

Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno
Infantil – Mestrado Acadêmico

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS,
CIRÚRGICAS E O GRAU DE HUVOS DOS
OSTEOSSARCOMAS TRATADOS EM 11 ANOS EM SÃO
LUIS-MA.

Paulo Pereira Fontes Martins Filho

São Luís - MA

2012

Paulo Pereira Fontes Martins Filho

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS,
CIRÚRGICAS E O GRAU DE HUVOS DOS
OSTEOSSARCOMAS TRATADOS EM 11 ANOS EM SÃO
LUIS-MA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

Área de Concentração:

Avaliação clínica-laboratorial/Oncologia

Orientadora: Profa. Dra Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

Coordenadora: Profa. Dra.Maria Bethania da Costa Chein

São Luís - MA

2012

Paulo Pereira Fontes Martins Filho

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS,
CIRÚRGICAS E O GRAU DE HUVOS DOS
OSTEOSSARCOMAS TRATADOS EM 11 ANOS EM SÃO
LUIS-MA.

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Materno-
Infantil da Universidade Federal do
Maranhão, para a obtenção do Título
de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em
sessão pública, considerou o candidato aprovado em ____/____/____

Profª Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Orientadora)
(Universidade Federal do Maranhão)

Profª Dr. George Castro Figueira de Mello
(Centro de Ensino Universitário do Maranhão)

Prof. Dr. Raimundo Antonio da Silva
(Universidade Federal do Maranhão)

Profª Dra. Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Universidade Federal do Maranhão)

São Luís

2012

À Deus e à minha família, meus alicerces.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria do Desterro Soares Brandão, que proporcionou minha iniciação científica, além de tornar possível a realização dessa dissertação.

À minha mãe, Naldirene de Araújo Maya, responsável direta pela minha formação, a quem tanto investe e acredita em mim.

Às minhas queridas irmãs, Danielle e Isabelle Maya Fontes Martins, por quem tenho um grande amor e admiração.

À minha amada esposa Daniela Santos Gonçalves Fontes Martins, minha companheira, muito obrigado pelo apoio, pela orientação, dedicação, compreensão e amor em todo o caminho de nossas vidas.

À Geylene e a Anne pelo importante auxílio para realização deste trabalho.

Ao serviço de Oncologia Ortopédica no Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, onde presenciei e acompanhei diversos casos existentes de pacientes com osteossarcoma provenientes de vários lugares do Brasil, inclusive do Estado do Maranhão. Ficando sensibilizado e interessado pela complexidade desta patologia e do seu respectivo tratamento.

A todos os profissionais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA e do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello - IMOAB e do Programa de Pós-Graduação do Mestrado Materno-Infantil – PPGSMIN que ajudaram de forma direta ou indiretamente na realização deste sonho.

*“Ainda que eu ande pelo vale da
sombra da morte, não temerei mal
nenhum, porque Tu estás comigo....”*

(Salmo 23.4)

RESUMO

Introdução: O grau de necrose tumoral de Huvos é considerado pela literatura um dos fatores prognósticos mais importantes à sobrevida dos pacientes com osteossarcoma. **Objetivo:** Analisar as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e do grau de necrose de Huvos em pacientes com osteossarcoma, descrevendo o perfil epidemiológico com suas taxas de frequência de casos novos e de evolução para óbito. **Metodologia:** Realizou-se um estudo retrospectivo onde foram coletados dados dos prontuários de 83 casos de osteossarcomas tratados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA e no Instituto Maranhense de Oncologia – IMOAB entre março de 2000 a março de 2011. Os critérios de inclusão foram pacientes com osteossarcoma de alto grau localizado no esqueleto apendicular independente da faixa etária, não foram incluídos casos incompletos e casos com lesões múltiplas e ou no esqueleto axial. A análise estatística foi baseada no teste exato de Fisher com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 83 pacientes estudados, 67,0% eram do sexo masculino, 82,0% encontraram-se na 2ª década de vida; 63,8% eram procedentes do interior do Maranhão; 79,4% acometeram a região do joelho, 69% foram do tipo histológico osteoblástico e 60,0% possuíam mais que 12 cm em seu maior eixo. O tratamento cirúrgico mais adotado foi a amputação com 63,8%. Sobre a margem cirúrgica; 96,5% tinham margens livre de neoplasia. Quanto ao grau de necrose de Huvos: 27% apresentaram grau I, 50% grau II, 23% grau III e nenhum caso foi classificado como grau IV. A frequência média de casos novos durante o período estudado foi de 6,9 casos novos por ano e 61% dos pacientes evoluíram para óbito. **Conclusão:** O osteossarcoma apresentou-se como uma neoplasia de alta taxa de óbito e com uma alta frequência local. O sistema de grau de necrose Huvos esteve associado estatisticamente com a presença das metástases pulmonar ($p = 0,025$) e com a evolução para óbito ($p = 0,015$) dos pacientes com osteossarcoma.

Palavras-chave: Osteossarcoma, Grau de Huvos, Perfil epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: The Huvos grading system is considered one of the most important prognostic factors for survival in patients with osteosarcoma **Objective:** Analyze the Huvos grading system with the demographic, clinical and surgical variables, describing the epidemiological profile of patients with osteosarcoma, with rates of frequency and death. **Methods:** Through of data obtained from medical records were studied 83 cases of osteosarcoma treated at University Hospital of Federal University of Maranhão - HUUFMA and Oncology Institute of Maranhão - IMOAB from march 2000 to march 2011. Inclusion criteria were cases of patients any of age with localized high grade osteosarcoma in the appendicular skeleton, were not included incompletes cases and cases with multiple lesions and or the axial skeleton. The statistical analysis was based on Fisher's exact test with a significance level of $p < 0.05$ between the independent variables and the dependent variable "Huvos grade". **Results:** the sample was 83 cases of high grade osteosarcoma, 67% was male, 82% was in lesser than or equal to 20 years, 63.8% from interior areas of Maranhão, 79.4% of cases involve the knee, 69% was osteoblastic histologic variant of osteossarcoma, and 60% with tumors greater than 12 cm in largest axis. The surgical treatment most frequently performed was the amputation of the affected limb with 63.8%. About 96.5% reported surgical margins were tumor-free margins. The Huvos grading system: 27% with grade I, 50% with grade II, 23% with grade III and no one grade IV. The frequency rate of osteosarcoma was 6.9 new cases per year. And the death rate of osteosarcoma patients was 61%. **Conclusion:** Osteosarcoma shows high local deaths rate and with high frequency rate. And the Huvos grading system is statistically related to the presence of pulmonary metastasis ($p=0,025$) and death ($p=0,015$) of patients with osteossarcoma.

Keywords: Osteosarcoma, Huvos Grade, Epidemiological profile

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Frequência dos casos novos de osteossarcoma em São Luís – MA, março de 2000 a março 2011.....25
- Figura 2** – Casos de osteossarcoma segundo o grau de necrose Huvos em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.....27
- Figura 3** – Casos de osteossarcoma pela faixa etária em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.....28
- Figura 4** – Casos de osteossarcoma pela localização anatômica em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.....30
- Figura 5** – Tipos histológicos dos osteossarcomas em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.....31
- Figura 6** - A- Apresentação clínica com aumento de volume no joelho esquerdo, B – Ressonância Nuclear Magnética exibindo o osteossarcoma.....38
- Figura 7** - Apresentação macroscópica da peça cirúrgica de um osteossarcoma do fêmur distal.....40
- Figura 8** – A: Necrose tumoral (10x); B: Área tumoral com estroma condroblástico (20x); C: Osteóide tumoral com necrose (40x); D: Osteóide tumoral em meio a osteoblastos com intensa atipia e angiogênese (40x).....40
- Figura 9** - A: radiografia da coxa em perfil; B: Apresentação clínica de um osteossarcoma fistulizado na coxa esquerda.....43

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características demográficas, clínicas e cirúrgicas dos pacientes com osteossarcoma, com a frequência absoluta e relativa em suas respectivas categorias. São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.....26
- Tabela 2** – Frequência absoluta e relativa das variáveis demográficas dos pacientes com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). São Luís - MA, março de 2000 a março 2011.....29
- Tabela 3** – Frequência absoluta e relativa das variáveis clínicas dos pacientes com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). São Luís - MA, março de 2000 a março 2011.....32
- Tabela 4** – Frequência absoluta e relativa das variáveis cirúrgicas dos pacientes com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). São Luís - MA, março de 2000 a março 2011.....34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

GCBTO - Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento de Osteossarcoma.

HUUFMA - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IMOAB – Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello.

MEC – Ministério da Educação.

MS – Ministério da Saúde.

UFMA – Universidade Federal do Maranhão.

SUMÁRIO

RESUMO	06
ABSTRACT	07
1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3. OBJETIVOS	19
3.1 Geral	19
3.2 Específicos	19
4. METODOLOGIA	20
4.1 Tipo de estudo.....	20
4.2 Período e local de estudo.....	20
4.3 Amostra.....	21
4.4 Instrumento de coleta e avaliação das variáveis-.....	22
4.5 Processamento e tratamento estatístico.....	23
4.6 Aspectos éticos.....	24
5. RESULTADOS	25
5.1 Variável grau de necrose de Huvos.....	27
5.2 Variáveis Demográficas.....	28
5.3 Variáveis Clínicas.....	29
5.4 Variáveis Cirúrgicas.....	33
6. DISCUSSÃO	35
7. CONCLUSÕES	44
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
9. REFERÊNCIAS	46
10. ANEXOS	52
11. APÊNDICES	55
12. PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO	57
12.1 Nome do periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de AVALIAÇÃO MEDICINA II.....	57
12.2 Normas Editoriais/Normas para os autores.....	57
12.3 Artigo propriamente dito.....	60

1 INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna primária do osso de comportamento local agressivo e com alto potencial de metástase. Apesar de ser classicamente descrito em pacientes até os 20 anos de idade acometendo principalmente a região do joelho, o osteossarcoma pode surgir em qualquer osso do esqueleto, independente do gênero e da faixa etária (FERRARI et al., 2001; PETRILLI et al., 2003; CASTRO et al., 2008).

O prognóstico e o tratamento dos pacientes com osteossarcoma têm melhorado nos últimos anos devido aos avanços no diagnóstico dos exames de imagem, no tratamento quimioterápico e cirúrgico com métodos de reconstrução do membro acometido com endopróteses não convencionais (ABADI, 2005).

Algumas variáveis clínicas e cirúrgicas são citadas frequentemente como importantes fatores que pioram a sobrevida dos pacientes com osteossarcoma. No perfil do paciente com fatores de pior prognóstico são: gênero masculino (MALLAWER et al., 1997), idade abaixo dos 10 e acima dos 40 anos de idade (BACCI et al., 1997), acometendo raiz do membro (ombro ou quadril), tumores maiores que 12 cm em seu maior eixo (MATOS et al., 2002), do tipo osteoblástico (BASTOS et al., 1999), com metástase pulmonar (BACCI et al., 1997; HARRIS et al., 1998; ABADI, 2005) e principalmente com baixa resposta aos quimioterápicos avaliada pelo grau de Huvos (BASTOS et al., 1999; FERRARI et al., 2001; BACCI et al., 2002; PAKOS et al., 2009).

O tratamento adequado do osteossarcoma de alto grau atualmente é preconizado por ciclos de quimioterapia pré-operatória, chamada de neoadjuvante, seguido pelo tratamento cirúrgico com ressecção do tumor e acompanhados com novos ciclos de quimioterapia pós-operatória adjuvante (GARCIA FILHO, 2005; PETRILLI, et al. 2006).

Após a ressecção do tumor, a peça cirúrgica é analisada pelo serviço de patologia, onde deve ser diagnosticado o tipo histológico, descrito o tamanho do tumor ressecado, a análise das margens cirúrgicas e o grau de necrose de Huvos.

O grau de Huvos é considerado pela literatura (FERRARI et al., 2001; BACCI et al., 2002; PAKOS et al., 2009) como um importante fator prognóstico na sobrevida dos pacientes com osteossarcoma. O método descrito por HUVOS et al. (1977), é um método clássico e objetivo de aferir a resposta ao tratamento quimioterápico analisando o grau de necrose tumoral induzida pela quimioterapia, através da porcentagem por área na peça cirúrgica ressecada.

O tratamento adequado dos pacientes com osteossarcoma deve ocorrer em serviço oncológico habilitado em alta complexidade, o qual deve ser desenvolvido por uma equipe oncológica multidisciplinar. Esta equipe deve ser formada por patologistas especializados, oncologistas clínico-pediátricos e oncologistas ortopédicos com uma formação teórica e prática, para que estejam preparados para diagnosticar adequadamente e para lidar com as eventuais complicações durante as diversas etapas do tratamento desta neoplasia.

Esta investigação epidemiológica e clínico-cirúrgica é justificada pela carência de estudos científicos regionais sobre o osteossarcoma, abordando principalmente: os dados sócio-demográficos dos pacientes do Maranhão; o grau de necrose de Huvos; o tipo de cirurgia adotada (amputação ou preservação do membro); a taxa de frequência dos casos novos, a taxa de evolução para óbito dos pacientes tratados no Maranhão e o tipo histológico do osteossarcoma mais frequente.

Portanto, objetiva-se investigar o grau de necrose de Huvos, as variáveis clínicas e cirúrgicas dos pacientes com osteossarcoma, além de descrever o perfil epidemiológico dos pacientes tratados no Estado do Maranhão, demonstrando a taxa de frequência dos casos novos diagnosticados, a taxa de evolução para óbito dos pacientes desta patologia, durante o período de março de 2000 a março de 2011, nos serviços do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O osteossarcoma é definido como uma neoplasia maligna primária do osso caracterizada pela formação de osteoíde imaturo neoplásico originado a partir de osteoblastos malignos, com a presença de estroma francamente sarcomatoso. Podem também estar presentes no tumor outros tipos de tecidos como cartilagosos ou fibrosos (PRÓSPERO 2001; CASTRO et al., 2008).

Após o mieloma múltiplo, o osteossarcoma de acordo com a literatura (JESUS-GARCIA FILHO et al., 1996) é o segundo tumor maligno primário do osso mais frequente independente da faixa etária, correspondendo a 20% de todos os sarcomas (MELLO, 2006). No entanto, especificamente na infância e na adolescência, o osteossarcoma é considerado o tumor ósseo primário mais frequente, representando de 3% a 5% das neoplasias malignas nesta faixa etária (RECH et al., 2004).

Aproximadamente 6,5 pacientes por milhão de crianças ou cerca de 900 casos novos são diagnosticados nos Estados Unidos da América (ACS, 2010). No Brasil é difícil definir a real incidência por falta de registros adequados, mas se estima que ocorram 350 novos casos por ano (PETRILLI et al., 2006).

A patogênese e a etiologia do osteossarcoma ainda continuam incertas. Existem alguns potenciais agentes etiológicos, como o berílio, infecções virais e a radiação. A doença de Paget pré-existente, a queimadura elétrica e o trauma também são outros fatores que podem estar associados à patogênese (FUCHS E PRITCHARD, 2002).

Algumas doenças genéticas são conhecidas por apresentar um maior risco para desenvolver osteossarcoma. Por exemplo, os pacientes com retinoblastoma possuem uma mutação no gene supressor de tumores RB1, resultando em um risco significativamente maior para desenvolver osteossarcoma e outras neoplasias. Dessa mesma forma, os pacientes com a síndrome de Li – Fraumeni que apresenta mutação no gene supressor de tumores TP53, a síndrome de Rothmund-Thomson que apresenta mutações no gene RECQL4 e a síndrome de Bloom que está

associada à mutação no gene BLM, são síndromes genéticas que também estão relacionadas com risco aumentado de desenvolver o osteossarcoma (HAYDEN E HOANG, 2006; CASTRO-GAMERO et al, 2008).

Clinicamente os sintomas dos pacientes com osteossarcoma, em geral, são inespecíficos, como dor e aumento de volume local, associado a algum relato de trauma prévio na região acometida. Em situações de extensos tumores, pode estar presente vermelhidão, aumento de temperatura local com presença local de circulação venosa (CASTRO et al., 2008). Os locais mais frequentemente comprometidos, como citado na literatura (PRÓSPERO 2001; PETRILLI et al, 2003), são as regiões próximas às placas de crescimento na região do joelho, onde há uma maior atividade celular óssea no fêmur e na tíbia.

