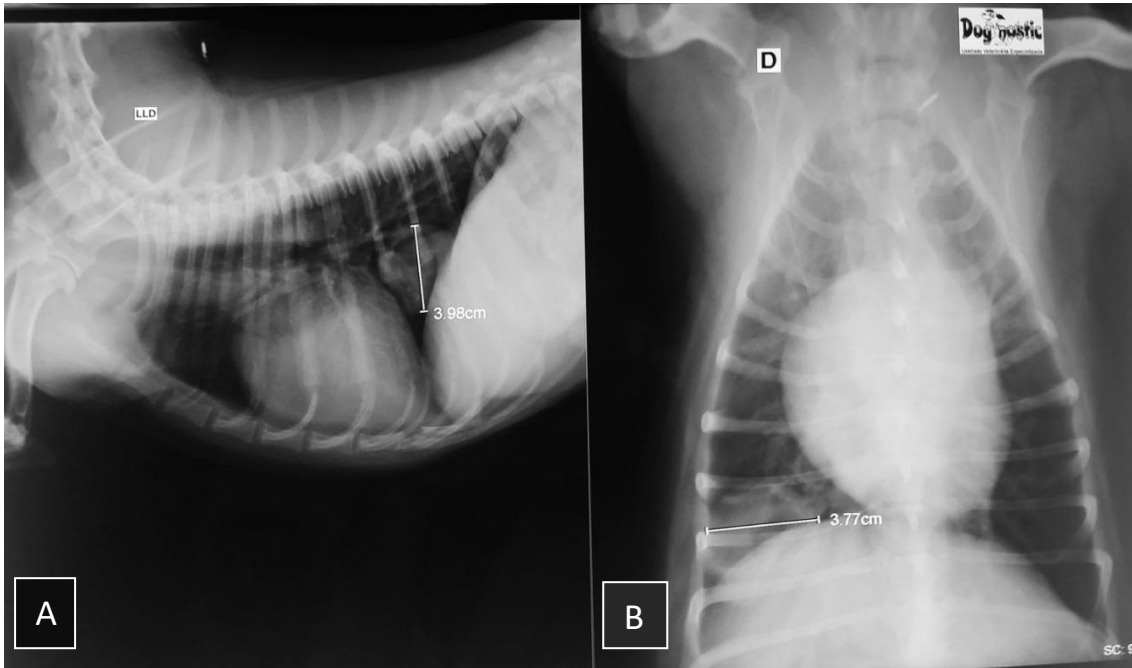


Figura 3. Radiografia de tórax laterolateral direita (A) e ventrodorsal (B) , A e B Presença de área nodular de maior radiopacidade água de aproximadamente 3,9cm em lobo caudal direito.

Fonte: Dognóstico (M.V Elaine Cyrino Pereira)

Devido aos resultados desse exame radiográfico o colega prescreveu as seguintes medicações: furosemida 40mg/kg e anti-inflamatório, por 10 dias (proprietário não soube informar qual anti-inflamatório foi utilizado). Apesar do animal ainda apresentar normorexia, não houve melhora do quadro dos sinais clínicos da queixa principal, os membros ainda continuaram com aumento de volume e o animal apresentava dificuldade de se locomover, claudicação, prostração, sonolência, tosse esporádica e cansaço fácil.

Ao exame físico, apresentou-se com temperatura normal de (38,7°C), frequência cardíaca em 76bpm, eupneico, mucosas normocoradas e hidratação adequada, linfonodos: poplíteos, submandibulares e inguinais estavam aumentados bilateralmente. Na inspeção corpórea do animal observou aumento de volume e edema de membros pélvicos. Na palpação os membros pélvicos apresentavam-se de consistência firme e com aumento de temperatura, sem sinais de crepitação e com movimentos de extensão e flexão reduzidos em membros pélvicos e membros torácicos atrofiados.

Após exame físico, foram solicitados exames complementares, hemograma completo, função renal, função hepática, glicemia, ultrassonografia, radiografia dos membros torácicos (radio e ulna)

Os exames laboratoriais revelaram leucocitose por neutrofilia sem desvio a esquerda, linfopenia, monócitos reativos. Função renal e hepática não houve alterações. Glicemia 86 mg/dl normal.

No exame ultrassonografico não foi encontrada alterações dignas de nota.

No exame radiográfico dos membros torácicos nas projeções mediolaterais e craniocaudais foram observadas: Proliferação óssea irregular em porção distal da diáfise de radio e da ulna bilateralmente; Imagem que sugere discreta proliferação óssea irregular adjacente aos carpos bilateralmente e aumento de volume de partes moles – os aspectos radiográficos podem estar relacionados com osteopatia hipertrófica (figura 4).



Figura 4. Imagens radiográficas de cão com osteopatia hipertrófica. A e B – Projeções mediolaterais esquerda e direita, nota-se proliferação óssea irregular de aspecto paliçada na porção distal da diáfise do radio e da ulna. C e D – Projeção craniocaudal de radio e ulna esquerda e direita, observa-se imagem que sugere discreta proliferação óssea irregular adjacente aos carpos e aumento de volume de partes moles adjacentes.

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

O Médico veterinário orientou o proprietário sobre o prognóstico ruim do animal e indicou lobectomia para a retirada da neoplasia. Foram prescritas medicações paliativas sendo elas: Dipirona 25mg/ kg (8/8 horas, durante 10 dias), Tramal 3mg/ kg (8/8 horas, durante 10 dias) e Gabapentina 5mg/kg (12/12 horas, durante 10 dias).