O paciente com a suspeita clínica de osteossarcoma deve ser submetido a alguns exames de imagem para seu estadiamento clínico. Um dos exames iniciais e fundamental ao diagnóstico é uma radiografia simples do membro acometido. Na radiografia, os osteossarcomas frequentemente se apresentam com lesão óssea destrutiva com bordos irregulares, destruindo gradualmente a cortical óssea podendo apresentar invasão extra-óssea. Outras alterações radiográficas podem estar presentes, como por exemplo, as fraturas patológicas que aumentam a disseminação local do tumor e também as reações periosteais que podem ter a aparência de “raios de sol” e o “triângulo de Codman”, que representa o levantamento periosteal, ocasionado pelo crescimento do tumor (GARCIA FILHO, 2005).

Além da radiografia simples, outros exames são necessários, como a tomografia computadorizada do tórax, que deve ser solicitada para investigação de metástases pulmonares ao diagnóstico (PETRILLI E SILVA, 2001). A cintilografia óssea de corpo total com tecnécio que tem a função de determinar a extensão do tumor do osso comprometido, diagnosticar metástases ósseas (skip metastasis), além de rastrear outras lesões ósseas em outras regiões do esqueleto. A tomografia e, principalmente, a ressonância nuclear magnética do membro acometido delimita a tumoração de forma tridimensional e demonstra se há extensão tumoral para partes moles, o que serve como parâmetro para programação da ressecção cirúrgica do

osteossarcoma com uma margem oncológica adequada (COSTA E MENDES, 2005).

Apesar de o diagnóstico ser predominantemente clínico e radiológico, é necessária a confirmação diagnóstica pelo exame anatomopatológico do tumor, obtido por uma biópsia óssea planejada e realizada por profissional especializado, como um oncologista ortopédico, para que não haja risco de disseminação da doença (LINK et al., 2002; RECH et al., 2004). Para a realização da biópsia é necessária técnica específica, já que a realização inadequada tem impacto negativo para sobrevida do paciente e impossibilita, às vezes, uma cirurgia de preservação do membro. A decisão de onde e como realizar a biópsia é fundamental. Esta deve ser feita no trajeto da futura via cirúrgica, no sentido longitudinal do membro e em locais onde seja possível a ressecção da cicatriz da biópsia juntamente com a peça tumoral no momento da cirurgia preservadora do membro (RIBEIRO et al., 2009).

Quanto ao tipo histológico, classifica-se o osteossarcoma nas formas de alto e baixo grau de malignidade. O osteossarcoma clássico de alto grau subdivide-se em variedades histológicas, de acordo com a matriz predominante, em osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, de pequenas células e telangectásico (FLETCHER et al., 2002). O osteossarcoma de baixo grau subdivide-se na forma periosteal e parosteal (PRÓSPERO, 2001). O tipo histológico mais frequentemente relatado pela literatura é o tipo osteossarcoma osteoblástico (SCHAJOWICZ et al., 1995; HAUBEN et al., 2002).

Atualmente, de acordo com o Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento de Osteossarcoma (GCBTO), o tratamento de escolha para o osteossarcoma de alto grau, após seu estadiamento e diagnóstico definitivo, é iniciado por 3 a 4 ciclos de quimioterapia neo-adjuvante, seguido do procedimento cirúrgico, que pode ser radical ou de preservação do membro, acompanhado por novos ciclos de quimioterapia pós-operatória (JESUS-GARCIA FILHO, 2005; PETRILLI et al., 2006).

O procedimento cirúrgico, quando possível, deve ser o de preservação do membro acometido, com a ressecção do tumor com margem cirúrgica oncológica livre de neoplasia, confirmada pelo estudo anatomo-patológico da peça cirúrgica. A qualidade desta margem oncológica e a resposta da quimioterapia pré-operatória

são os fatores de maior relevância na recidiva local do osteossarcoma (CASSONE et al., 1997).

A quimioterapia moderna veio modificar o prognóstico e a forma de tratamento nos pacientes acometidos de osteossarcoma. Com o uso de novas drogas, modificou-se a história natural da doença, favorecendo o tratamento cirúrgico, com margens livres da neoplasia com preservação dos membros ao invés de cirurgias de amputação (MARWIN, 1990; CARTER et al., 1991; BACCI et al., 1994). Atualmente, com a quimioterapia, a sobrevida livre de doença em 05 anos mudou de 55% para 85% (MELLO, 2006; SILVA et al., 2007).

Uma resposta inadequada à quimioterapia pré-operatória, avaliada pelo grau de necrose tumoral na peça cirúrgica, é considerado um dos fatores prognósticos mais desfavoráveis em relação à sobrevida dos pacientes com osteossarcoma (BIELACK et al., 2002; BACCI et al. 2002; RECH et al., 2004; PAKOS et al., 2009). O método clássico e ainda o mais utilizado para esta análise, é o descrito por HUVOS et al. (1977), no qual estes autores avaliam o grau de necrose tumoral induzido pela quimioterapia pré-operatória, medido em porcentagem. Para a classificação, o grau de necrose foi dividido em 04 tipos: Grau I – sem efeito da quimioterapia; Grau II – resposta parcial com mais de 50% de necrose tumoral; Grau III – mais que 90% de necrose tumoral, com tumor viável presente; Grau IV – sem tumor viável.

Além do grau de necrose de Huvos, o diagnóstico precoce e o volume tumoral inicial do osteossarcoma também são fatores prognósticos importantes para o tratamento (BIELING et al., 1996). No Estado do Maranhão, mesmo nos dias atuais, os pacientes demoram a procurar o auxílio médico, devido à falta de informação ou por dificuldade de acesso aos hospitais, retardando o diagnóstico precoce do osteossarcoma. Frequentemente, os pacientes chegam ao ambulatório da oncologia ortopédica apresentando membros acometidos pelo osteossarcoma com volumosas massas tumorais, com circulação colateral visível e com metástases pulmonares, piorando o prognóstico desses pacientes.

Neste estudo, descreve-se o perfil epidemiológico dos pacientes com osteossarcoma tratados no Estado do Maranhão, com suas respectivas taxa de

frequência dos casos novos diagnosticados por ano e a taxa de evolução para óbito dos pacientes durante o período estudado. Através deste estudo, também foi analisado estatisticamente as relações existentes entre a “variável dependente” grau de necrose de Huvos com outras “variáveis independentes” clínicas e cirúrgicas dos pacientes com osteossarcoma tais como: gênero, faixa etária, procedência (cidade de origem) dos pacientes, localização anatômica do tumor, tipo de tratamento cirúrgico, margem cirúrgica oncológica, tipo histológico, tamanho do tumor ressecado, metástase pulmonar e evolução para óbito.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Analisar as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e a graduação histológica de necrose (grau de Huvos) nos pacientes com osteossarcoma, tratados em São Luís do Maranhão de 2000 a 2011.

3.2 Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com osteossarcoma durante o período estudado.
- Estimar a taxa de frequência de casos novos diagnosticados e a taxa de evolução para óbitos dos pacientes com osteossarcoma durante o período estudado.
- Identificar as variáveis com relação estatística significativa com a graduação de necrose de Huvos dos pacientes com osteossarcoma.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Classificamos este estudo como do tipo coorte retrospectivo, pois se trata de um estudo realizado com base nos dados obtidos dos prontuários dos pacientes, sem uma busca ativa de informações diretamente com os pacientes ou seus familiares. Os dados coletados estão restritos a um respectivo período de tempo, não existindo período de seguimentos entre os pacientes. Este estudo também é analítico, porque procura identificar as possíveis relações estatísticas significantes através de testes estatísticos entre as variáveis analisadas.

4.2 Período e local de estudo:

O estudo foi realizado por meio do levantamento dos dados obtidos nos prontuários dos pacientes tratados, durante o período de março de 2000 a março de 2011, nos serviços de Ortopedia e de Patologia da Unidade Presidente Dutra do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA, que é habilitado pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência a Assistência de Alta Complexidade em Traumatologia-Ortopedia, como também no serviço de Patologia do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello – IMOAB, Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), ambos situados em São Luís, Estado do Maranhão.

Foram escolhidas estas duas instituições como área de pesquisa e análise dos dados dos pacientes com osteossarcoma por representarem os dois centros de referência de alta complexidade para o tratamento clínico e cirúrgico para os casos de osteossarcoma. O período da realização da coleta de dados foi de junho de 2010 a junho de 2011.

4.3 Amostra

A amostra deste estudo foi formada através do levantamento dos casos diagnosticados de osteossarcoma nos registros dos laudos histopatológicos nos laboratórios de patologia do HUUFMA e do IMOAB.

Para a formação da amostra foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

- Foram incluídos neste estudo todos os casos, independente do gênero e da faixa etária dos pacientes, diagnosticados como osteossarcoma de alto grau de malignidade e tratados pelo protocolo (Anexo I) do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Osteossarcoma – GCBTO.

Critérios de exclusão:

- Casos de pacientes com lesões em esqueleto axial e ou com lesões múltiplas.
- Casos em que não estiveram disponíveis as informações no prontuário, dos laudos histopatológicos e de pelo menos um exame de imagem para analisar as características radiológicas;

Critério de não-inclusão:

- Casos sem diagnóstico conclusivo de osteossarcoma de alto grau, mesmo após revisão pela equipe executora multidisciplinar.
- Casos que abandonaram o tratamento no serviço;

4.4 Instrumento de coleta e avaliação das variáveis

A partir da coleta dos dados dos laudos histopatológicos obtidos nos serviços de patologia dado HUUFMA e do IMOAB, foram levantados todos os respectivos prontuários dos pacientes diagnosticados com osteossarcoma de alto grau. Foram analisados os resultados dos laudos dos exames anatomopatológicos e dos exames de imagem como: radiografias simples das lesões ósseas, em busca dos sinais radiográficos clássicos como lesões osteoblásticas, lesões líticas e em “raio de sol”, cintilografias ósseas de corpo total, tomografias computadorizadas do tórax e ressonância nuclear magnética.

Com apoio do Serviço de Patologia os laudos do diagnóstico histopatológico foram revisados e interpretados.

A revisão dos exames foi realizada por equipe executora multidisciplinar, no que tange aos laudos anatomopatológicos de cada caso de osteossarcoma de alto grau assim como também foram analisadas as imagens encontradas de tomografias, ressonâncias, cintilografias e radiografias.

Os dados coletados neste estudo foram registrados em ficha protocolo respectiva de cada paciente (Apêndice I). Estes foram representados em tabelas e gráficos específicos de acordo com cada variável estudada. A variável dependente deste estudo foi o grau de necrose de Huvos. As variáveis independentes deste estudo são: gênero, faixa etária, procedência (cidade de origem) dos pacientes, tipo histológico, localização do tumor, tipo de tratamento cirúrgico, margem cirúrgica oncológica, tamanho do tumor ressecado, metástase pulmonar e evolução para óbito.

4.5 Processamento e tratamento estatístico

A partir dos dados coletados, foi construído o banco de dados sendo organizados em planilhas utilizando-se o programa “*Microsoft Excel 2010*”. Inicialmente foi realizado uma análise descritiva das frequências das variáveis não numéricas, das médias, medianas e porcentagens aproximadas das variáveis numéricas.

Posteriormente foi feito um estudo analítico com o cruzamento estatístico entre as variáveis independentes com a variável dependente o grau de necrose Huvos. Cada variável analisada foi dividida em suas respectivas duas categorias, para uma análise estatística em tabelas de contingência 2 x 2:

- O gênero do paciente: Masculino X Feminino;
- A faixa etária do paciente: ≤ 20 anos X > 20 anos;
- A procedência (cidade de origem) dos pacientes: Capital X Interior;
- A localização anatômica do osteossarcoma: Membros Superiores X Inferiores;
- O tipo histológico do osteossarcoma: Osteoblástico X Outros tipos;
- A metástase pulmonar: Ausência de metástase X Presença de metástase;
- A evolução para óbito: Sim x Não.
- O tipo de tratamento cirúrgico: Conservador X Radical (amputação);
- A margem cirúrgica oncológica: Livre de Neoplasia X Comprometida;
- O tamanho do tumor ressecado: ≤ 12 cm X > 12 cm em seus maiores eixos;
- O grau de necrose de Huvos: $\leq 90\%$ (Huvos I e II) X $> 90\%$ (Huvos III e IV)

Os dados foram representados em suas respectivas tabelas e foram submetidos a uma análise estatística baseando-se no teste exato de Fisher, utilizando o nível de significância $p < 0,05$; com intervalos de confiança de 95%. Para isso, os programas utilizados foram: *Bioestat 5.0*, *Epi-info/Statcalc 3.5.2.* e *Microsoft Excel 2010*.

4.6 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) em obediência ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) Nº. 196/96 e suas complementares, tendo obtido um parecer consubstanciado favorável, sob o número 244/10 (Anexo II).

5 RESULTADOS

Foram levantados 90 casos de osteossarcoma de alto grau, porém foram excluídos 07 casos do estudo. Destes, 01 caso se tratava de um osteossarcoma multicêntrico, 05 casos de osteossarcoma de mandíbula e 01 caso de osteossarcoma de íliaco. Como estes casos foram excluídos, a amostra deste estudo foi constituída por 83 pacientes de osteossarcoma.

Relatamos também a existência de 01 único caso que não foi incluído neste estudo, pois não foi confirmado o diagnóstico de osteossarcoma pela equipe executora e que também não foi continuado seu tratamento segundo as informações obtidas pelo prontuário.

Durante o período estudado dos anos de 2000 a 2011, obteve-se a taxa de frequência média de 6,9 casos novos de osteossarcoma diagnosticados por ano. Foi observado que o ano de 2010 foi o ano que teve a maior frequência de casos novos de osteossarcoma, com um número de 15 casos novos/ano registrados. E que o ano 2002, foi o ano que teve a menor frequência somente com 02 casos novos registrados de osteossarcomas por ano (Figura 1).

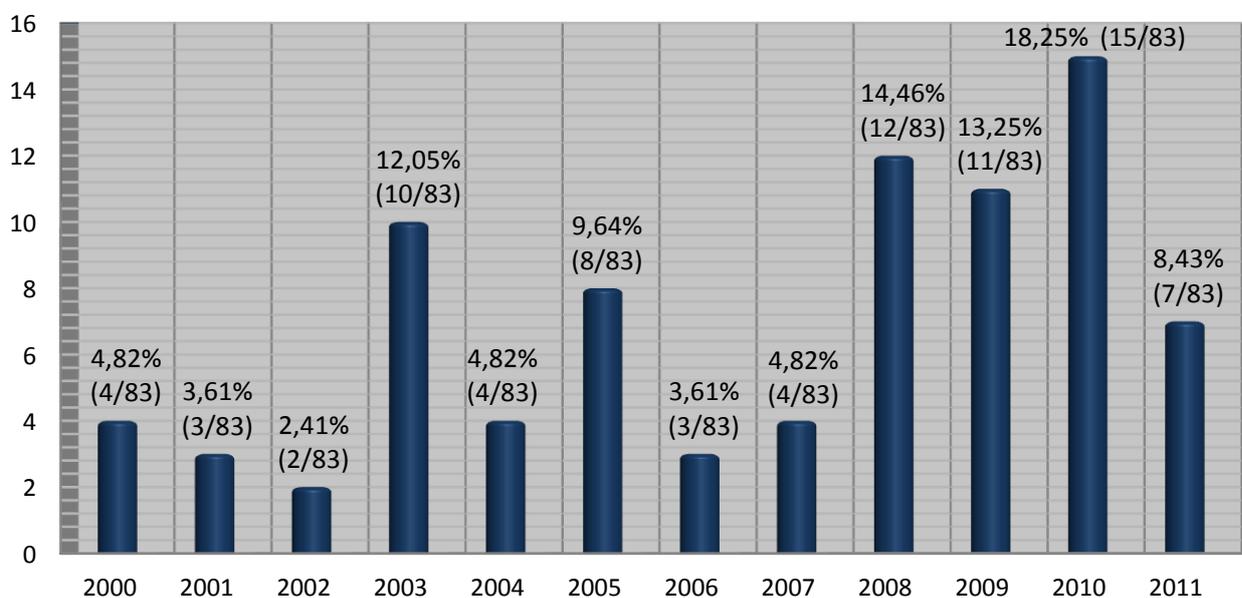


Figura 1 – Frequência dos casos novos de osteossarcoma em São Luis – MA, março de 2000 a março de 2011.

Estudamos 83 prontuários de pacientes com osteossarcoma no período de março de 2000 a março de 2011, cujas variáveis demográficas, clínicas e cirúrgicas estão descritas na Tabela 1, onde se observa todas as variáveis estudadas divididas em suas respectivas categorias com distribuição de frequência absoluta (n) e relativa (%).

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e cirúrgicas dos pacientes com osteossarcoma, com frequência absoluta e relativa em suas respectivas categorias. São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.

Variável	Categoria	n	%
Gênero :	Masculino	56	67,0
	Feminino	27	33,0
Faixa Etária :	≤ 20 anos	68	82,0
	> 20 anos	15	18,0
Procedência - Cidade de Origem:	Capital	30	36,2
	Interior	53	63,8
Localização Anatômica do osteossarcoma :	Membros Inferiores	76	91,6
	Membros Superiores	07	08,4
Tipo Histológico do osteossarcoma:	Osteoblástico	57	69,0
	Outros tipos	26	31,0
Metástase Pulmonar:	Com Metástases	39	46,9
	Sem Metástases	26	31,5
	Sem informações	18	21,6
Evolução para óbito:	Sim	39	46,9
	Não	25	30,1
	Sem informações	19	23,0
Tipo do Tratamento Cirúrgico:	Conservador	21	25,3
	Radical	37	44,6
	Não foram operados	25	30,1
Margens Cirúrgicas:	Livres de Neoplasia	56	67,5
	Comprometida	02	02,4
	Não foram operados	25	30,1
Tamanho do Tumor ressecado (cm):	≤ 12 cm	23	27,8
	> 12 cm	35	42,1
	Não foram operados	25	30,1
Grau de Huvos:	Grau I e II	23	27,8
	Grau III e IV	07	08,4
	Sem classificação	53	63,8
TOTAL		83	100,0

Dos 83 pacientes analisados, observou-se maior frequência no gênero masculino com 67,0% (56/83), na faixa etária de ≤ 20 anos com 82,0% (68/83) e procedentes do interior do Estado do Maranhão com 63,8% (53/83). Os resultados das características clínicas mostraram que: 91,6% (76/83) estavam localizados nos membros inferiores; 69,0% (57/83) eram do tipo osteoblástico; 46,9% (39/83) tinham metástases pulmonares e 46,9% (39/83) evoluíram para óbito. A porcentagem de 44,6% (37/83) foi tratada com cirurgia de amputação, com 67,5% (56/83) de margens cirúrgicas livres de neoplasia, com 42,1% (35/83) de tumores maiores que 12 cm em seu maior eixo e 27,8% (23/83) classificados como grau de Huvos I e II.

5.1 Variável grau de necrose de Huvos

Foram estudados os dados demográficos, clínicos e cirúrgicos de uma amostra de conveniência de 83 prontuários de pacientes com osteossarcoma, contudo somente 30 destes casos tiveram registros da graduação de necrose de Huvos.

Dos 30 casos classificados com o grau de Huvos nos registros dos 83 prontuários dos pacientes, 27% (08/30) apresentavam grau de necrose de Huvos, classificados por grau I, 50% (15/30) dos casos como grau II, 23% (07/30) grau III e nenhum caso foi classificado como grau IV (Figura 2).

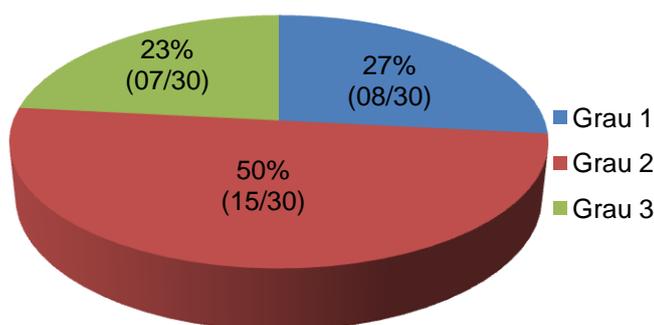


Figura 2 – Casos de osteossarcoma segundo grau de necrose de Huvos em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.

5.2 Variáveis Demográficas

Neste estudo dos 83 pacientes, a maioria com 67% (56/83) eram do gênero masculino e apenas 33% (27/83) do gênero feminino. A idade média desses pacientes foi de 16,7 anos de idade e a mediana de 16 anos com desvio padrão de 6,7. A faixa etária variou dos 06 aos 38 anos de idade, quando agrupadas as faixas etárias em suas categorias de ≤ 20 anos e > 20 anos, verifica-se na figura 3 uma categoria predominante com 82% (68/83) dos pacientes que se encontravam com idade abaixo dos 20 anos de idade e a outra com 18% (15/83) acima dos 20 anos. Sobre a variável procedência (cidade de origem) dos pacientes constatou-se que a maioria com 63,8% (53/83) dos casos era oriunda do interior do Maranhão e 36,2% (30/83) casos registraram como procedência, São Luís, a capital do Estado do Maranhão.

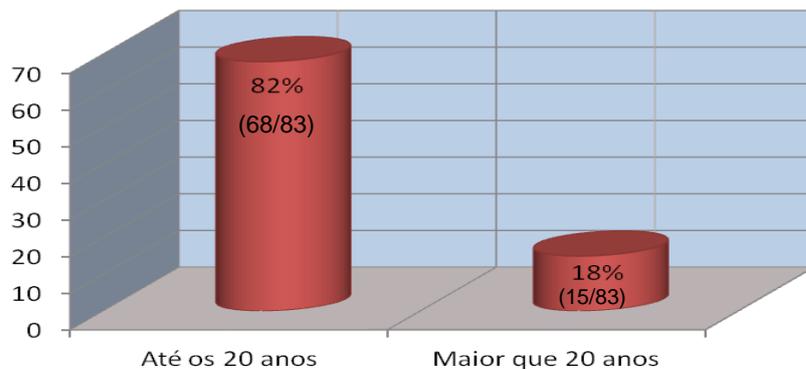


Figura 3 – Casos de osteossarcoma pela faixa etária em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.

Na tabela 2, realizou-se o cruzamento estatístico dos 30 casos com a variável “grau de Huvos” com suas respectivas variáveis demográficas: gênero, faixa etária e procedência (cidade de origem) dos pacientes. Os resultados desse cruzamento dos 30 casos apontam para uma diferença com predomínio de: 56,7% (17/30) para o gênero masculino; 63,3%(19/30) para a faixa ≤ 20 anos e 43,4%(13/30) para os pacientes procedentes do interior. Porém quando comparados quanto aos graus de necrose Huvos I e II, como também III e IV não tiveram associação estatística ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Frequência absoluta e relativa das variáveis demográficas dos pacientes com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). São Luís - MA no período de março de 2000 a março 2011.

VARIÁVEIS	GRAU DE NECROSE TUMORAL DE HUVOS				TOTAL	P
	Huvos I e II		Huvos III e IV			
	n	%	n	%		
Gênero:						
Masculino	17	56,7	05	16,6	22	0,62
Feminino	06	20,0	02	6,7	08	
Faixa etária:						
≤ 20 Anos	19	63,3	07	23,3	26	0,32
> 20 Anos	04	13,4	00	00,0	04	
Procedência:						
Capital	10	33,3	03	10,0	13	0,66
Interior	13	43,4	04	13,3	17	
TOTAL	23	76,7	07	23,3	30	

5.3 Variáveis Clínicas

As variáveis clínicas analisadas deste estudo foram a localização anatômica, o tipo histológico dos osteossarcomas, a metástase pulmonar e a evolução para óbito dos pacientes com osteossarcoma.

Sobre a localização anatômica do osteossarcoma foi registrada com 57,8% (48/83) dos casos no fêmur distal; 20,4% (17/83) na tíbia proximal; 9,6% (08/83) no fêmur proximal; 6,2% (05/83) no úmero proximal; 2,4% (02/83) no radio proximal; 1,2% (01/83) na diáfise da tíbia; 1,2% (01/83) na fíbula proximal e 1,2% (01/83) no calcâneo (Figura 4).

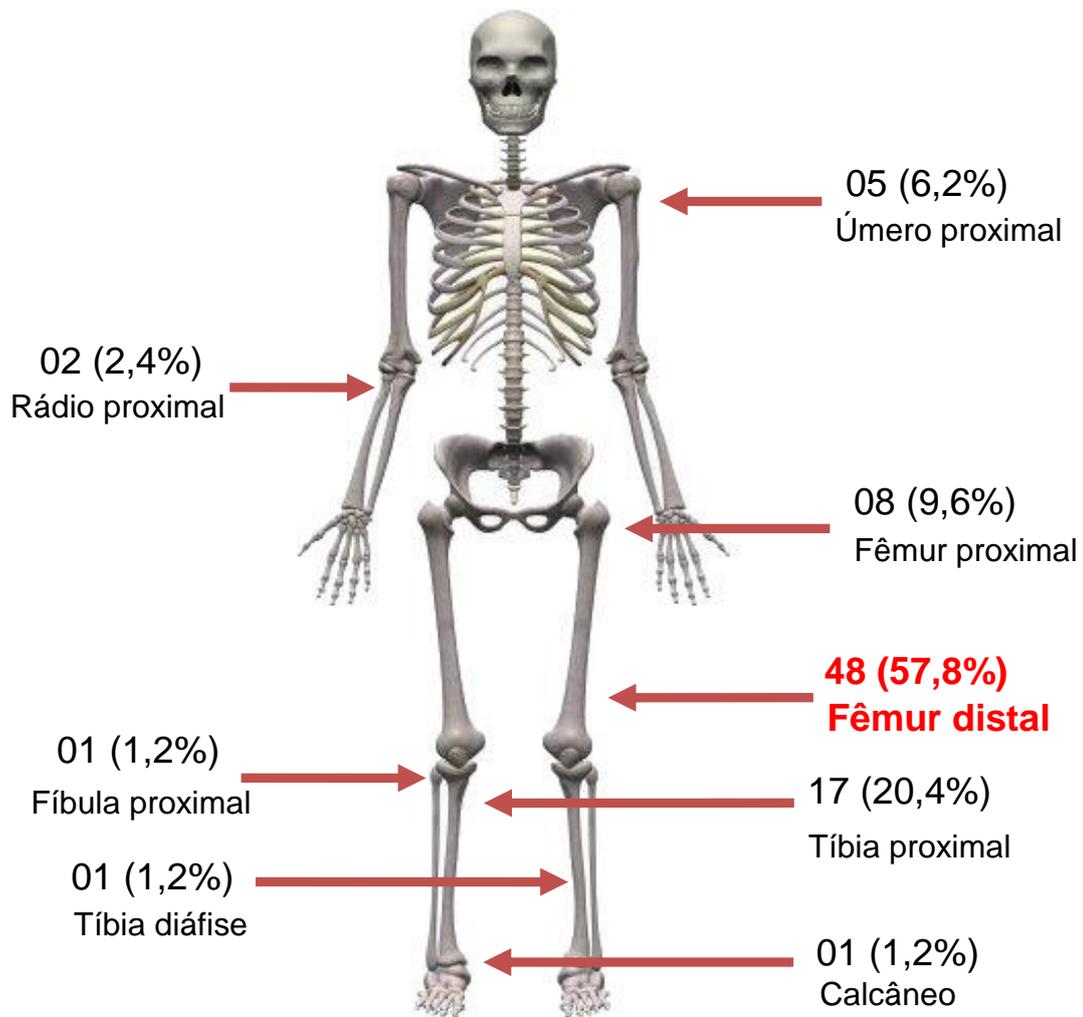


Figura 4 - Casos de osteossarcoma pela localização anatômica em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.

Fonte: Figura adaptada de <http://www.fallingpixel.com/full-human-anatomically-correct-skeleton-3d-model/4485>

Para análise com o grau de necrose de Huvos, a localização anatômica do osteossarcoma foi dividida em 02 categorias, a maioria com 91,6% (76/83) dos casos que acometia os membros inferiores dos pacientes e outra com 8,4% (07/83) dos casos os membros superiores.

Quanto ao tipo histológico do osteossarcoma, o tipo mais frequente encontrado foi o tumor do tipo osteoblástico com 69% (57/83) dos casos. O tipo condroblástico foi relatado com 12% (10/83) dos casos, o tipo telangectásico com

11% (09/83) dos casos, o fibroblástico com 6% (05/83) dos casos e o de pequenas células somente com 2% (02/83) dos casos de osteossarcoma (Figura 5).

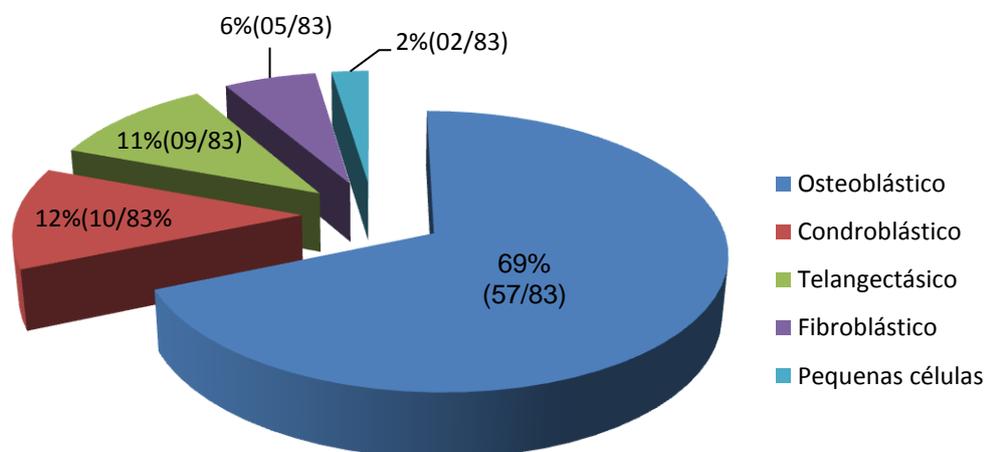


Figura 5 – Tipos histológicos dos osteossarcomas em São Luís – MA, março de 2000 a março de 2011.

Para análise com o grau de necrose de Huvos, a variável “tipo histológico” foi dividida em 02 categorias, uma com 69% (57/83) dos casos com descrição do tipo osteoblástico e a outra com 31 % (26/83) dos casos com descrição dos outros tipos histológicos.

Sobre a tomografia de tórax dos pacientes para avaliar a presença ou não de metástases pulmonares; 78,3% (65/83) dos casos dos osteossarcoma tinham laudos sobre esse exame. Para análise com o grau de necrose de Huvos, a variável “metástase pulmonar” foi dividida em 02 categorias, uma com 60% (39/65) dos casos com metástase pulmonar e a outra com 40% (26/65) dos casos sem metástases.

Nos prontuários estudados foram encontrados 77,1% (64/83) dos casos com relato sobre a evolução para óbitos dos pacientes. A maioria com 61% (39/64) dos casos tinham relato de óbito em seus respectivos prontuários e 39% (25/64) casos tinham informação que ainda estavam vivos até o levantamento dos dados deste

estudo. Os outros 19 casos restantes dos 83 prontuários levantados não tinham relatos sobre a evolução para óbito.

Na tabela 3, realizou-se o cruzamento estatístico dos 30 casos com a variável “grau de Huvos” com suas respectivas variáveis clínicas: localização anatômica, tipo histológico do osteossarcoma, metástase pulmonar e evolução para óbito dos pacientes. Os resultados desse cruzamento dos 30 casos apontam para uma diferença com predomínio de: 66,7% (20/30) para o acometimento dos membros inferiores e 60,0% (18/30) para o tipo osteoblástico. Porém quando comparados quanto aos graus de necrose Huvos I e II, como também III e IV não tiveram associação estatística ($p < 0,05$). As variáveis metástase pulmonar e evolução pra óbito apesar de não terem diferenças importantes entre suas respectivas categorias, estas obtiveram um $p < 0,05$. Observa-se então que o grau de necrose de Huvos pode influenciar estatisticamente nas metástases pulmonares e na evolução da doença.