O animal retornou ao Hospital Veterinário após 14 dias, com piora do aumento de volume em membros torácicos e pélvicos, sendo mais evidente o aumento nos membros pélvicos, principalmente o membro esquerdo e deformação dos mesmos (figura 5).



Figura 5. Osteopatia hipertrófica em cão. A – Membro pélvico esquerdo apresentando aumento de volume evidente. B- Aumento de volume dos membros pélvicos com deformidade principalmente o membro esquerdo.

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

Foi solicitado dosagem de cálcio e fósforo, em que não houve alterações dignas de nota neste exame. O proprietário foi informado quanto às alterações dos

exames radiográficos, piora do quadro clínico, diagnóstico e prognóstico de seu animal, e preferiu optar pela lobectomia como indicado.

Após 10 dias o animal retornou ao hospital veterinário para a realização de lobectomia. Foi realizado um novo exame radiográfico de tórax antes do procedimento cirúrgico para verificar a progressão da neoplasia pulmonar, observou – se presença de área nodular de maior radiopacidade, de contornos definidos, medindo cerca de 5,0 cm em maior eixo e localizada do 6º ao 7º espaço intercostal (figura 6).

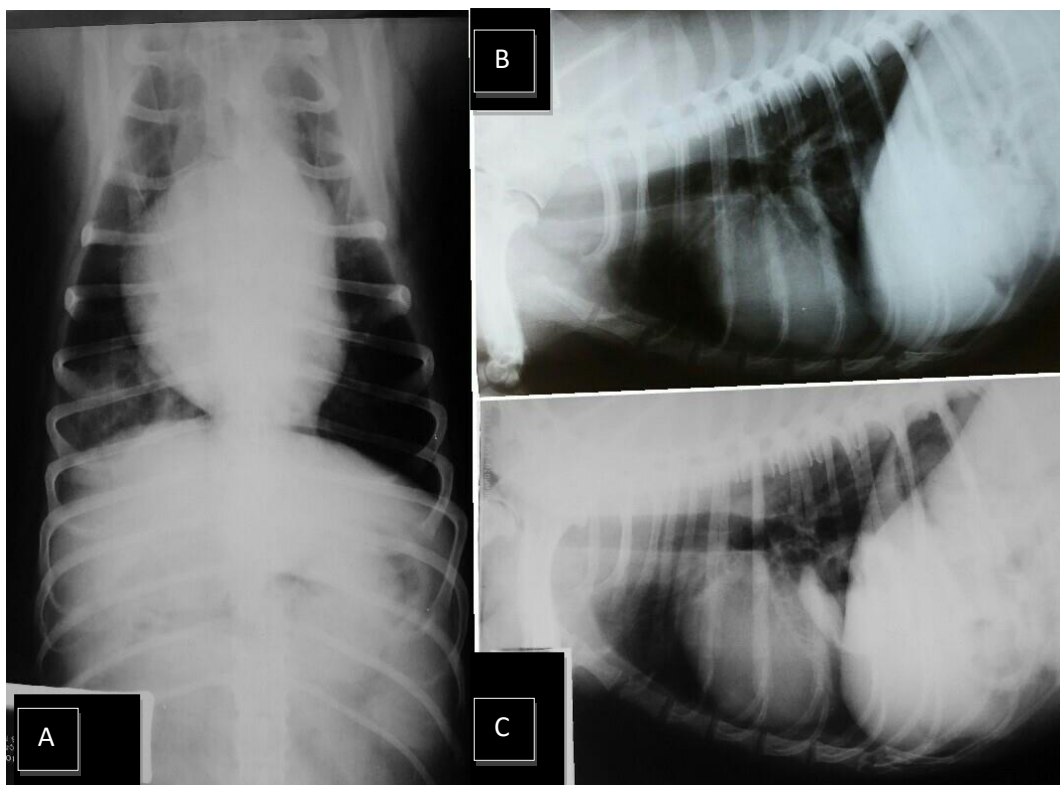


Figura 6. Radiografia de tórax projeção ventrodorsal (A) laterolateral direita (B) laterolateral esquerda (C). Presença de área nodular medindo cerca de 5,0 cm em maior eixo e localizada do 6º ao 7º espaço intercostal em lobo pulmonar caudal direito.

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

Após a realização do exame, o animal foi submetido ao atendimento pré-anestésico, e foram administradas as seguintes medicações: Acepromazina 0,02%mg/kg/intramuscular, Cetamina 1mg/kg/intramuscular e Morfina 0,3mg/kg/intramuscular. Para a indução utilizaram: Midazolam

0,08mg/kg/intravenoso, Propofol e Fentanil 2,5 mg/kg/intravenoso. A manutenção foi feita com Fluidoterapia Ringer com Lactato de 250 ml, Isoflurano + Infusão contínua + Lidocaína 2mg/kg, Fentanil 3mcg/kg e Morfina 0,1mg/kg/ epidural.

No procedimento cirúrgico realizaram lobectomia total do lobo caudal direito (figura 7) e colocação de um dreno torácico, com sonda uretral 14 devido ao pneumotórax e realizado bandagem. O lobo caudal direito foi encaminhado para o exame histopatológico.



Figura 7. Nota-se em lobo pulmonar caudal direito a presença de neoplasia saliente, regular, esbranquiçada, com aproximadamente 7 cm de diâmetro, de consistência firme e friável. Em entorno observa-se área de atelectasia extensa e congestão.

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

As medicações nosocomiais nos pós-cirúrgico foram: Ringer com lactato de 250 ml, Metadona 0,2mg/kg/Intramuscular, Amoxicilina + Acido Clavulânico 22mg/kg/intramuscular, Ranitidina 2mg/kg/Subcutâneo, Dexametasona 0,1mg/kg/Intravenoso, Difenidramina 2mg/kg/ Intramuscular, Morfina 0,2 mg/kg/ Intramuscular, Tramal 5mg/kg/ Intramuscular, Dipirona 25mg/kg/ Subcutâneo e Oxigenioterapia.