Tabela 3 – Frequência absoluta e relativa das variáveis clínicas dos pacientes com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). São Luís – MA, março de 2000 a março 2011.

VARIÁVEIS	GRAU DE NECROSE TUMORAL DE HUVOS				TOTAL	P
	Huvos I e II		Huvos III e IV			
	n	%	n	%		
Localização anatômica:						
Membros superiores	03	10,0	01	03,3	04	0,67
Membros inferiores	20	66,7	06	20,0	26	
Tipo Histológico:						
Osteoblástico	18	60,0	06	20,0	24	0,56
Outros Tipos	05	16,7	01	03,3	06	
Metástase pulmonar:						
Com metástase	15	50,0	01	03,3	16	0,025
Sem metástase	08	26,7	06	20,0	14	
Evolução para óbito:						
Sim	11	36,7	07	23,3	18	0,015
Não	12	40,0	00	00,0	12	
TOTAL	23	76,7	07	23,3	30	

5.4 Variáveis Cirúrgicas

As variáveis cirúrgicas analisadas deste estudo foram o tipo do tratamento cirúrgico, margens cirúrgicas e tamanho do tumor obtidos nas peças cirúrgicas ressecadas dos pacientes com osteossarcoma.

Dos 83 casos de osteossarcoma levantados, 30% (25/83) não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento cirúrgico. Pois 24% (20/83) dos casos durante a quimioterapia pré-operatória evoluíram para óbito antes de qualquer tratamento cirúrgico e 6% (05/83) dos casos ainda se encontravam em tratamento quimioterápico pré-operatório aguardando um futuro tratamento cirúrgico.

Sobre o tipo de tratamento cirúrgico, 70% (58/83) dos pacientes foram operados. Sendo 63,8% (37/58) dos casos submetidos a cirurgias radicais como desarticulações ou amputações, e 36,2% (21/58) dos casos tratados de forma conservadora, ou seja, com cirurgia preservadora dos membros acometidos. Destes 21 casos operados; 90,6% (19/21) foram submetidos a ressecções do tumor e reconstruções com endopróteses; 4,7% (01/21) com ressecção e reconstrução com placa e enxerto ósseo homólogo e 4,7% (01/21) com somente ressecção simples do osteossarcoma.

Para análise com o grau de necrose de Huvos, a variável “tipo de cirurgia” foi dividida em 02 categorias, uma com 63,8% (37/58) dos casos com cirurgias radicais e a outra com 36,2% (21/58) dos casos com cirurgia de preservação do membro acometido.

Nos laudos histopatológicos; a maioria com 96,5% (56/58) dos casos apresentaram como peças cirúrgicas com as margens livres de neoplasia e somente 3,5% (02/58) dos casos com margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia.

Sobre o tamanho do tumor ressecado foram encontrados 58 casos com registros histopatológicos. O menor tamanho registrado foi de 05 cm e o de maior

tamanho foi de 30 cm, em seus maiores eixos. A mediana do tamanho do tumor foi de 13 cm e a média foi de 14,7 cm, com desvio padrão de 6,2.

Para análise com o grau de necrose de Huvos, a variável “tamanho do tumor” foi dividida em 02 categorias, uma com 60% (35/58) dos casos com descrição do tumor com maior que 12 cm em seu maior eixo e a outra com 40% (23/58) dos casos com descrição com menor ou igual que 12 cm em seu maior eixo.

Na tabela 4, realizou-se o cruzamento estatístico dos 30 casos com a variável “grau de Huvos” com suas respectivas variáveis cirúrgicas: tipo de cirurgia, margens cirúrgicas e tamanho do tumor ressecado. Os resultados desse cruzamento dos 30 casos apontam para uma diferença com predomínio de: 50,0% (15/30), para a cirurgia conservadora do membro; 70,0% (21/30) para as margens cirúrgicas livre de neoplasia e 46,7% (14/30) para tumores \leq 12 cm em seu maior eixo. Porém quando comparados quanto aos graus de necrose Huvos I e II, como também III e IV não tiveram associação estatística ($p < 0,05$).

Tabela 4 – Frequência absoluta e relativa das variáveis cirúrgicas dos pacientes com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). São Luís – MA, março de 2000 a março 2011.

VARIÁVEIS	GRAU DE NECROSE TUMORAL DE HUVOS				TOTAL	p
	Huvos I e II		Huvos III e IV			
	n	%	n	%		
Tipo de cirurgia:						
Conservadora	15	50,0	05	16,6	20	0,57
Radical	08	26,7	02	6,7	10	
Margem cirúrgica:						
Margens livres	21	70,0	07	23,3	28	0,58
Comprometidas	02	06,7	00	00,0	02	
Tamanho do tumor:						
\leq 12 cm	14	46,7	04	13,3	18	0,59
$>$ 12 cm	09	30,0	03	10,0	12	
TOTAL	23	76,7	07	23,3	30	

6 DISCUSSÃO

Embora este estudo sobre o osteossarcoma seja somente o segundo descrito pela literatura local, destacamos antecipadamente que o número de casos de osteossarcoma vem aumentando no Estado do Maranhão. Pois, inicialmente MELLO (2006) relatou em seu trabalho uma amostra de 26 casos entre os anos de 1996 a 2006 e o nosso estudo apresentou uma amostra de 83 casos no período de 2000 a 2011, uma amostra três vezes maior em relação à anterior citada.

Acreditamos que este aumento do número de casos novos diagnosticados de osteossarcoma seja devido pela melhoria da infraestrutura dos serviços dos hospitais, com melhores exames de imagem nos últimos 11 anos.

Por este motivo, e por ser considerada uma doença de alta mortalidade e de baixa frequência pela literatura (AGARWAL et al., 2007; BIELACK et al., 2008; PAKOS et al., 2009), consideramos que a nossa amostra com 83 casos de osteossarcomas, com uma taxa de frequência média de 6,9 casos novos diagnosticados por ano neste estudo, possui dados bastante expressivos para um estudo local.

No tratamento do osteossarcoma, o grau de necrose de Huvos é o grau de necrose tumoral referente à resposta ao tratamento quimioterápico pré-operatório. É considerado pela literatura (FERRARI et al., 2001; BACCI et al., 2002; PAKOS et al., 2009) como um importante fator prognóstico nas sobrevidas dos pacientes com osteossarcoma. O grau de Huvos é medido em porcentagem na análise histopatológica da peça cirúrgica do paciente. É uma forma objetiva e matemática de avaliar se o tratamento quimioterápico foi eficaz.

No trabalho original, Huvos et al (1977) dividiram a classificação em 04 graus. Atualmente, para uma maior praticidade e facilidade nos cálculos estatísticos, diversos estudos, inclusive o nosso, dividem os 04 tipos clássicos de Huvos em somente duas categorias. Uma categoria considerada como má resposta quimioterápica com índice menor ou igual a 90% de necrose tumoral (grau I e II de

Huvos) e outra de boa resposta com maior que 90% de necrose tumoral (grau III e IV de Huvos).

Neste estudo, sobre o grau de resposta à quimioterapia de necrose de Huvos, que é obtido após análise da peça cirúrgica, encontrou-se somente 30 casos classificados dos 83 casos levantados. Sendo 27% (08/30) dos casos com registros de grau I, 50% (15/30) dos casos como grau II, 23% (07/30) dos casos de grau III e nenhum caso classificado como grau IV. Para nossa análise estatística, dividimos em duas categorias, uma com boa resposta a quimioterapia (grau III e IV) com somente 23,3% (07/30) dos casos e outra com má resposta a quimioterapia (grau I e II) com 76,7% (23/30) dos casos.

Dos 53 casos restantes que não foram classificados pelo grau de necrose de Huvos, 20 casos foram por que evoluíram para óbito durante quimioterapia pré-operatória, 05 casos ainda se encontravam em tratamento quimioterápico pré-operatória e os outros 28 casos fizeram o tratamento cirúrgico direto sem um tratamento quimioterápico pré-operatório, não sendo possível a análise e classificação pela graduação anatomopatológica de Huvos.

Das neoplasias ósseas primárias malignas o osteossarcoma é um dos tumores mais frequentes, porém é considerado como uma patologia rara com uma incidência de 2-3 casos por ano (BIELACK et al., 2008). Consideramos então o tamanho da nossa amostra importante, pois foi constituída por 83 casos, selecionados em um período de 11 anos. A frequência média durante esse período foi de 6,9 casos novos por ano, mais que o dobro da incidência citado pela literatura (MARINA et al., 2004; TAN et al., 2006; MELLO, 2006). Sendo que o ano de 2010 possuiu o maior número de casos diagnosticados, com um total de 15 casos novos/ano.

Na maioria das séries descritas sobre o osteossarcoma, os pacientes do gênero masculino são os mais frequentemente afetados (FERRÍS et al., 2005). Neste estudo, o gênero masculino também foi o mais frequente com 67% (56/83) dos casos, com taxa de proporção do sexo feminino para sexo masculino aproximadamente de 1:2. Na análise estatística entre a variável “gênero” do paciente com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,62$; o que demonstra que não foi

estatisticamente significativa, ou seja, o fato do paciente ser do gênero masculino ou feminino não teve relação estatística com a resposta com o tratamento quimioterápico.

Sobre a faixa etária dos pacientes com osteossarcoma, costuma-se dividir a amostra populacional em 02 categorias, uma até os 20 anos de idade e outra acima dos 20 anos. Neste estudo, a idade média dos pacientes foi de 16,7 anos e a mediana foi de 16 anos de idade com desvio padrão de 6,7. Esses dados apesar da idade dos pacientes ter variado dos 06 aos 38 anos de idade, demonstram que a amostra deste estudo em relação à faixa etária é homogênea, pois os valores da mediana e da média são aproximados. Na análise estatística a variável “faixa etária” do paciente com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,32$; o que demonstra que não foi estatisticamente significativa, isto é, que a resposta com o tratamento quimioterápico independe da faixa etária do paciente.

Nos registros hospitalares sobre a procedência (cidade de origem) dos pacientes com osteossarcoma, a maioria dos pacientes com 63,8% (53/83) dos casos era procedentes do interior do Maranhão e 36,2% (30/83) casos registraram como procedência, São Luís, a capital do Estado do Maranhão.

Na análise estatística entre a variável “procedência” com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,66$; o que demonstra que não foi estatisticamente significativa, ou seja, o fato do paciente ser procedente do interior ou da capital não teve relação estatística com a resposta com o tratamento quimioterápico.

O osteossarcoma pode acometer qualquer osso do esqueleto axial ou apendicular do corpo humano, e que preferencialmente acomete as metáfises dos ossos longos, com três principais sítios: fêmur distal, tíbia e úmero proximais (PETRILLI et al., 2006; BISPO JUNIOR, 2009). Pela literatura (DAHLIN et al., 1996; DORFMAN et al., 1998), aproximadamente metade dos casos está localizada na região do joelho. Neste estudo, a localização anatômica mais frequente foi nos membros inferiores, como ilustra a figura 6, predominando também a região próxima ao joelho com 79,4% (66/83) dos casos, distribuídos em 57,8% (48/83) dos casos no fêmur distal; 20,4% (17/83) dos casos em tíbia proximal e 1,2% (01/83) dos casos da fíbula proximal. O osso mais acometido foi o fêmur com 67,4% (56/83) dos casos.

Na análise estatística, a variável “localização anatômica” do paciente com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,67$; o que demonstra que não foi estatisticamente significativa, ou seja, que a resposta com o tratamento quimioterápico independe de o osteossarcoma acometer o membro superior ou o membro inferior do paciente.



Figura 6 - A- Apresentação clínica com aumento de volume no joelho esquerdo, B – Ressonância Nuclear Magnética exibindo o osteossarcoma.

Historicamente, nos anos de 1970 a cirurgia radical (amputação e/ou desarticulação) do membro acometido pelo osteossarcoma era o tratamento cirúrgico de escolha para esta patologia. Naquela época, mesmo nos melhores centros de tratamento, apesar da cirurgia radical, cerca de 80% dos pacientes evoluíam com metástases pulmonares e posterior óbito em aproximadamente 02 anos (DAHLIN et al., 1977; FRIEDMAN et al., 1972). Apesar de todos os esforços de uma equipe multiprofissional qualificada em tratar tumores ósseos, nem sempre se consegue evitar uma amputação do membro acometido do paciente.

Com os avanços da quimioterapia e melhora das técnicas e dos instrumentos cirúrgicos de reconstrução (endopróteses), passou-se a indicar cirurgias preservadoras dos membros com osteossarcoma, mas ainda se realizam cirurgias radicais, como amputação em aproximadamente 30% dos casos (PETRILLI, 2006). Acredita-se que tal fato seja devido à falta de um diagnóstico precoce e por consequente, um grande volume tumoral quando o paciente procura o auxílio médico, impossibilitando uma cirurgia de preservação do membro.

Neste estudo, o tipo de tratamento cirúrgico predominante ainda foi a forma radical com a amputação com 63,8% (37/58) dos casos, dados que são contrários a tendência da literatura com cirurgias de reconstruções do membro acometido (PETRILLI et al., 2006, BIELACK et al., 2008). Neste estudo, a primeira cirurgia preservadora de membro para o tratamento dos pacientes com osteossarcoma foi constatada somente no ano de 2007. Em nosso levantamento, as cirurgias preservadoras do membro representaram 36% (21/58) dos casos, distribuídos com 19 casos com reconstruções com endopróteses, 01 caso com reconstrução com placa e enxerto ósseo homólogo e 01 caso somente de ressecção simples do osteossarcoma. Na análise estatística a variável “tipo de tratamento cirúrgico” que o paciente foi submetido com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,57$; o que demonstra que não foi estatisticamente significativa, ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico não influenciou na decisão do tipo de tratamento cirúrgico adotado.

É importante ressaltar que a realização da técnica de cirurgia preservadora do membro é aconselhada somente quando a cirurgia possa garantir uma sobrevida com qualidade igual ou melhor do que uma amputação. E que a escolha do tipo de cirurgia depende não somente de uma equipe qualificada e especializada, mas também de vários fatores como idade do paciente e diagnóstico precoce do tumor, pois quanto mais rápido o diagnóstico, mais rápido o início da quimioterapia, sendo assim mais eficaz o controle local e sistêmico da doença, e conseqüentemente menor o volume tumoral contaminando as partes moles adjacentes e, principalmente, deixando o feixe neurovascular íntegro, possibilitando uma ressecção do tumor com margens cirúrgicas livre de neoplasia.

Em nosso levantamento, a margem cirúrgica livre de neoplasia na análise da peça cirúrgica ressecada foi a grande maioria com 96,5% (56/58) dos casos. Mesmo assim, na análise estatística a variável “margem cirúrgica” com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,58$; o que demonstra que não foi significativa, ou seja, que a resposta com o tratamento quimioterápico não influenciou estatisticamente a margem cirúrgica obtida nas peças ressecadas, como ilustra a figura 7.

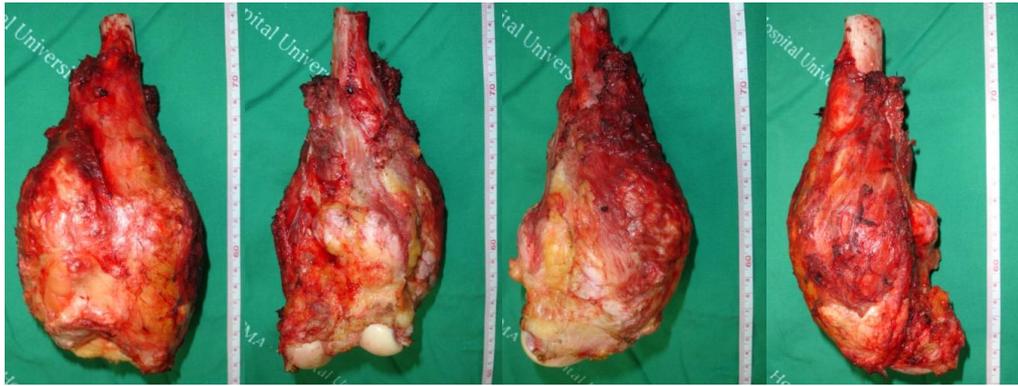


Figura 7 - Apresentação macroscópica da peça cirúrgica de um osteossarcoma do fêmur distal.