Após a estabilização do animal foi solicitada radiografia de tórax para avaliação e observou-se a presença de opacificação pulmonar de padrão intersticial em porção cranial do hemitórax direito; Deslocamento caudal da 5ª costela direita;

Aumento de volume de partes moles adjacentes ao hemitórax direito, com presença de conteúdo gasoso em permeio (enfisema subcutâneo); Presença de estrutura tubular de maior radiopacidade em sobreposição aos campos pulmonares à direita – dreno torácico (Figura 8).

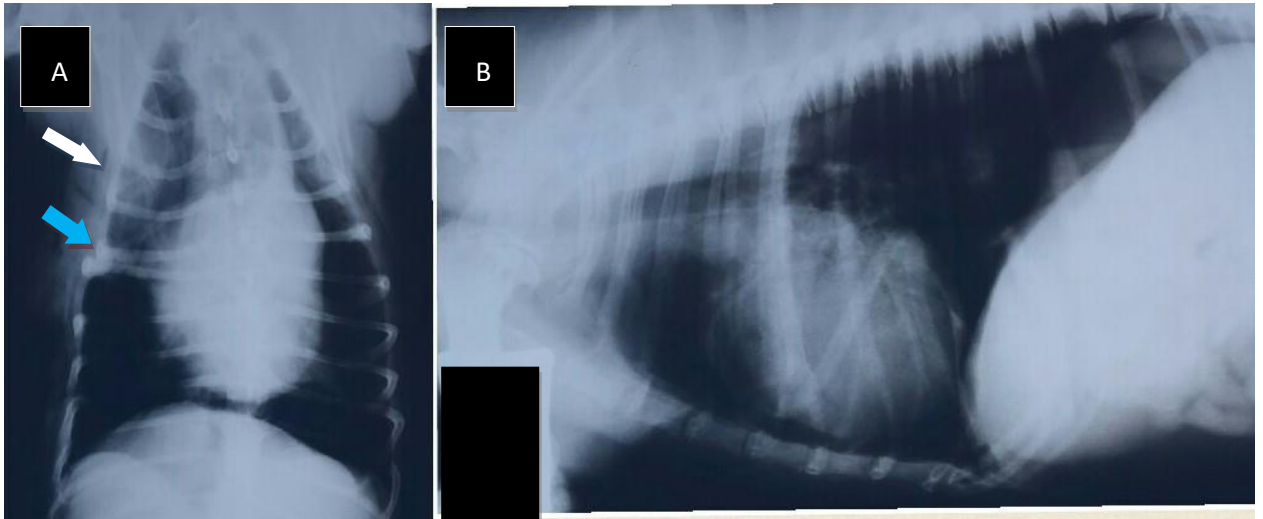


Figura 8. Radiografias de tórax nas projeções ventrodorsal (A) e laterolateral direita (B). A- Presença de opacificação de padrão intersticial em porção cranial do hemitórax direito (seta branca) e deslocamento caudal da 5ª costela direita (seta azul). B – Presença de dreno torácico em sobreposição aos campos pulmonares.

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

O animal foi encaminhado para a internação noturna para outro hospital veterinário, para controle da dor, pneumotórax, devido ao pós-operatório de lobectomia do lobo pulmonar caudal direito realizado no Hospital Veterinário Unisa. Ao exame físico para liberação, o animal estava alerta, dispnéico, com 38,5°C de temperatura; Frequência cardíaca: 148bpm; Mucosas: normocoradas; Hidratação adequada; campos pulmonares sem alteração. Solicitou-se continuidade do tratamento do pós-cirúrgico e monitoração de padrão respiratório e toracocentese a cada 30 minutos ou quando fosse necessários, monitoração da temperatura, parâmetros gerais e avaliação de dor. Foi solicitado o retorno do animal para o hospital veterinário para o dia posterior no horário da manhã.

Na noite de internação do animal, o mesmo ficou prostrado, e não aceitou alimentação e estava nauseado. Nas drenagens realizadas observou-se líquido serosanguinolento (pequena quantidade, menos que 1ml), animal com intenso

enfisema subcutâneo em membros pélvicos. O animal apresentou hipoglicemia de 36mg/dl, foi realizado glicose in bolus e mantido na infusão de glicose 2%.

Após o encaminhamento o animal voltou ao HOVET UNISA, observou-se pela inspeção enfisema subcutâneo em membro pélvico esquerdo e região inguinal. Auscultação: Bulhas cardíacas hipofonéticas. A glicemia estava 61mg/dl. Tratamento nosocomial instituído: Ringer com lactato de 250 ml, Glicose 50% (5 ml na solução de escolha), Ranitidina 2mg/kg (subcutâneo, 12/12 horas), Cloridrato de Tramadol 5mg/kg (subcutâneo 8/8 horas), Dipirona sódica 25mg/kg (subcutâneo, 8/8 horas), Amoxicilina + Ácido Clavulanico 250mg/5ml 22mg/kg (via oral, 12/12 horas), Dexametazona 0,1mg/kg (Intravenoso). O animal aceitou ração úmida de manhã, porém não aceitou mais alimentação durante o dia.