Sobre o tipo histológico, ilustrado na figura 8, a nossa série de 83 pacientes com osteossarcoma foi concordante com a frequência dos tipos histológicos citados pela maioria dos autores (RECH et al., 2004; MELLO, 2006; PAKOS et al., 2009), pois o tipo osteoblástico foi o de maior frequência com 69% (57/83) dos casos, como também concordante com tipo o de menor frequência com o tipo raro de pequenas células com 2% (02/83) dos casos.

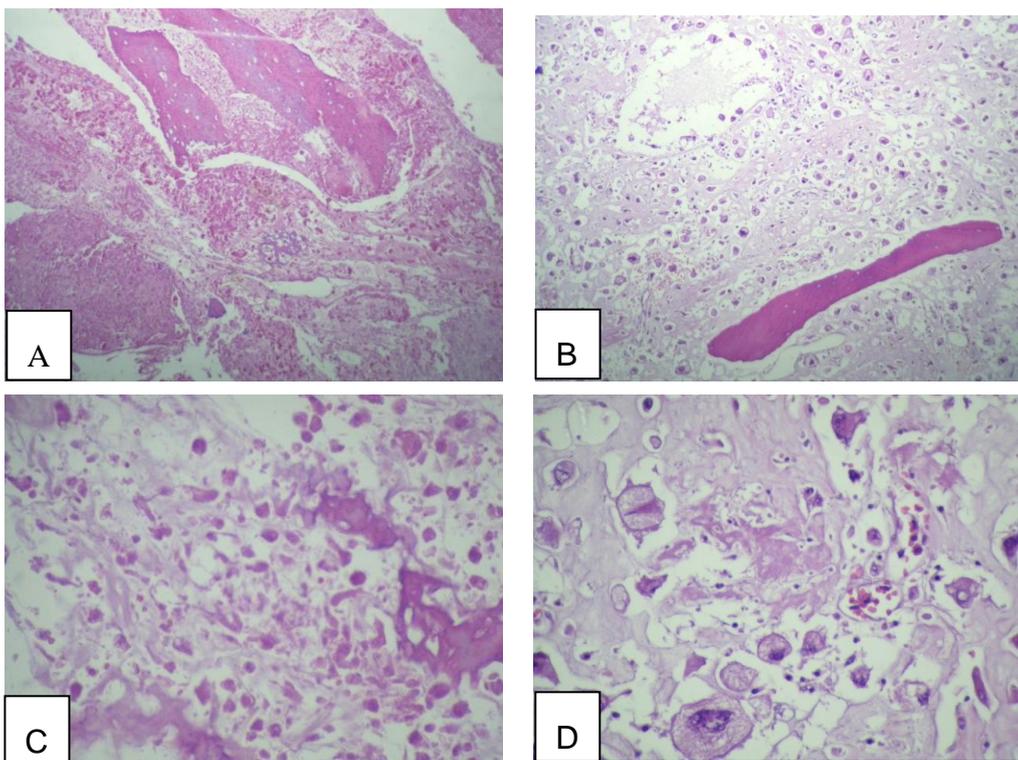


Figura 8 – A: Necrose tumoral (10x); B: Área tumoral com estroma condroblástico (20x); C: Osteóide tumoral com necrose (40x); D: Osteóide tumoral em meio a osteoblastos com intensa atipia e angiogênese (40x).

Segundo VARAN et al (2007), a relação entre o tipo histológico do osteossarcoma como fator prognóstico ainda não está clara. Já para FERRARI et al (2001), os tipos histológicos telangectásicos e os fibroblásticos teriam um melhor prognóstico pois tem boa resposta à quimioterapia em relação ao osteoblástico e condroblástico. Nesse estudo, na análise estatística entra a variável “tipo histológico” com a variável “grau de Huvos”, obteve-se um $p= 0,56$; o que demonstra que não foi estatisticamente significativa, ou seja, que o tipo histológico não influenciou na resposta do grau de Huvos.

O tamanho ou o volume tumoral do osteossarcoma é uma variável estudada frequentemente pela maioria das séries. Sabe-se que os pacientes portadores de osteossarcoma com tamanhos maiores do que 12 cm a 15 cm em seus maiores eixos têm uma porcentagem de sobrevida menor do que aqueles pacientes com osteossarcoma com menos do que 12 cm (PETRILLI, 1988; MATOS et al., 2002).

Nesse estudo, o tamanho do tumor variou de 05 cm a importantes 30 cm nos seus maiores eixos, a média foi de 14,7cm e a mediana de 13 cm com desvio padrão de 6,2; o que demonstra que a amostra deste estudo foi homogênea também sobre o tamanho do tumor, predominando o grupo com mais que 12 cm em seu maior eixo com 60% (35/58) dos casos. Na análise estatística a variável “tamanho do tumor” com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p= 0,59$; o que demonstra que não foi estatisticamente significativa, ou seja, que a resposta com o tratamento quimioterápico não está relacionado com o tamanho do tumor.

Uma boa resposta ao tratamento quimioterápico está associada a baixas taxas de recidiva da doença, seja local ou à distância, como as metástases, principalmente as pulmonares (ABADI, 2005; AGARWAL et al., 2007). O pulmão é o órgão mais acometido pelas metástases de osteossarcoma e a presença da metástase pulmonar está relacionada diretamente com a sobrevida dos pacientes com osteossarcoma. Nesse estudo, a presença de metástase pulmonar foi predominante com 60% (39/65) dos casos e na análise estatística a variável “metástase pulmonar” com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p= 0,025$; o que demonstra que foi estatisticamente significativa, ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico influenciou diretamente na presença da metástase pulmonar, afetando conseqüentemente a sobrevida dos pacientes.

Centros de estudos Europeu como BIELACK, et al. (2002) e Norte Americano como MEYERS, et al. (2005) mostram resultados entre 50 a 75 % de taxa de sobrevida em 05 anos, este dado não foi constatado em países em desenvolvimento. Este estudo vem confirmar que o osteossarcoma realmente é uma neoplasia maligna de alta taxa de óbito, pois 61% (39/64) dos casos evoluíram para óbito em seus respectivos prontuários durante os 11 anos levantados, ou seja, somente 39% (25/64) dos pacientes encontravam-se vivos até o presente estudo. Na análise estatística, a variável “evolução para óbito” com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p = 0,015$; o que demonstra que foi estatisticamente significativa, ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico influenciou diretamente no número de óbitos encontrados.

Apesar deste estudo não ter como objetivo determinar a causa de óbito dos casos de osteossarcoma, acreditamos que esta alta taxa de evolução para óbito de 61%(39/64) em 11 anos esteja relacionada com as complicações das metástases pulmonares e pelas complicações do tratamento com quimioterápicos que são imunossupressores, ficando os pacientes mais suscetíveis a evoluírem com infecções generalizadas.

Para se tentar diminuir o número de óbitos dos pacientes com osteossarcoma, acredita-se que seja fundamental ter um diagnóstico precoce sobre esta doença, pois só assim teremos tumores de menor volume, com menor probabilidade de disseminação com as metástases pulmonares, o que influencia diretamente com a mortalidade desses pacientes.

Infelizmente, o diagnóstico precoce ainda não é uma realidade do ambulatório de oncologia ortopédica em São Luís do Maranhão. Frequentemente os pacientes com osteossarcoma chegam com grande volume tumoral no membro acometido. Em alguns casos, o diagnóstico é tão tardio que o volume tumoral chega a se exteriorizar, ocasionando quadros de hemorragia por fístulas tumorais (Figura 9), dificultando o controle clínico e cirúrgico da doença, piorando a sobrevida do paciente.

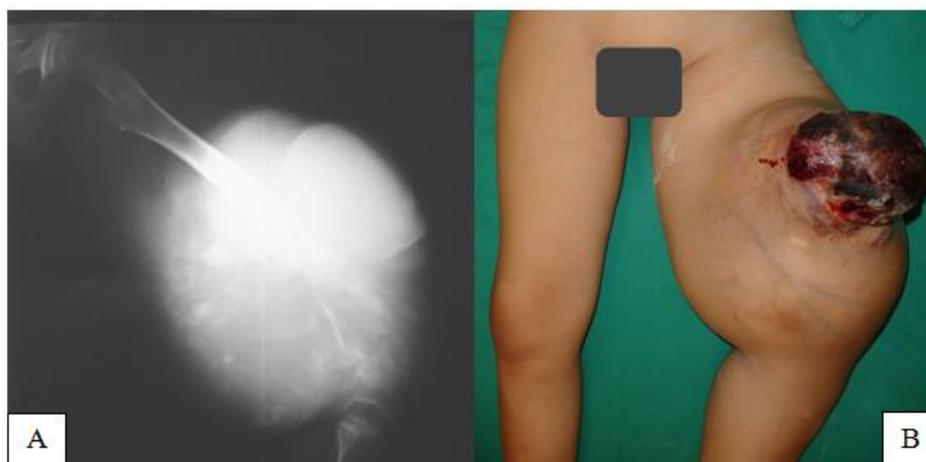


Figura 9 - A: radiografia da coxa em perfil; B: Apresentação clínica de um osteossarcoma fistulizado na coxa esquerda.

A partir do ano de 2005, em relação às informações sobre a procura do auxílio médico e a época do início dos sintomas que os pacientes apresentaram, possuímos dados completos apenas de 16 pacientes dos 83 casos com osteossarcoma. A procura do auxílio médico desses 16 pacientes em relação ao início dos sintomas variou dos 03 meses a 09 meses de demora até o diagnóstico. Teve uma média aproximada de um tempo de 06 meses de demora até o atendimento médico hospitalar especializado, considerado um diagnóstico tardio pela literatura, pois MARINA et al. (2004); PETRILLI et al. (2006) e BISPO JÚNIOR E CAMARGO, (2011) relatam um tempo aproximado de 3 a 4 meses de demora. Já o tempo de vida desses 16 pacientes após o diagnóstico de osteossarcoma variou de 01 mês a 59 meses, tendo como tempo médio de vida somente de 17,8 meses após o diagnóstico.

7 CONCLUSÕES

A análise das características demográficas, clínicas e cirúrgicas e do grau de Huvos dos osteossarcomas tratados em 11 anos em São Luís-MA mostra que o perfil epidemiológico do paciente compõe:

- Gênero masculino em 67,0% (56/83) dos casos;
- Idade até 20 anos; com 82,0% (68/83);
- Procedência do interior do Estado do Maranhão em 63,8% (53/83);
- Localizado no fêmur distal 57,8% (48/83);
- Portador do tipo osteossarcoma osteoblástico em 69,0% (57/83);
- Tamanho maior que 12 cm em seu maior eixo em 60,0% (35/58)
- Tratamento cirúrgico, predominante, compreende as cirurgias radicais com amputação do membro acometido com 63,8% (37/58).

A frequência média de casos novos de osteossarcoma durante o período estudado foi de 6,9 casos novos por ano, sendo que 61,0% (39/64) dos casos evoluíram para óbito no período de março de 2000 a março de 2011.

Das variáveis demográficas, clínicas e cirúrgicas que tiveram relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o grau de Huvos foram a presença de metástase pulmonar ($p = 0,025$) e a evolução para óbito ($p = 0,015$).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabemos que este estudo é limitado em diversos aspectos, principalmente por se tratar de um trabalho retrospectivo baseado em informações de exames e laudos contidos nos prontuários em uma amostra de conveniência e não em um trabalho de informações de pacientes em seguimentos ou um trabalho a nível experimental.

Durante o período de levantamento dos dados constatamos alguns vícios de padronização, pois como era esperado os laudos histopatológicos foram laudados por diferentes patologistas assim também como os pacientes foram submetidos a tratamentos cirúrgicos por diferentes equipes cirúrgicas.

Também foram percebidas perdas de algumas informações importantes não registradas ou registradas de forma inadequada nos prontuários físicos, porém constatou-se que em meados do ano de 2005 as informações dos pacientes com seus respectivos exames ficaram mais acessíveis, pois já se encontravam dados nos prontuários digitais eletrônicos.

Mesmo tendo consciência dessas limitações espera-se que este trabalho, sobre o osteossarcoma em pacientes no Estado do Maranhão, favoreça a fundamentação de outros trabalhos científicos locais a respeito dessa patologia agressiva e de alta taxa de óbito, que apesar de ser considerada rara pela literatura, acomete várias crianças e adolescentes no Estado do Maranhão.

9 REFERÊNCIAS

ABADI, M.D. Análise imunohistoquímica do osteossarcoma em pacientes com e sem metástases e sua correlação prognóstica. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 128p.

ACS - American Cancer Society. Detailed Guide: Osteosarcoma. What Are The Key Statistics About Osteosarcoma? on line. Revisado em 19/08/2010. Disponível em: <http://www.cancer.org/Cancer/Osteosarcoma/DetailedGuide/osteosarcoma-key-statistics>. Acesso em 09 março 2011.

AGARWAL, M.; ANCHAN, C.; SHAH, M.; PURI, A.; PAI, S. Limb salvage surgery for osteossarcoma. **Clinical Orthopaedics and related research**, number 459, pp 82-91, 2007.

BACCI, G.; et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non-metastatic telangiectasic osteosarcoma of the extremities. Results in 28 patients. **Eur J Cancer** 30A: 620-626, 1994.

BACCI, G.; et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. **Cancer** 79:245-254, 1997.

BACCI, G.; et al. High grade osteosarcoma of the extremity: Differences between localized and metastatic tumors at presentation. **J Pediatr Hematol Oncol** 24:27-30, 2002.

BASTOS, T.M.M.; SERAFINI, O.A.; BARROS, C.H.E.; VELASCO, P.A. Osteossarcoma: tratamento e fatores prognósticos. **Rev Bras Ortop** - Vol 34, nº1- Janeiro, 1999.

BIELACK, S.; KEMPF-BIELACK, B.; DELLING, G.; EXNER, G.U.; FLEGE, S.; HELMKE, K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. **J Clin Oncol** 20: 776-90, 2002.

BIELACK, S.; CARRLE, D.; JOST, L. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology** 19 (Supplement 2): ii94–ii96, 2008.

BIELING, P.; REHAN, N.; WINKLER, P. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. **J Clin Oncol** 14: 848-858, 1996.

BISPO JÚNIOR, R.Z. Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma primário: grau I *versus* II de Huvos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2009.

BISPO JÚNIOR, R.Z.; CAMARGO, O.P. Existe diferença no prognóstico de pacientes com osteossarcoma primário com uma pobre resposta à quimioterapia neoadjuvante entre os graus I e II de Huvos? **Rev Bras Ortop** 46(4):420-23, 2011.

CARTER, S.R.; GRIMER, R.J.; SNEATH, R.S. A review of 13-year experience of osteosarcoma. **Clin Orthop** 270: 45-51, 1991.

CASSONE, A.E.; PICCI P.; CAMPANACCI, M. Recidiva local em osteossarcoma. **Rev Bras Ortop**. (32): 882 – 886, 1997.

CASTRO, H.C.; RIBEIRO, K.C.; BRUNIERA, P. Osteossarcoma: experiência do Serviço de Oncologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Rev Bras Ortop** 43(4): 108 – 115, 2008.

CASTRO-GAMERO, A.M.; BRASSESCO, M. S.; NEDER, L.; TONE, L.G. Desequilíbrios cromossômicos em osteossarcoma detectados através de hibridação genômica comparativa (CGH). In: **54º Congresso Brasileiro de Genética**, 2008, Salvador. Resumos do 54º Congresso Brasileiro de Genética, 2008. v. 1. p. 234-234.

COSTA, C.M.L.; MENDES, W.L. Tumores ósseos na Infância. In: LOPES, A.; IYAYASU, H.; ALMEIDA, E. S.; CASTRO, R. M. **Oncologia para a Graduação**. 1. Ed. São Paulo: Tecmed, 2005. p.515-520.

DAHLIN, D.C.; UNNI, K.K. Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. **Am J Surg Pathol** Mar: 1(1): 61-72, 1977.

DAHLIN, D.C.; UNNI, K.K. Bone tumor: General aspects and data on 11,087 cases. 5th ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. Chapter 11, p.143-178: Osteosarcoma.

DORFMAN, H.D.; CZERNIAKB, P. Bone Tumors. 1thed. Sy Louis: Mosby; 1998. Chapter 5, p.128-247:Osteosarcoma.