Foram realizados controle glicêmico e controle da pressão arterial. A glicemia no período da manhã por volta de 9h30min estava baixa 61mg/dl, e durante o dia a glicemia manteve entre 71mg/dl - 86 mg/dl, mantendo os valores normais. A pressão arterial manteve em média de 160mm/hg durante o dia. Após os parâmetros, realizou-se limpeza e drenagem de 2 ml de líquido serosanguinolento e drenagem do enfisema subcutâneo. Os exames complementares solicitados foram: Hemograma, raios-X de tórax. O animal aceitou alimentação pastosa.

Hemograma: Leucocitose por neutrofilia, neutrófilos tóxicos 2⁺, neutrófilos poucos segmentados 1⁺.

No exame radiográfico de tórax realizado as 8 horas da manhã, nas projeções laterolateral direita e ventrodorsal, notou-se a presença de discreta quantidade de conteúdo radiotransparente dorsal da silhueta cardíaca - Pneumotórax; Opacificação pulmonar de padrão intersticial em porção cranial do hemitórax direito; Deslocamento caudal da 5^a costela direita; Aumento de volume de partes moles adjacente ao hemitórax direito, com presença de conteúdo gasoso em permeio – enfisema subcutâneo; Presença de estrutura tubular de maior radiopacidade em sobreposição aos campos pulmonares à direita – dreno torácico (figura 09).

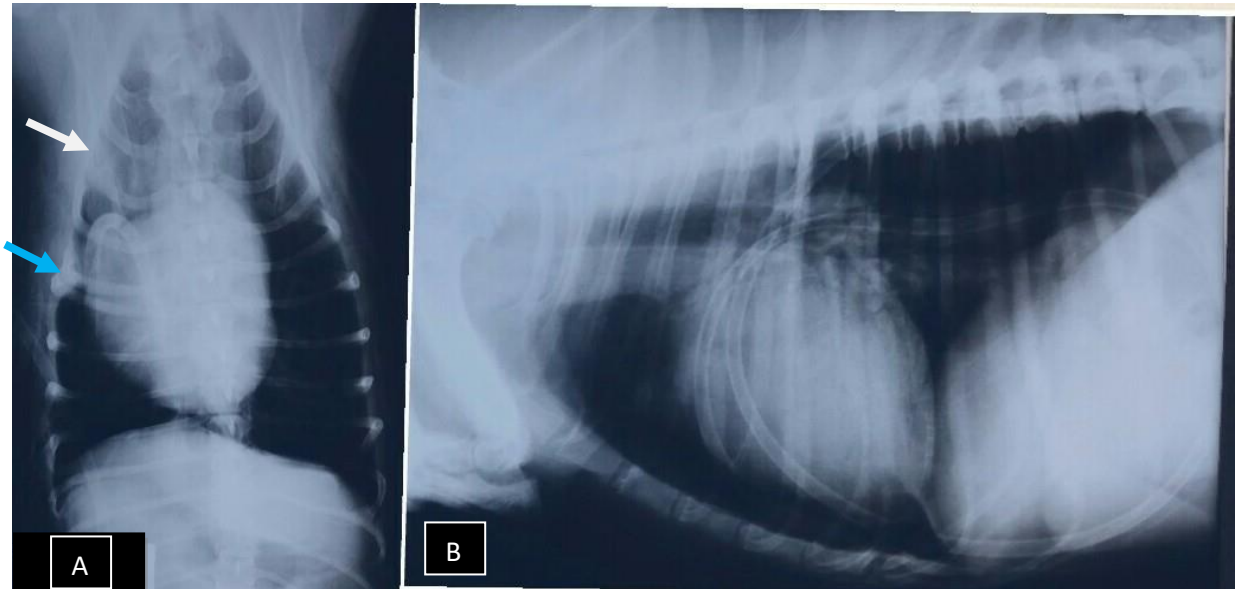


Figura 09. Radiografia de tórax projeções ventrodorsal (A) e laterolateral direita (B). A – Presença de opacificação pulmonar de padrão intersticial em porção cranial do hemitórax direito (seta branca) e deslocamento caudal da 5ª costela (seta azul). B – Presença de pneumotórax e dreno torácico

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

Outra radiografia de tórax para controle de pneumotórax foi realizada as 19 horas, nas projeções laterolateral direita e ventrodorsal, observou-se ainda presença de pneumotórax, porém não foi observada a visualização de opacificação pulmonar de padrão intersticial, observada no exame anterior.

Após a realização dos exames e o tratamento nasocomial, o animal foi encaminhado para internação no final de semana. Durante o final de semana o animal apresentou – se alerta, mucosas normocoradas, linfonodos não reativos, hidratado. O animal se alimentou e bebeu água espontaneamente, urina normal (quanto à frequência, volume e cor e odor), o animal não defecou durante o período de internação. Não se verificou em nenhum momento cianose de língua, dispneia ou síncope durante o acompanhamento. Nas trocas da bandagem do dreno não se verificou presença de secreção.

Uso de medicação nosocomial: Ringer com lactato, Dexametasona 0,1mg/kg (24/24 horas, Intravenoso); Dipirona 25mg/kg (8/8 horas, intravenoso); Tramal 3mg/kg (8/8 horas, intravenoso); Omeprazol 1mg/kg (24/24 horas, intravenoso), Amoxicilina + ácido clavulânico 22mg/kg (12/12 horas, via oral)

O animal retornou dois dias depois ao Hospital Veterinário Unisa, apresentando bom estado geral, normorexia, normodipsia, normoquezia e urina sem alteração. Ao exame físico o animal apresentou hipertermia (39.7°C), hidratação adequada, mucosas normocoradas, linfonodos não reativos, frequência cardíaca de 160bpm, frequência respiratória: eupneico. Na inspeção o animal apresentava-se alerta, ferida cirúrgica em boa fase de cicatrização e na palpação discreto enfisema subcutâneo em região abdominal e toracolombar. Realizado troca da bandagem. Solicitado exame radiográfico de tórax e hemograma controle.