FERRARI, S.; et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. **Ann of Oncol** 12: 1145-1150. 2001.

FERRÍS, I.; et al. Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos. **An Pediatr** (Barc) Dec; 63(6):537-47, 2005.

FLETCHER, C.D.M.; UNNI, K.K.; MERTENS, F. World Health Organization classification of tumors. **Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone**. Lyon: IARC Press, 2002:341–367.

FRIEDMAN, M.A.; CARTER, S.K. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. **J Surg Oncol** 4 (5):482-510, 1972.

FUCHS, B.; PRITCHARD, D.J. Etiology of Osteosarcoma. **Clin Orthop**. 397: 40–52, 2002.

GARCIA FILHO, R.J. **Diagnóstico e tratamento de tumores ósseos** / Reynaldo Jesus-Garcia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

HARRIS, M.B.; et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. **J. CLin Oncol** 16(11):3641-8,1998.

HAUBEN, E.I.; WEEDEN, S.; PRINGLE, J.; VAN MARCK, E.A.; HOGENDOORN, P.C. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. **Eur J Cancer** 38(9):1218-1225, 2002.

HAYDEN, J.B.; HOANG, B.H. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. **Orthop Clin North Am** Jan;37(1):1-7, 2006.

HUVOS, A.G.; ROSEN, G.; MARCOVE, R.C. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. **Arch Pathol Lab Med** 101 (1): 14-8, 1977.

JESUS-GARCIA FILHO, R.; et al. Tratamento ortopédico do osteossarcoma: Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma. **Rev. Bras. Ortop** 31(11):871-878, 1996.

JESUS-GARCIA FILHO, R. Osteossarcoma. In: FORONES, N.M.; JESUS-GARCIA FILHO, R.; TADOKORO, H.; FREIRE, C. A. R. N. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/EPM**. 2. Ed. São Paulo: Manole, 2005. P.237-240.

LINK, M.P., GEBHARDT, M.C.; EILBER, F. Osteosarcoma. In: Pizzo, PA; Poplack, D.G. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 4th Edition, 2002. p.889-920.

MALAWER, M.M., LINK, M.P. & DONALDSON, S.S.: "Sarcomas of bone", in Devita Jr., V.T., Hellmen, S. & Rosemberg, S.: **Cancer: principles & practice of oncology**, 5th ed., Philadelphia, Lippincott, 1997. p. 1789-1852.

MATOS, A.M.; PIMENTEL, N.; LEITE, A.A. Significado prognóstico do tamanho tumoral no osteossarcoma infantil. **Acta ortop bras**. São Paulo, v.10(3) - jul/set, 2002.

MARINA, N.; GEBHARDT, M.; TEOT, L.; GORLICK, R. Biology and Therapeutic Advances for Pediatric Osteosarcoma. **The Oncologist** 2004,9:422-441.

MARWIN, M.R. Amputation for osteosarcoma. **Cancer Bull** 42: 337-343,1990.

MELLO, F.A.A. Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de osteossarcoma em menores de 20 anos em um centro de assistência de alta complexidade em oncologia (CACON) Maranhão. [dissertação]. São Luís: Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil, Universidade Federal do Maranhão; 2006. 74p.

MEYERS, P.; et al. Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. **J Clin Oncol** 23:2004-2011, 2005.

PAKOS, E.E.; et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. **Eur J Cancer**. 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.03.005.

PRÓSPERO, J.D. Neoplasias produtoras de tecido ósseo. In: Prospero JD, editor. **Tumores ósseos**. São Paulo: Roca; 2001. p. 17 – 40.

PETRILLI, A.S., Quimioterapia Intra-Arterial e Fatores Prognósticos Universidade Federal de São Paulo, 1988.

PETRILLI, A.S.; SILVA, N.S. Diagnóstico e Terapêutica do Câncer Infantil. In: PRADO, F.C.; RAMOS, J.; VALLE, J.R. **Atualização Terapêutica Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento**. 20. Ed. São Paulo: Ed. Artes Médicas, 2001. p 1217-1218.

PETRILLI, A.S.; et al. Osteosarcoma 2000: Preliminary Results of the Brazilian Cooperative Group. In: **Thirty-Ninth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology**, 2003, Chicago, IL. ASCO, 2003. v. 22. p. 801-801.

PETRILLI, A.S.; et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma treatment group studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. **J Clin Oncol** 24:1161-1167, 2006.

RIBEIRO, M.B.; et al. Estudo histopatológico do trajeto de biópsia de tumores musculoesqueléticos malignos. **Acta Ortop Bras** 17(5):279-81, 2009.

RECH, A.; et al. Características clínicas do osteossarcoma na infância e sua influência no prognóstico. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.80(1):65-70, 2004.

SCHAJOWICZ, F.; SISSONS, H.A.; SOBIN, L.H. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. **Cancer**. 1995;75(5):1208-14.

SILVA, D.B.; BARRETO, J.H.S.; PIANOVSKI, M.A.D. Diagnóstico Diferencial dos Tumores sólidos. In: Lopes, F.A.; Campos Junior, D. (org). **Tratado de Pediatria**. São Paulo: Manole, 2007.

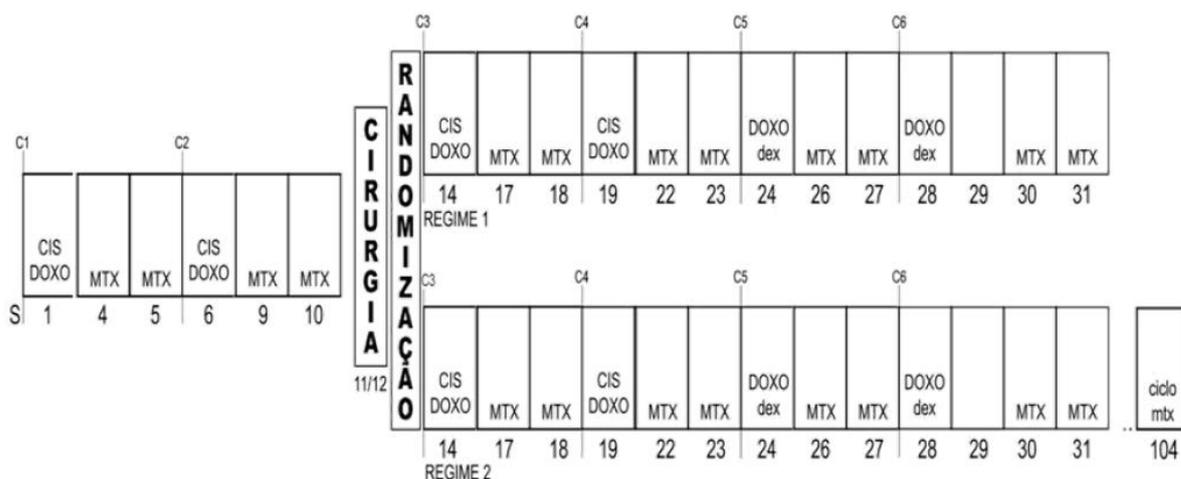
TAN, J.Z.; et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of osteosarcoma – a review of the St Vincent's Hospital experience. *International Seminars in Surgical Oncology* 2006, 3:38.

VARAN, A.; et al. Treatment results of pediatric osteosarcoma: twenty-year experience. **J Pediatr Orthop** March;27(2):241-6, 2007.

10 Anexos

Anexo I - Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma – GBTO 2000 (PETRILLI, et al. 2006).

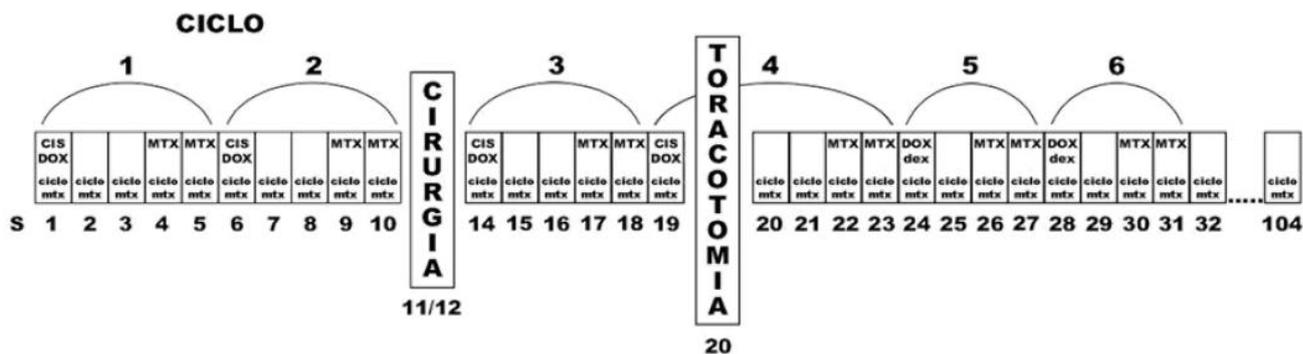
Protocolo Osteossarcoma – Não Metastático



CIS= Cisplatina IV 60mg/m²/dia (D1-D2)
DOX= Doxorubicina IV 37,5mg/m²/dia (D1-D2)
MTX= Metotrexato IV 12g/m²/dia (D1)
dex= Dexrazoxane IV 375mg/m²/dia (D1-D2)

ciclo= Ciclofosfamida VO 25mg/m²/dia (Todos os dias)
mtx= Metotrexato VO 1,5mg/m²/2x dia (segunda/quinta)

Protocolo Osteossarcoma – Metastático



CIS= Cisplatina IV 60mg/m²/dia (D1-D2)
DOX= Doxorubicina IV 37,5mg/m²/dia (D1-D2)
MTX= Metotrexato IV 12g/m²/dia (D1)

ciclo= Ciclofosfamida VO 25mg/m²/dia (Todos os dias)
mtx= Metotrexato VO 1,5mg/m²/2x dia (segunda/quinta)
dex= Dexrazoxane IV 375mg/m²/dia (D1-D2)

ANEXOII: PARECER CONSUBSTANCIADO (FRENTE)

	 UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DIRETORIA ADJUNTA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL	Nº. do Parecer: 244/10 Registro do CEP: 037/10	
PROJETO DE PESQUISA	Nº do Protocolo: 001217/2010-10 Data de Entrada no CEP: 10.03.10 Data da Assembléia: 07.07.10 Parecer: APROVADO	

I - Identificação:

Título do projeto: Análise retrospectiva em pacientes com osteossarcoma.		
Identificação do Pesquisador Responsável: Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento		
Identificação da Equipe executora: Paulo Pereira Martins Filho, Maria do Desterro S. Brandão Nascimento, George Castro Figueira de Mello, Alexandre Alves Lourenço.		
Instituição onde será realizado:		
IMOAB- Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo e Hospital Universitário.		
Área temática: Grupo III	Multicêntrico: SIM	Data de recebimento: 28.05.10
Cooperação estrangeira: Não	Data de devolução: 07.07.10	

II - Objetivos:

Objetivo Geral: descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com osteossarcoma tratados no ano de 1999 a 2009.

Objetivos Específicos: - identificar a localização do esqueleto mais freqüente e o tipo histológico mais comum no osteossarcoma;

- relatar as formas iniciais de tratamento cirúrgico adotadas no osteossarcoma;
- identificar qual localização do esqueleto mais freqüente e o tipo histológico mais comum do osteossarcoma;
- descrever as taxas de prevalência, incidência e óbito dos pacientes com osteossarcoma durante o período que está sendo proposto o estudo;
- identificar possíveis relações existentes entre as variáveis independentes analisadas como: sexo, raça, faixa etária dos pacientes, tipo histológico, forma de tratamento cirúrgico, localização do tumor, margem cirúrgica oncológica, tamanho do tumor ressecado com a variável dependente grau de necrose de Huvos.

III- Sumário do projeto:

O Projeto tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com osteossarcoma tratados no ano de 1999 a 2009. Trata-se de um estudo retrospectivo e analítico e será desenvolvido nos serviços de ortopedia do IMOAB e HU. Serão excluídos aqueles com lesões em esqueleto axial e analisados todos os casos com diagnóstico de osteossarcoma, independentes da faixa etária.

PARECER CONSUBSTANCIADO (VERSO)

IV - Comentários do relator frente à resolução 196/96 e complementares:

No projeto são apresentados os elementos indispensáveis à sua realização como introdução, objetivos, revisão teórica, metodologia, orçamento, cronograma, instrumento para coleta dos dados, TCLE e referências.

V - Parecer Consubstanciado do CEP

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 16 de setembro de 2010


Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza

Coordenador do CEP-HUUFMA

Ethica homini habitat est

11 APÊNDICE I: FICHA PROTOCOLO

Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno
Infantil – Mestrado Acadêmico

ANÁLISE RETROSPECTIVA EM PACIENTES COM OSTEOSSARCOMA

1. IDENTIFICAÇÃO: _____

SEXO: () M () F

DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___ IDADE: _____ () < 20 () >20anos

NATURALIDADE: _____ () CAPITAL () INTERIOR

2. TIPO DE HISTOLÓGICO: _____

() Osteoblástico () Condrolástico () Fibroblástico () Peq. Células () Telangectásico

3. Localização:

Local do tumor: () Fêmur () Tíbia () Fíbula () Úmero () Rádio () Ulna

Outros: _____

4. TRATAMENTO SUBMETIDO:

Amputação () Cirurgia com preservação () Só quimioterapia(sem cirurgia) ()

5. RADIOGRAFIA SIMPLES () NÃO () SIM

Local do membro acometido: _____

Laudo: _____

Radiografia do tórax: () NÃO () SIM Laudo: _____

6. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA () NÃO () SIM

Do membro acometido: _____

Do Tórax: _____

Laudo: _____

7. CINTILOGRAFIA ÓSSEA () NÃO () SIM

Laudo: _____

8. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA () NÃO () SIM

Laudos: _____

9. ANÁLISE PATOLÓGICA

Tipo Histológico: _____

Margem: Livre () Comprometida ()

Tamanho do tumor ressecado _____

Grau Necrose de Huvos () I () II () III () IV

10. ÓBITO :

() sim () não

Quando: _____

12 PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO

12.1 Nome do Periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1,A2,B1,B2 OU B3) na área de Avaliação Medicina II

A Revista Brasileira de Epidemiologia com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (B3) na área de Avaliação Medicina II.

12.2 Normas editoriais/Normas para autores

Escopo e política

A **Revista Brasileira de Epidemiologia** tem por finalidade publicar Artigos Originais e inéditos, inclusive de revisão crítica sobre um tema específico, que contribuam para o conhecimento e desenvolvimento da Epidemiologia e ciências afins (máximo de 25 p., incluindo tabelas e gráficos). Publica também artigos para as seções: Debate destinada a discutir diferentes visões sobre um mesmo tema que poderá ser apresentado sob a forma de consenso/dissenso, artigo original seguido do comentário de outros autores, reprodução de mesas redondas e outras formas assemelhadas; Notas e Informações - notas prévias de trabalhos de investigação, bem como relatos breves de aspectos novos da epidemiologia além de notícias relativas a eventos da área, lançamentos de livros e outros (máximo de 5 p.); Cartas ao Editor - comentários de leitores sobre trabalhos publicados na Revista Brasileira de Epidemiologia (máximo de 3 p.).

Os manuscritos apresentados devem destinar-se exclusivamente à **Revista Brasileira de Epidemiologia**, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Para tanto, o(s) autor(es) deverá(ão) assinar declaração de acordo com modelo fornecido pela Revista. Os conceitos emitidos, em qualquer das seções da Revista, são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

Cada manuscrito é apreciado por no mínimo dois relatores, indicados por um dos Editores Associados, a quem caberá elaborar um relatório final conclusivo a ser submetido ao Editor Científico. Os manuscritos não aceitos ficam à disposição do(s) autor(es) por um ano.

Os manuscritos publicados são de responsabilidade da Revista, sendo vedadas tanto a reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, como a tradução para outro idioma sem a autorização do Conselho de Editores. Assim, todos os trabalhos, quando submetidos a publicação, deverão ser acompanhados de documento de

transferência de direitos autorais, contendo assinatura do(s) autor(es), conforme modelo fornecido pela Revista.

Apresentação do manuscrito

Os artigos são aceitos em português, espanhol ou inglês. Os artigos em português e espanhol podem ser acompanhados, além dos resumos (no idioma original do artigo e em inglês), e respectivo número do processo.