No exame radiográfico de tórax feito pela manhã nas projeções laterolaterais direita e esquerda e ventrodorsal, observou – se presença de discreta quantidade de conteúdo radiotransparente em porção ventral do tórax, sendo visto pela projeção laterolateral direita, com deslocamento dorsal da silhueta cardíaca - Pneumotórax; Opacificação pulmonar de padrão intersticial em porção médiocranial do hemitórax direito; Silhueta cardíaca dentro dos padrões de normalidade radiográfica; Deslocamento cranial da 5ª costela direita; Aumento de volume de partes moles adjacente ao hemitórax direito com presença de conteúdo gasoso em permeio – enfisema subcutâneo; Presença de estrutura tubular de maior radiopacidade em sobreposição aos campos pulmonares à direita – dreno torácico; Presença de microchip metálico em topografia de partes moles, em região intraescapular (figura 10).

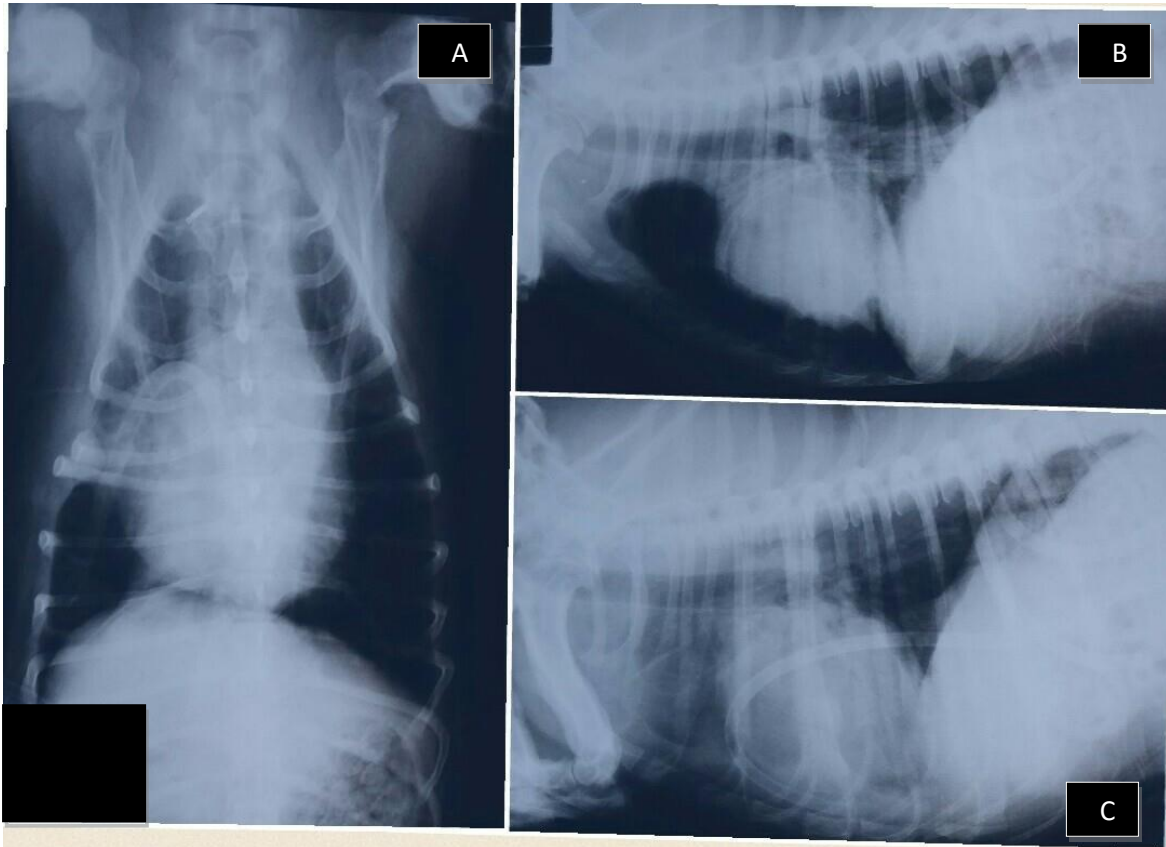


Figura 10. Radiografia de tórax nas projeções ventrodorsal (A), laterolateral direita (B) e laterolateral esquerda (C). A- Presença de opacificação pulmonar de padrão intersticial em porção cranial do hemitórax direito, deslocamento caudal da 5ª costela. B - Presença de pneumotórax. C – Presença de opacificação pulmonar de padrão intersticial.

Fonte: Hospital Veterinário UNISA

O animal passou o dia no HOVET UNISA e foi instituído tratamento nosocomial: Tramal 3mg/kg (8/8 horas, subcutâneo); Dipirona 25/kg (8/8 horas, subcutâneo); Amoxicilina + ácido clavulânico 22mg/kg (via oral); Ranitidina 2mg/ kg (12/12 horas – subcutâneo)

Animal durante o dia alerta e se alimentou espontaneamente. Glicemia e pressão arterial dentro dos valores de normalidade. Realizado drenagem de 25 ml de secreção serosanguinolenta do tórax pelo dreno torácico. Uma hora após a realização da primeira drenagem, novamente foi drenado mais 7 ml de secreção serosanguinolenta. Realizado radiografia de tórax controle no período da tarde e sem evidências de alterações radiográficas dignas de nota em relação ao exame anterior realizado no período da manhã.