Ilustrações

As tabelas e figuras (gráficos e desenhos) deverão ser enviadas em páginas separadas; devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução de forma reduzida, quando necessário.

Palavras-chave

Os autores deverão apresentar no mínimo 3 e no máximo 10 palavras-chave que considerem como descritores do conteúdo de seus trabalhos, no idioma em que o artigo foi apresentado e em inglês para os artigos submetidos em português e espanhol, estando os mesmos sujeitos a alterações de acordo com o “Medical Subject Headings” da NML.

Abreviaturas

Deve ser utilizada a forma padronizada; quando citadas pela primeira vez, devem ser por extenso. Não devem ser utilizadas abreviaturas no título e no resumo.

Referências

Numeração consecutiva de acordo com a primeira menção no texto, utilizando algarismos arábicos em sobrescrito. A listagem final deve seguir a ordem numérica do texto, ignorando a ordem alfabética de autores. Não devem ser abreviados títulos de livros, editoras ou outros. Os títulos de periódicos seguirão as abreviaturas do Index Medicus/Medline. Devem constar os nomes dos 6 primeiros autores; quando ultrapassar este número utilize a expressão et al. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências, somente citadas no texto ou em nota de rodapé. Quando um artigo estiver em via de publicação, deverá ser indicado: título do periódico, ano e outros dados disponíveis, seguidos da expressão, entre parênteses “no prelo”. As publicações não convencionais, de difícil acesso, podem ser citadas desde que o(s) autor(es) do manuscrito indique(m) ao leitor onde localizá-las.

A exatidão das referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

Artigo de periodico

Szklo M. Estrogen replacement therapy and cognitive functioning in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol 1996; 144: 1048-57.

Livros e outras monografias

Lilienfeld DE, Stolley PD. Foundations of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1994.

Capítulo de livro

Laurenti R. Medida das doenças. In: Forattini OP. Ecologia, epidemiologia e sociedade. São Paulo: Artes Médicas; 1992. p. 369-98.

Tese e Dissertação

Bertolozzi MR. Pacientes com tuberculose pulmonar no Município de Taboão da Serra: perfil e representações sobre a assistência prestada nas unidades básicas de saúde [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1991.

Trabalho de congresso ou similar (publicado)

Mendes Gonçalves RB. Contribuição à discussão sobre as relações entre teoria, objeto e método em epidemiologia. In: Anais do 1º Congresso Brasileiro de Epidemiologia; 1990 set 2-6; Campinas (Br). Rio de Janeiro: ABRASCO; 1990. p. 347-61.

Relatório da OMS

World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence. 29th Report. Geneva; 1995. (WHO - Technical Report Series, 856).

Documentos eletrônicos

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics. [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Systems; 1993.

OBSERVAÇÃO

A Revista Brasileira de Epidemiologia adota as normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (estilo Vancouver), publicadas no New England Journal of Medicine 1997; 336: 309 e na Revista Panamericana de Salud Publica 1998; 3: 188-96, cuja cópia poderá ser solicitada à Secretaria da Revista.

Envio de manuscritos

Os manuscritos são submetidos online, através da plataforma Scielo: <http://submission.scielo.br/index.php/rbepid/editor/submission/11821>

As declarações devem ser endereçadas ao Editor Científico, no seguinte endereço:

Av. Dr. Arnaldo, 715 subsolo - sala S28

01246-904 São Paulo, SP - Brasil

fone/fax (011) 3085 5411

e-mail: revbepi@edu.usp.br

12.3 Artigo

ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, CIRÚRGICAS E DO GRAU DE HUVOS DOS OSTEOSSARCOMAS TRATADOS EM 11 ANOS EM SÃO LUIS-MA.

ANALYSIS OF CLINICAL AND SURGICAL FEATURES AND HUVOS GRADE OF OSTEOSARCOMAS TREATED IN 11 YEARS IN SÃO LUIS-MA.

Descritores: Osteossarcoma, grau de Huvos, Perfil epidemiológico.

Keywords: Osteosarcoma, Huvos grade, Epidemiological profile

TITULO: “Análise das características clínicas, cirúrgicas e do grau de Huvos dos osteossarcomas tratados em 11 anos em São Luis-MA”.

Autores:

PAULO PEREIRA FONTES MARTINS FILHO - paulomfilho@hotmail.com
Mestrando do Programa de Pós Graduação em Saúde Materno-Infantil, Médico Oncologista Ortopédico do Hospital Universitário Federal do Maranhão (HU-UFMA) e do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB)

MARIA DO DESTERRO SOARES BRANDÃO NASCIMENTO- cnsd.ma@gmail.com
Oncologista. Professora Auxiliar da UFMA: curso de Medicina, Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás - UFGO e Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina/UNIFESP

DANIELLE MAYA FONTES MARTINS - mayadanielle11@yahoo.com.br
Mestranda do Programa de Pós Graduação em Saúde Materno-Infantil, Médica Oncologista Clínica do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB)

JOSE CARLOS AMARAL SOUSA - j.carlosamaral@terra.com.br
Médico Ortopedista, Chefe da Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário Federal do Maranhão (HU-UFMA)

ALEXANDRE ALVES LOURENÇO - alex.patologia@hotmail.com
Médico Patologista do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB)

Instituição da realização do trabalho:

Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil
Coordenação/Coordination Maria Bethânia da Costa Chein
Secretaria /Secretary Helena Ribeiro
<http://www.ppgsmin.ufma.br>
ppgsmin@ufma.br
Telefax.55 98 33019600 or 32320286

Autor correspondente: Paulo Pereira Fontes Martins Filho, rua Cumã, 12, edifício Sirius, AP 402, Jardim Renascença, CEP 65075-700, paulomfilho@hotmail.com

Observações:

Não houve empresa patrocinadora.

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

Resumo

Introdução: O grau de necrose tumoral de Huvos é considerado pela literatura um dos fatores prognósticos mais importantes à sobrevida dos pacientes com osteossarcoma. **Objetivo:** Analisar a associação entre o grau de necrose de Huvos com as variáveis clínicas e cirúrgicas, descrevendo o perfil epidemiológico dos pacientes com osteossarcoma com suas taxas de frequência de casos novos e de evolução para óbito. **Metodologia:** Foram coletados dados obtidos dos prontuários de 83 casos de osteossarcomas tratados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA e no Instituto Maranhense de Oncologia – IMOAB entre março de 2000 a março de 2011. Os critérios de inclusão foram os casos de pacientes com osteossarcoma de alto grau localizado no esqueleto apendicular independente da faixa etária, não foram incluídos casos incompletos e casos com lesões múltiplas e ou no esqueleto axial. A análise estatística foi baseada no teste exato de Fisher com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 83 pacientes estudados, 67% são do sexo masculino, 82% encontram-se na 2ª década de vida; 63,8% são de procedência do interior do Maranhão; 79,4% acometem a região do joelho, 69% foram do tipo histológico osteoblástico e 60% possuem mais que 12 cm em seu maior eixo. O tratamento cirúrgico mais adotado foi a amputação com 63,8%. Sobre a margem cirúrgica; 96,5% tinham margens livre de neoplasia. Sobre o grau de necrose de Huvos: 27% apresentaram grau I, 50% como grau II, 23% como grau III e nenhum grau IV. A frequência média de casos novos durante o período estudado foi de 6,9 casos novos por ano e 61% dos pacientes evoluíram para óbito. **Conclusão:** O osteossarcoma apresentou-se como uma neoplasia de alta taxa de óbito e com uma alta frequência local. O sistema de grau de necrose Huvos está relacionado estatisticamente com a presença das metástases pulmonar ($p = 0,025$) e com a evolução para óbito ($p = 0,015$) dos pacientes com osteossarcoma.

Palavras-chave: Osteossarcoma, Grau de Huvos, Perfil epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: The Huvos grading system is considered one of the most important prognostic factors for survival in patients with osteosarcoma **Objective:** Analyze the Huvos grading system with the clinical and surgical variables, describing the epidemiological profile of patients with osteosarcoma, with rates of frequency and death. **Methods:** Through of data obtained from medical records were studied 83 cases of osteosarcoma treated at University Hospital of Federal University of Maranhão - HUUFMA and Oncology Institute of Maranhão - IMOAB from march 2000 to march 2011. Inclusion criteria were cases of patients any of age with localized high grade osteosarcoma in the appendicular skeleton, were not included incompletes cases and cases with multiple lesions and or the axial skeleton. The statistical analysis was based on Fisher's exact test with a significance level of $p < 0.05$ between the independent variables and the dependent variable "Huvos grade". **Results:** the sample was 83 cases of high grade osteosarcoma, 67% was male, 82% was in lesser than or equal to 20 years, 63.8% from interior areas of Maranhão, 79.4% of cases involve the knee, 69% was osteoblastic histologic variant of osteossarcoma, and 60% with tumors greater than 12 cm in largest axis. The surgical treatment most frequently performed was the amputation of the affected limb with 63.8%. About 96.5% reported surgical margins were tumor-free margins. The Huvos grading system: 27% with grade I, 50% with grade II, 23% with grade III and no one grade IV. The frequency rate of osteosarcoma was 6.9 new cases per year. And the death rate of osteosarcoma patients was 61%. **Conclusion:** Osteosarcoma shows high local deaths rate and with high frequency rate. And the Huvos grading system is statistically related to the presence of pulmonary metastasis ($p=0,025$) and death ($p=0,015$) of patients with osteossarcoma.

Keywords: Osteosarcoma, Huvos Grade, Epidemiological profile

INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é definido como uma neoplasia maligna primária do osso caracterizada pela formação de osteóide imaturo neoplásico formado a partir de osteoblastos malignos, com a presença de um estroma francamente sarcomatoso. Podendo também estar presente tecidos cartilagosos ou fibrosos^{1,2}. Na infância e na adolescência, o osteossarcoma é considerado o tumor ósseo mais frequente, representando de 3 a 5% das neoplasias malignas nesta faixa etária³.

A faixa etária dos pacientes, a existência de metástases ao diagnóstico, o volume e a localização do tumor, o subtipo histológico, a resposta ao quimioterápico pré-operatória e o grau de necrose de Huvos são fatores que influenciam o prognóstico dos pacientes com osteossarcoma^{1,4}. O tratamento quimioterápico prévio a cirurgia modificou a história natural da doença. A sobrevida livre de doença em 05 anos mudou de 55 para 85%^{5,6}.

Uma resposta inadequada à quimioterapia pré-operatória, avaliada pelo grau de necrose da peça cirúrgica, é considerado um dos fatores prognósticos mais desfavoráveis em relação a sobrevida dos pacientes com osteossarcoma^{1,3,7,8,9}. O método clássico e ainda o mais utilizado para análise do grau de necrose, é o descrito por Huvos et al¹⁰ em 1977, no qual estes autores dividiram o grau de necrose em 4 tipos: Grau I – sem efeito da quimioterapia; Grau II – resposta parcial com mais de 50% de necrose; Grau III – Mais que 90% de necrose, com tumor viável presente; Grau IV – sem tumor viável. Além do grau de necrose de Huvos, a presença de metástase pulmonar, o diagnóstico precoce e o volume tumoral inicial do osteossarcoma também são fatores prognósticos importantes para o tratamento do osteossarcoma^{2,5}.

No Estado do Maranhão, mesmo nos dias atuais, os pacientes demoram a procurar o auxílio médico, devido à falta de informação ou por dificuldade de acesso aos Hospitais, retardando o diagnóstico precoce do osteossarcoma. Frequentemente, os pacientes chegam ao ambulatório da oncologia ortopédica, apresentando membros acometidos pelo osteossarcoma com volumosas massas tumorais, com circulação colateral e com metástases pulmonares, piorando o prognóstico desses pacientes.

O objetivo geral deste estudo é fazer uma análise estatística entre a “variável dependente” grau de necrose de Huvos com outras “variáveis independentes” clínicas e cirúrgicas dos pacientes com osteossarcoma tais como: o gênero, a faixa etária e a procedência (cidade de origem) dos pacientes, a localização anatômica do tumor, o tipo de tratamento cirúrgico, a margem cirúrgica oncológica, o tipo histológico e o tamanho do tumor ressecado, metástase pulmonar e evolução para óbito. Através deste estudo também foi verificado o perfil epidemiológico dos pacientes com osteossarcoma tratados no Estado do Maranhão com suas respectivas taxas de frequência de casos novos e de evolução para óbito durante o período estudado.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado através do levantamento dos dados obtidos nos prontuários nos dois centros de referência de alta complexidade para o tratamento clínico e cirúrgico para os casos de osteossarcoma situados em São Luis do Maranhão, o Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA e o Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello – IMOAB

Este estudo é do tipo retrospectivo, transversal e analítico. Foram levantados todos os prontuários dos pacientes diagnosticados com osteossarcoma tratados nas duas instituições entre o período de 2000 a 2011. Os dados coletados neste estudo foram registrados numa ficha protocolo respectiva de cada paciente. Estes dados e laudos dos exames histopatológicos foram analisados e revisados de forma multidisciplinar pela equipe executora.

A amostra foi formada por 83 casos de pacientes independente da faixa etária com diagnóstico de osteossarcoma tratados entre o período de março de 2000 a março de 2011. Não foram incluídos casos: com lesões em esqueleto axial e com lesões múltiplas, casos sem diagnóstico conclusivo de osteossarcoma, mesmo após revisão multidisciplinar e casos que não tiveram disponíveis as informações de prontuário, do histopatológico e de pelo menos um exame de imagem.

O projeto de pesquisa deste estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e obteve um parecer consubstanciado favorável, com o número 244/10.

Inicialmente fizemos uma análise descritiva das frequências das variáveis não numéricas e de médias, medianas e porcentagens aproximadas das variáveis numéricas. Também foi feito um estudo analítico com o cruzamento estatístico entre as variáveis independentes com a variável dependente o grau de necrose de Huvos. Cada variável foi dividida em suas respectivas duas categorias, para uma análise estatística em tabelas 2 x 2:

- O gênero do paciente: Masculino X Feminino;
- A faixa etária do paciente: ≤ 20 anos X > 20 anos;
- A procedência (cidade de origem) dos pacientes: Capital X Interior;
- A localização anatômica do osteossarcoma: Membros Superiores X Inferiores;
- O tipo de tratamento cirúrgico: Conservador X Radical (amputação);
- A margem cirúrgica oncológica: Livre de Neoplasia X Comprometida;
- O tipo histológico do osteossarcoma: Osteoblástico X Outros tipos;
- O tamanho do tumor ressecado: ≤ 12 cm X > 12 cm em seus maiores eixos;
- A metástase pulmonar: Ausência de metástase X Presença de metástase;
- A evolução pra óbito: Sim x Não
- O grau de necrose de Huvos: $\leq 90\%$ (Huvos I e II) X $> 90\%$ (Huvos III e IV)

Estes dados foram representados em suas respectivas tabelas e para verificar a associação entre o grau de Huvos e as outras variáveis foram submetidos a uma análise estatística baseado no teste exato de Fisher, utilizando o nível de significância $p < 0,05$; com intervalos de confiança de 95%.

RESULTADOS

Foram estudados 90 casos de osteossarcoma, porém foram excluídos 07 casos do estudo, pois 01 caso se trata de um osteossarcoma multicêntrico, 05 casos de osteossarcoma de mandíbula e 01 caso de osteossarcoma de íliaco. Com estes casos excluídos, a amostra deste estudo foi formada com 83 casos de osteossarcoma restantes do levantamento.

Na tabela 01, encontram-se todos os dados registrados distribuídos em frequência absoluta e relativa (%) com suas respectivas categorias e com seu valor respectivo de nível de significância “p” do cruzamento estatístico com a variável grau de Huvos, com comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$)

Sobre o grau de necrose de Huvos, foram encontrados somente 30 casos classificados nos registros dos 83 prontuários dos pacientes. Sendo 27% (08/30) dos casos com registros de grau I, 50% (15/30) dos casos como grau II, 23% (07/30) dos casos de grau III e nenhum caso de grau IV.

A maioria dos pacientes com 63,8% (53/83) dos casos eram procedentes do interior do Maranhão e 36,2% (30/83) dos casos registraram como procedência, São Luís, a capital do Estado do Maranhão. Em nosso estudo dos 83 casos de osteossarcoma, 56 (67%) são do gênero masculino e 27(33%) do gênero feminino.