Tratamento instituído para casa: Amoxicilina + ácido clavulânico 22mg/kg (12/12 horas, durante 15 dias); Ranitidina 2mg/kg (12/12 horas, durante 15 dias) ; Tramal 3mg/kg (8/8 horas, durante 07 dias); Dipirona 25/kg (12/12 horas, durante 5 dias)

Foi orientado ao proprietário do animal que se o mesmo apresentasse dispneia, era para ser levado a um hospital 24 horas. O retorno do animal foi marcado para o dia posterior.

O animal chegou ao Hospital Veterinário UNISA no dia posterior em emergência com parada cardiorespiratória. Realizado ressuscitação cardiopulmonar sem sucesso, o animal foi encaminhado para a necropsia. No pulmão observou-se a presença de neoformação em lobo pulmonar caudal direito, de consistência macia, bordos imprecisos e coloração heterogênea com aproximadamente 7 cm de diâmetro. Não foi notado comprometimento de pleura parietal embora houvesse espessamento de pleura pulmonar visceral. O restante dos lobos pulmonares mostravam-se congestos e difusamente edemaciados, sem outras neoformações encontradas.

Observou-se em regiões distais de membros pélvicos proliferação irregular superficial assimétrica óssea, envolvendo tíbia e região distal de fêmur.

Na avaliação histopatológica do lobo pulmonar caudal direito, foi diagnosticado Carcinoma de Células Grandes (figura 18). Trata – se de uma neoplasia de origem epitelial maligna que consiste de células largas e grandes, anaplásticas, com núcleo amplo e proeminente nucléolo, com abundante citoplasma e normalmente bordo citoplasmático bem definido. A distribuição destas era multifocal com características sólidas. Não houve identificação de metaplasia escamosa, adenocarcinoma ou carcinoma de células pequenas. É um tumor incomum e pouco documentado em animais domésticos.

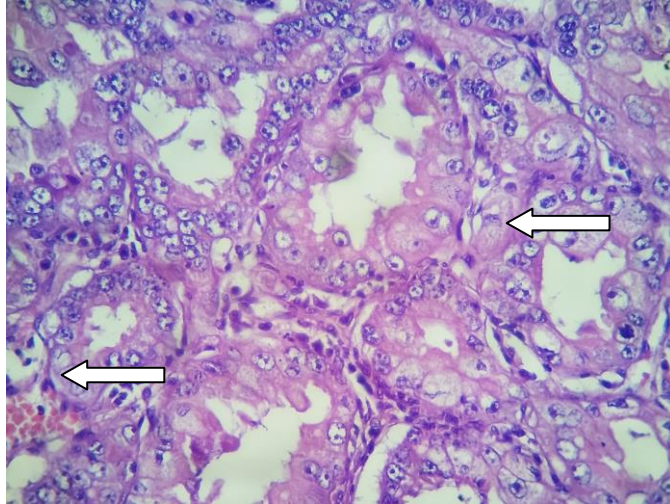


Figura 11. Nota-se proliferação celular neoplásica de origem e características acinares representadas por grandes e anaplásicas células. Observar a grande quantidade de macronúcleolos com cromatina frouxa (setas) - Carcinoma de Células Grandes

Fonte: Canis Felis (Prof MV MSc Guilherme Durante Cruz)

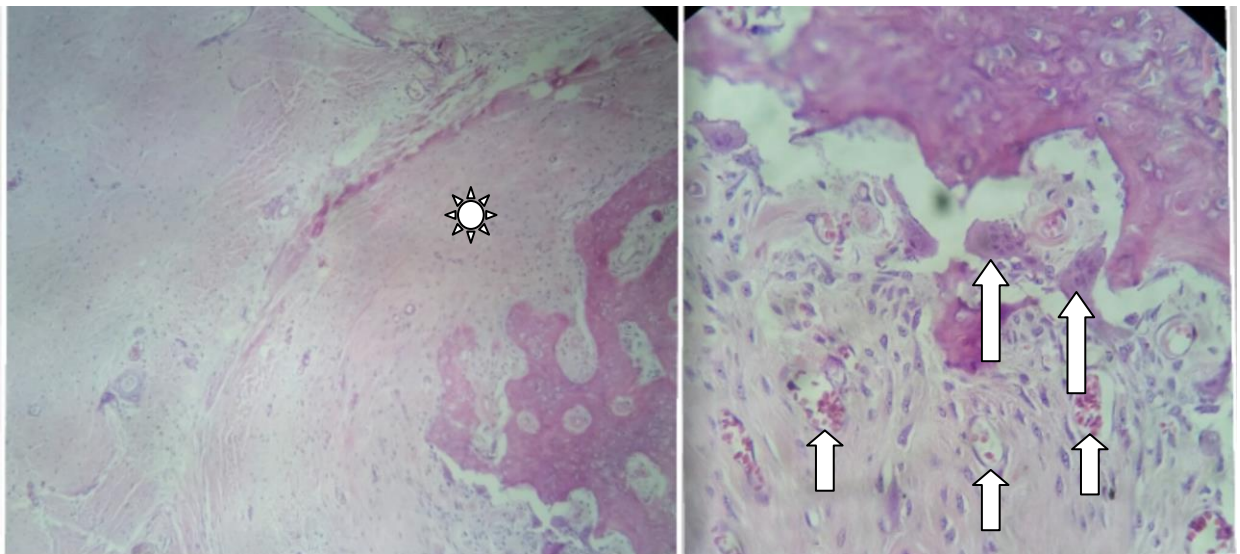


Figura 12.: Nota-se a presença de osso trabecular recém-formado perpendicular ao osso original (asterisco). Em lesões recentes pode ser encontradas: hiperemia e edema com angiogênese (setas) do periósteo e discreto infiltrado inflamatório linfocítico e plasmocítico. Observar ainda osteoclastos multinucleados (setas longas) - Osteopatia hipertrófica

Fonte: Canis Felis (Profº M.V MSc Guilherme Durante Cruz)

4 Discussão

A osteopatia hipertrófica é uma doença incomum em Medicina Veterinária, que acomete principalmente animais idosos, sendo caracterizada pela proliferação óssea anormal que ocorre na diáfise de ossos longos.⁽⁸⁾ A literatura descreve que os animais acometidos são aqueles que apresentam enfermidades neoplásicas intratorácicas e abdominais, pode ocorrer também por processos não neoplásicos.⁽¹⁰⁾ No presente relato a paciente era uma fêmea de três anos de idade, sem raça definida, de médio porte, que apresentava neoplasia pulmonar intratorácica primária. A faixa etária, porte do animal e raça não condizem com a revisão de literatura, pois a maior predisposição para animais que apresentam essa doença são em idosos e raças grandes, sendo mais propensos em fêmeas devido à alta prevalência de metástase de neoplasia mamária e em machos devido à neoplasia óssea primária, como osteossarcoma em cães de raças grandes.^(17,19)

Os sinais clínicos e achados radiográficos apresentados pela paciente em estudo são característicos de osteopatia hipertrófica.

Os exames laboratoriais revelaram leucocitose por neutrofilia, devido à produção de citoninas pelas células neoplásicas. Segundo a literatura trombocitose é comumente encontrada em casos de osteopatia hipertrófica, porém o paciente não apresentou no hemograma alterações plaquetárias.^(23, 24)

Segundo Dennis F. Lawler⁽¹²⁾, a panosteite e a osteodistrofia hipertrófica, normalmente são diagnósticos diferenciais para a OH devido as reações ósseas periosteais, porém, é contraditório na literatura. É descrito que a panosteite é uma doença inflamatória dos ossos longos que afeta cães de grande porte, os aspectos radiográficos encontrados são áreas de maior radiopacidade em porção medular do osso, particularmente na região de forame nutrício, pode ocorrer à perda do padrão do trabeculado ósseo normal, conforme a lesão progride pode ocorrer uma reação periosteal, porém essa reação não é muito intensa e não é visualizada em todos os casos.⁽⁸⁾ Já a osteodistrofia hipertrofica é uma doença óssea autolimitante em cães de raça de grande porte jovens. As alterações encontradas são visualizadas na metáfise do osso afetado, ocorre reabsorção óssea, assim como uma neoformação

óssea periosteal ao redor da metáfise. Um dos aspectos importantes da osteodistrofia hipertrófica é caracterizado como uma faixa radiotransparente, que aparece na metáfise de um osso afetado.⁽⁸⁾ A osteopatia hipertrófica é uma doença caracterizada por uma reação periosteal de aspecto em paliçada, que ocorre nas diáfises de ossos longos, principalmente em metatarsos e metacarpos, que vão se estendendo progressivamente conforme a gravidade da doença.⁽¹⁴⁾ Conclui-se que o diagnóstico diferencial é importante, porém, com uma análise mais atenta e detalhada, notam-se importantes diferenças entre as doenças supracitadas, sendo de fácil diferenciação diagnóstica de cada uma delas. Por isso é de suma importância à realização de um exame clínico apurado, histórico do paciente e exames complementares, os quais darão mais detalhes que são patognomônicos de cada doença.

O tratamento instituído foi lobectomia do lobo pulmonar caudal direito para a retirada da neoplasia primária e toracostomia. Segundo Mc Gavin⁽²²⁾ a retirada da causa primária ou vagotomia resulta nas regressões dos sinais clínicos e lesões ósseas. Segundo Fossum⁽¹⁹⁾ os sinais clínicos geralmente desaparecem em 1 a 2 semanas e as lesões ósseas demoram meses para sofrerem remodelação. No entanto a paciente apresentou complicações no pós-cirúrgico apresentando alterações respiratórias importantes (pneumotórax) durante cinco dias, e posteriormente sofreu uma parada cardiorespiratória resultando em óbito.

Os achados de necropsia e microscopia são compatíveis com o quadro clínico que o animal apresentava. No histopatológico de pulmão foi diagnosticado Carcinoma de células grandes e Osteopatia pulmonar hipertrófica. As neoplasias pulmonares primárias são incomuns em Medicina Veterinária, sendo a média de idade dos animais afetados de 10 anos. No presente relato o animal tinha 03 anos de idade.^(7,26)

Segundo Elisângela Olegário⁽³⁰⁾ as síndromes paraneoplásicas são pouco reconhecidas em cães com neoplasia pulmonar primária, sendo a osteopatia hipertrófica a mais relatada.

5 Conclusão

O presente relato e a revisão literária mostram que a Osteopatia Hipertrófica é uma doença de prognóstico ruim, pois sua causa principal geralmente está associada à neoplasia pulmonar primária ou metastática, que são afecções de difícil acesso e remoção cirúrgica, limitando seu tratamento, sendo que a remoção cirúrgica regride os sinais clínicos da doença. No presente estudo foi realizada lobectomia, para a retirada da causa primária, mesmo assim, devido a complicações pós-cirúrgicas, o animal apresentou pneumotórax o qual resultou em óbito, não sendo possível a observação da regressão das lesões ósseas e dos sinais clínicos.