A idade média dos pacientes foi de 16,7 anos de idade e a mediana de 16,5 anos, com desvio padrão de 6,7. A faixa etária variou dos 06 aos 38 anos de idade. Abaixo dos 20 anos de idade encontramos 82% (68/83) dos pacientes e 18% (15/83) acima dos 20 anos.

A frequência média foi de 6,9 casos novos de osteossarcoma por ano. Foi observado que o ano 2010, foi o ano que teve a maior frequência de osteossarcoma, com um número de 15 casos novos registrados durante este ano.

A localização anatômica do osteossarcoma foi registrada com 57,8% (48/83) dos casos em fêmur distal; 20,4% (17/83) em tíbia proximal; 9,6% (08/83) em fêmur proximal; 6,2% (05/83) em úmero proximal; 2,4% (02/83) em radio proximal; 1,2% (01/83) na diáfise da tíbia; 1,2% (01/83) na fíbula proximal e 1,2% (01/83) em calcâneo.

O osteossarcoma com 91,6% (76/83) dos casos acometia os membros inferiores dos pacientes e 8,4% (07/83) dos casos os membros superiores.

Neste estudo, 30% (25/83) não foram submetidos ao tratamento cirúrgico, pois 24% (20/83) dos casos evoluíram para óbito durante a quimioterapia pré-operatória e 06% (05/83) dos casos ainda se encontravam em tratamento quimioterápico pré-operatória aguardando futuro tratamento cirúrgico.

Foram operados 70% (58/83) dos pacientes, sendo 36% (21/58) dos casos tratados de forma conservadora, ou seja, com cirurgia preservadora dos membros. Destes 21 casos, 19 foram submetidos a ressecções do tumor e reconstruções com endopróteses, 01 caso de ressecção com reconstrução com placa e enxerto ósseo homólogo e 01 caso somente de ressecção simples do osteossarcoma. Aproximadamente 63,8% (37/58) dos casos fizeram cirurgias radicais com amputação e 36,2% (21/58) dos casos fizeram cirurgia de preservação do membro acometido.

As peças cirúrgicas tem 96,5% (56/58) dos casos com as margens livres de neoplasia e 3,5% (02/58) dos casos com margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia.

O menor tamanho registrado foi de 05 cm e o de maior tamanho foi de 30 cm em seus maiores eixos. A mediana do tamanho do tumor foi de 13 cm e a média foi de 14,7 cm com desvio padrão de 6,2. A variável “tamanho do tumor” tem 60% (35/58) dos casos com descrição do tumor com maior que 12 cm em seu maior eixo e a outra com 40% (23/58) dos casos com descrição com menor que 12 cm em seu maior eixo.

O tipo histológico mais frequente encontrado foi o tipo osteoblástico com 69% (57/83) dos casos. O tipo condroblástico foi relatado com 12% (10/83) dos casos, o tipo telangectásico com 11% (09/83) dos casos, o fibroblástico com 6% (05/83) dos casos e o de pequenas células somente com 2% (02/83) dos casos de osteossarcoma. Então, 69% (57/83) dos casos com descrição osteoblástico e a outra com 31% (26/83) dos casos com descrição de outros tipos histológicos.

Apenas 78,3% (65/83) dos casos dos osteossarcoma tinham relatos de tomografia tórax. Para análise com o grau de necrose de Huvos, a variável “metástase pulmonar” foi dividida em 02 categorias, uma com 60% (39/65) dos

casos com metástase pulmonar e a outra com 40% (26/65) dos casos sem metástases. Na Tabela 2, encontra-se o cruzamento dos 30 casos com a variável “necrose de Huvos” com a variável “metástase pulmonar” com $p = 0,025$.

Foram encontrados 77,1% (64/83) dos casos com relato sobre a evolução para óbito dos pacientes. A maioria, com 61% (39/64) dos casos tinham relato de óbito em seus respectivos prontuários e 39% (25/64) casos tinham informação que estavam vivos até o levantamento dos dados. Os outros 19 casos restantes dos 83 prontuários levantados não tinham relatos sobre o óbito. Na Tabela 3, encontra-se o cruzamento dos 30 casos com a variável “necrose de Huvos” com a variável “evolução para óbito” dos pacientes com osteossarcoma com $p = 0,015$.

DISCUSSÃO

O grau de necrose de Huvos é considerado pela literatura^{1,11,13} como um importante fator prognóstico nas sobrevidas dos pacientes com osteossarcoma.

Das neoplasias ósseas primárias malignas o osteossarcoma é um dos tumores mais frequentes, porém é considerado como uma patologia rara com uma incidência de 2-3 casos por ano^{14,10}. Consideramos então o tamanho da amostra deste estudo importante, pois foi constituída por 83 casos, selecionados em um período de 11 anos. A frequência média durante este período foi de 6,9 casos novos por ano, mais que o dobro da incidência citada pela literatura^{5,15}. Sendo o ano de 2010, com o maior número de casos registrados com 15 casos/ano.

Na maioria das séries descritas sobre o osteossarcoma, os pacientes do sexo masculino são os mais frequentemente afetados^{11,16,17}. Neste estudo, o sexo masculino também foi o mais frequente com 67% (56/83) casos, com taxa de proporção do sexo feminino para sexo masculino aproximadamente de 1:2. A variável “gênero” do paciente não foi estatisticamente significativa ($p = 0,62$), ou seja, o fato do paciente ser do gênero masculino ou feminino não teve relação com a resposta com o tratamento quimioterápico.

Neste estudo, a idade média dos pacientes foi de 16,5 anos e a mediana foi de 16,7 anos de idade. A variável “faixa etária” do paciente não foi estatisticamente significativa ($p = 0,32$), ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico independe da faixa etária do paciente.

A variável “procedência” também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,66$), ou seja, o fato do paciente ser proveniente do interior ou da capital não teve relação com a resposta com o tratamento quimioterápico.

Pela literatura^{4,16}, aproximadamente metade dos casos está localizada na região do joelho. Neste estudo, a localização anatômica mais frequente foi nos membros inferiores, predominando também a região próxima ao joelho com 79,4% dos casos. A variável “localização anatômica” do tumor não foi estatisticamente significativa ($p = 0,67$), ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico independe se o osteossarcoma acomete o membro superior ou inferior do paciente.

Neste estudo, o tipo de tratamento cirúrgico predominante ainda foi o radical com a amputação com 63,8% (37/58) dos casos, dados que são contrários à tendência da literatura com cirurgias de reconstruções^{13,14}. A variável “tipo de tratamento cirúrgico” que o paciente foi submetido, não foi estatisticamente significativa ($p = 0,57$), ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico não influenciou no tipo de tratamento cirúrgico adotado.

Neste levantamento, a margem cirúrgica livre de neoplasia na análise da peça cirúrgica ressecada foi a grande maioria com 96,5% (56/58) dos casos. A variável “margem cirúrgica” não foi estatisticamente significativa ($p = 0,58$), ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico não influenciou a margem cirúrgica das peças ressecadas.

Sobre o tipo histológico, na análise das peças cirúrgicas ressecadas, a nossa série de 83 pacientes com osteossarcoma foi concordante com a frequência dos tipos histológicos citados pela maioria dos autores^{5,6,9,13}, pois o tipo osteoblástico foi o de maior frequência com 69% (57/83) casos, como também concordante com tipo o de menor frequência com o tipo raro de pequenas células com 2% (02/83).

Os tipos histológicos telangectásicos e os fibroblásticos tem boa resposta a quimioterapia em relação com osteoblástico e condroblástico^{10,17,18}. A variável “tipo

histológico”, não foi estatisticamente significativa ($p= 0,56$), ou seja, o tipo histológico não influenciou na resposta do grau de Huvos.

Em nosso estudo, o tamanho do tumor variou de 05 cm a importantes 30 cm nos seus maiores eixos, a média foi de 14,7cm e a mediana de 13 cm. A variável “tamanho do tumor” não foi estatisticamente significativa ($p= 0,59$), ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico não está relacionado com o tamanho do tumor.

O pulmão é o órgão mais acometido pelas metástases de osteossarcoma e a presença da metástase pulmonar está relacionada diretamente com a sobrevida dos pacientes com osteossarcoma^{17,18,19}. A variável “metástase pulmonar” foi significativa ($p= 0, 025$), ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico influenciou estatisticamente na presença de metástase pulmonar, afetando diretamente na sobrevida dos pacientes (Tabela 2).

Centros de estudos Europeu⁸ e Norte Americano⁹ mostram resultados entre 50 a 75 % de taxa de sobrevida em 05 anos, este dado não foi constatado em países em desenvolvimento. Este estudo vem confirmar que o osteossarcoma realmente é uma neoplasia maligna de alta taxa de óbito, pois 61% (39/64) dos casos tinham relato de óbito em seus respectivos prontuários durante os 12 anos levantados, ou seja, somente 39% (25/64) dos pacientes encontravam-se vivos até o presente estudo. Na análise estatística, a variável “evolução para óbito” com a variável “grau de Huvos” obteve-se um $p= 0,015$; o que demonstra que foi significativa, ou seja, a resposta com o tratamento quimioterápico influenciou estatisticamente no número de óbitos encontrados (Tabela 3)

CONCLUSÕES

A análise das características clínicas, cirúrgicas e do grau de Huvos dos osteossarcomas tratados em 11 anos em São Luis-MA mostra que o perfil epidemiológico do paciente compõe:

- Gênero masculino em 67% dos casos;
- Idade até 20 anos; com 82%;
- Proveniente do interior do Estado do Maranhão em 63,8%;
- Portador do tipo osteossarcoma osteoblástico em 69%;
- Localizado no fêmur distal 57,8%;
- Tamanho maior que 12 cm em seu maior eixo em 60%;
- Tratamento cirúrgico, predominante, compreende as cirurgias radicais com amputação do membro acometido com 63,8%.

A frequência média de osteossarcoma durante o período estudado foi de 6,9 casos novos por ano, sendo que 61% dos casos evoluíram para óbito no período de março de 2000 a março de 2011.

As variáveis epidemiológicas e fatores clínicos e cirúrgicos que tiveram relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o grau de Huvos foram a presença de metástase pulmonar ($p = 0,025$) e a evolução para óbito ($p = 0,015$).

REFERÊNCIAS

- 1- Bispo Júnior RZ, Camargo OP. Existe diferença no prognóstico de pacientes com osteossarcoma primário com uma pobre resposta à quimioterapia neoadjuvante entre os graus I e II de Huvos? Rev Bras Ortop. 2011;46(4):420-23
- 2- Petrilli AS, Camargo B, Odone Filho V, Bruniera P, Brunetto A, Penna V, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma treatment group studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. J Clin Oncol. 2006;24:1161-1167.
- 3- PRÓSPERO, JD. Neoplasias produtoras de tecido ósseo. In: Prospero JD, editor. Tumores ósseos. São Paulo: Roca; 2001. p. 17 – 40
- 4- Dorfman HD, Czerniak P. Bone Tumors. 1sted. Sy Louis: Mosby; 1998. Chapter 5, p.128-247:Osteosarcoma.
- 5- Mello FAA, Silva RR, Brito LMO, Mello AS, Guará JP, Silva ALM, et al. Osteossarcoma em menores de 20 anos no Maranhão. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, v. 17, p. 20-28, 2008.
- 6- Rech A, Castro Jr CG, Mattei J, Gregianin L, Di Leone L, David A, et al. Características clínicas do osteossarcoma na infância e sua influência no prognóstico. J Pediatr, 80(1):65-70, 2004.
- 7- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Zavatta M, Versari M, et al. High grade osteosarcoma of the extremity: Differences between localized and metastatic tumors at presentation. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24:27-30.
- 8- Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol 2002; 20: 776-90.
- 9- Meyers P, Schwartz C, Krailo M, et al. Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol 23:2004-2011, 2005
- 10- Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. Arch Pathol Lab Med. 1977; 101 (1): 14-8.
- 11- Castro HC, Ribeiro KC, Bruniera P. Osteossarcoma: experiência do Serviço de Oncologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Rev Bras Ortop. 2008; 43(4): 108 – 115.

- 12- Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al: Primary chemotherapy and delayed surgery for non-metastatic telangiectasic osteosarcoma of the extremities. Results in 28 patients. *Eur J Cancer* 30A: 620-626, 1994.
- 13- Pakos EE, Nearchou AD, Grimmer RJ, Koumoullis HD, Abudu A, Bramer JAM, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: na international collaboration. *Eur j Cancer*. 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.03.005.
- 14- Bielack S, Carrle D, Jost L. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii94–ii96, 2008
- 15- Dahlin D, Unni KK. Bone tumor: General aspects and data on 11,087 cases. 5th ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. Chapter 11, p.143-178: Osteosarcoma.
- 16- Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Picci P, Giacomini S, Longhi A, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteossarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann of Oncol* 12: 1145-1150. 2001.
- 17- Bieling P, Rehan N, Winkler P. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol* 14: 848-858, 1996.
- 18- Silva DB, Barreto JHS, Pianovski MAD. Diagnóstico Diferencial dos Tumores sólidos. In: Lopes, F.A.; Campos Junior, D. (org). *Tratado de Pediatria*. São Paulo: Manole, 2007.
- 19- Tan JZ, Schlicht SM, Powell GJ, Thomas D, Slavin JL, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of osteosarcoma – a review of the St Vincent's Hospital experience. *International Seminars in Surgical Oncology* 2006, 3:38

Tabela 1 – Características clínicas e cirúrgicas em pacientes com osteossarcoma segundo a frequência absoluta (n) e relativa (%) em suas respectivas categorias, em São Luís - MA no período de março de 2000 a março de 2011.

Variável	Categoria	Frequência	Percentual (%)	“p”
Gênero: (n=83)	Masculino	56	67,0	0,62
	Feminino	27	33,0	
Faixa Etária (anos) (n=83):	≤ 20 anos	68	82,0	0,32
	> 20 anos	15	18,0	
Procedência - Cidade de Origem (n=83):	Capital	53	63,8	0,66
	Interior	30	36,2	
Localização Anatômica do osteossarcoma (n=83):	Membros Inferiores	76	91,6	0,67
	Membros Superiores	07	08,4	
Tipo do Tratamento Cirúrgico (n=58):	Conservador	21	36,2	0,57
	Radical	37	63,8	
Margens Cirúrgicas (n=58):	Livres de Neoplasia	56	96,5	0,58
	Comprometida	02	03,5	
Tipo Histológico do osteossarcoma (n=83):	Osteoblástico	57	69,0	0,56
	Outros tipos	26	31,0	
Tamanho do Tumor ressecado (cm) (n=58):	≤ 12 cm	23	40,0	0,59
	> 12 cm	35	60,0	
Metástase Pulmonar (n=65):	Com Metástases	39	60,0	0,025
	Sem Metástases	26	40,0	
Evolução para óbito (n=64):	Não	25	39,0	0,015
	Sim	39	61,0	

* “p” = Níveis de significância em comparação com a variável grau de Huvos pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$).

Tabela 2 – Frequência absoluta e relativa (%) da metástase pulmonar com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$) e ($p = 0,025$) , em São Luís - MA no período de março de 2000 a março 2011.

METÁSTASE PULMONAR	GRAU DE NECROSE DE HUVOS				TOTAL
	Huvos I e II		Huvos III e IV		
	Absoluta (n)	Relativa (%)	Absoluta (n)	Relativa (%)	
Com metástase	15	50,0	01	03,3	16
Sem metástase	08	26,7	06	20,0	14
TOTAL	23	76,7	07	23,3	30

Tabela 3 – Frequência absoluta e relativa (%) da evolução para óbito com o grau de Huvos. Comparação pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$) e ($p = 0,015$), em São Luís - MA no período de março de 2000 a março 2011.

EVOLUÇÃO PARA ÓBITO	GRAU DE NECROSE DE HUVOS				TOTAL
	Huvos I e II		Huvos III e IV		
	Absoluta (n)	Relativa (%)	Absoluta (n)	Relativa (%)	
Sim	11	36,7	07	23,3	18
Não	12	40,0	00	00,0	12
TOTAL	23	76,7	07	23,3	30