Referências

1. Liptak JM, Monnet E, Dernell WS, Withrow SJ. Pulmonary metastatectomy in the management of four dogs with hypertrophic osteopathy. Blackwell Publishing Ltd. 2012 Janeiro; 2.
2. Trost E, Kommers GD, Silva TM, Irigoyen LF, Figuera RA, Barros CSL, et al. Osteopatia hipertrófica em sete cães. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2012 Maio; 32(5); p. 424-429.
3. Bichard SJ, Sherding RG. In Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais. São Paulo: Rocca ; 2008. p. 1210.
4. Atalah FA, Ramos ML, Leal PDS, Silva RS. Osteopatia hipertrófica em cães com afecções pulmonares - relato de dois casos. Jornal Brasileiro de Cirurgia Veterinária. 2012; 1(1); P. 50-54.
5. Caldeira SMG. Neoplasias pulmonares primárias em canídeos: Revisão bibliográfica a propósito de quatro casos clínicos. [dissertação]. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, Programa de Mestrado Integrado em Ciência Veterinária; 2012. 96p.
6. Costa FS, Machado FM, Pereira BJ, Vescovi LA, Maio FG, Alves A. Osteopatia hipertrófica. PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia. 2009 Abril; V.2 N.17.
7. Ettinger SJ, Feldman EC. In Tratado de Medicina Interna Veterinária - Doenças do Cão e do Gato. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 534.
8. Kealy JK, Mcallister H, Graham JP. In Radiografia e Ultrassonografia do Cão e do Gato. São Paulo: Elsevier; 2012.
9. Hermeto LC, Fernandes SSP, Jardim PHA, Mattei DR, Pelisari T. Osteopatia hipertrófica pulmonar - Alterações clínicas e radiográficas em paciente canino. Archives of Veterinary Science. 2013; v.18, n.2; p. 50-55.
10. Withrow SJ, Vail DM. The Biology and Pathogenesis of Cancer. In Small Animal Clinical Oncology. Canada: Elsevier; 2007. p. 88-89.
11. Rodriguez F, Mayoral I, Muñoz FM, Rodriguez J, Sáinz A, Ynaraja E. Osteoartropatía hipertrófica pulmonar asociada a megaesófago en un perro. Avepa. 1995; v.15, n.2.
12. Lawler DF, Reetz JA, Sackman JE, Evans RH, Widga C. Suspected hypertrophic osteopathy in an ancient canid: Differential diagnosis of possible etiologies.

International Journal of Paleopathology. 2015; v.9 p.52-58.

13. Slatter D. Sistema Respiratório - Oncologia. In Manual de Cirurgia de Pequenos Animais. São Paulo: Manole; 1998. p. 2342-2640.
14. Allan G. Sinais Radiográficos dos Tumores Ósseos e da Infecção Óssea. In Thrall DE. Diagnóstico de Radiologia Veterinária. São Paulo: Elsevier; 2013. p. 344.
15. Cheville NF. In Introdução a Patologia Veterinária. São Paulo: Roca; 2004. p. 306.
16. Lucas SRR, Rodrigues LCdS. Síndromes Paraneoplásicas. In Jericó MM. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 507.
17. Kennedy J, Palmer's. In Pathology of Domestic Animals. USA: Elsevier; 2007. p. 107-108.
18. Brockus CW, Hathcock JT. HYPERTROPHIC OSTEOPATHY ASSOCIATED WITH PULMONARY BLASTOMYCOSIS IN A DOG. Veterinary Radiology. 2005 Maio; v.29 n. 4.
19. Fossum TW. In Cirurgia de Pequenos Animais. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 882-885-1333.
20. Ramoo S. Hypertrophic osteopathy associated with two pulmonary tumours and myocardial metastases in a dog: a case report. New Zealand Veterinary Journal. 2013; v.61(1); p.45-48.
21. Blond MED, Letard D, DiFruscia R. Hypertrophic osteopathy associated with infective endocarditis in an adult boxer dog. Journal of Small Animal Practice. 2007 Fevereiro ; 48.
22. Weisbrode SE. Osso e articulações. In McGavin MD, Zachary JF. Bases da Patologia em Veterinária. Rio de Janeiro : Elsevier ; 2009. p. 1084.
23. Whitters SS, Johnson EG, Culp WTN, Rodriguez Jr. CO, Skorupski KA, Rebhun RB. Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. Blackwell Publishing Ltd, Veterinary and Comparative Oncology. ; v.13 n.3; p. 157-165.
24. Bernardi CA, Sanches CO, Gomes DR, Yamasaki L. Osteopatia hipertrófica associada à metastase intratorácica de carcinoma mamarío em cadela: relato de caso. Colloquium Agrariae. 2013 Julho-Dezembro; v.9, n.2. p.90-102.

25. Rahal SC, Mamprim MJ, Sequeira JL, Franco APR. Osteopatia hipertrófica associada à metástase pulmonar de osteossarcoma em um cão. *ARS Veterinária*. 2003; v.19, n.1; p.035-039.
26. Nelson RW, Couto CG. Distúrbios do Parênquima Pulmonar. In *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 297-298.
27. Souza MCC, Favarato ES. Insights clínicos e de patogenia da osteopatia hipertrófica em cão. *Revista CFMV*. 2015 Janeiro-Março; 64.
28. Bush BM. In *Interpretação de Resultados Laboratoriais Para Clínicos de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca; 2004. p. 96-97.
29. Johnson RL, Lenz SD. Hypertrophic osteopathy associated with a renal adenoma in a cat. *Journal of Veterinary diagnostic investigation*. 2011 Janeiro; v.23; p.171-175.
30. Silva EO, Green KT, Wasques DG, Reis ACF, Bracarense APFRL. Tumor primário pulmonar metastático em três cães. *Semina: Ciências Agrárias*. 2012; v.33 n.2; p.3271-3278.