



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

**Clínica e cirurgia de animais de companhia: Carcinoma
Urotelial da bexiga em cães**

Sofia Catarina Vieira Nunes

Orientador(es) | Elsa Leclerc Duarte
Maria Teresa Oliveira
Bruno Fraga

Évora 2024



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

**Clínica e cirurgia de animais de companhia: Carcinoma
Urotelial da bexiga em cães**

Sofia Catarina Vieira Nunes

Orientador(es) | Elsa Leclerc Duarte
Maria Teresa Oliveira
Bruno Fraga

Évora 2024



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Cristina Maria dos Santos Conceição (Universidade de Évora)

Vogais | Ana Faustino (Universidade de Évora) (Arguente)
Elsa Leclerc Duarte (Universidade de Évora) (Orientador)

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof^a Doutora Elsa Duarte, pela disponibilidade, profissionalismo e atenção despendida ao longo da execução do relatório de estágio e à minha coorientadora Prof^a Doutora Teresa Oliveira, por também dar o seu parecer.

Ao meu orientador externo, Dr. Bruno Fraga, pela ajuda, disponibilidade e humor ao longo dos seis meses de estágio e aquando da elaboração do relatório.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Bom Jesus, pelo acolhimento, compreensão e ensinamentos transmitidos ao longo dos seis meses de estágio. Um especial obrigado à equipa de enfermagem, pela confiança e amizade ao longo desse período.

Ao Dr. Diogo Frias, por me ter permitido acompanhar regularmente as suas consultas de oftalmologia, por toda a disponibilidade e motivação transmitida.

Às minhas colegas de estágio, por todos os momentos partilhados, pelo apoio e amizade ao longo do estágio.

Aos meus pais e irmão, que me apoiam incondicionalmente em todas as decisões e me motivam dia após dia a ser a melhor versão de mim. Sem vocês nada disto seria possível!

À minha restante família e amigos, que, mesmo estando distante, sempre me apoiaram neste desafio. Um especial obrigado à minha tia Luísa, por toda a disponibilidade e sabedoria transmitida.

Aos meus colegas e amigos da *Muy* Nobre e Sempre Leal cidade de Évora, com quem partilhei estes cinco anos desafiantes.

Um especial obrigado ao grupo incrível de amigos que tive a sorte de encontrar e que tornaram estes anos ainda mais especiais.

Ao António, pelo companheirismo, apoio incondicional, amizade e amor ao longo destes anos.

Resumo

O presente relatório foi realizado no contexto da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. Este retrata o estágio curricular de seis meses, realizado no Hospital Veterinário Bom Jesus (HVBJ), em Braga, de 5 de setembro de 2022 a 5 de março de 2023. Neste está incluída uma análise estatística da casuística observada pela autora; uma monografia intitulada de “Carcinoma Urotelial da Bexiga em Cães”; e uma descrição e discussão de um caso clínico de uma cadela de 15 anos diagnosticada com carcinoma urotelial vesical.

O carcinoma urotelial da bexiga é a neoplasia mais comum do trato urinário inferior, tanto em cães como em gatos. A sua localização preferencial é no trígono vesical o que, associado ao seu comportamento invasivo e alta capacidade de metastização, constitui um desafio no tratamento da doença, estando o prognóstico dependente de diversos fatores.

Palavras-chave: Bexiga; Carcinoma das células de transição; Neoplasia; Oncologia; Trato Urinário Inferior

“Small Animal Practice and Surgery: Urothelial Carcinoma of the bladder in dogs”

Abstract

This report was carried out in the context of the conclusion of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine at the University of Évora. It depicts the six-month curricular internship, held at the Bom Jesus Veterinary Hospital (HVBJ), in Braga, from September 5th, 2022 to March 5th, 2023. A statistical analysis of the case load observed by the author is included followed by a monograph entitled "Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder in Dogs" and the description and discussion of a clinical case in a 15-years-old female dog diagnosed with urinary bladder transitional cell carcinoma.

Bladder transitional cell carcinoma is the most common neoplasm of the lower urinary tract, both in dogs and cats. It is preferably located in the vesical trigone which, associated with its invasive behavior and high metastazing capacity, constitutes a challenge in the treatment of this disease, for which the prognosis depends on several factors.

Keywords: Bladder; Inferior urinary tract; Neoplasia; Oncology; Transitional cell carcinoma

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras e Gráfico.....	xii
Lista de abreviaturas e siglas.....	1
Introdução	2
I – Relatório de Casuística	3
1. Hospital Veterinário do Bom Jesus (HVBJ)	3
2. Atividades Desenvolvidas no Estágio.....	3
3. Distribuição da casuística pelas espécies animais.....	5
4. Distribuição da casuística por área clínica.....	5
4.1. Medicina Preventiva	6
4.2. Clínica Médica.....	6
4.2.1. Cardiologia	8
4.2.2. Dermatologia	9
4.2.3. Doenças Infecciosas e Parasitárias	10
4.2.4. Endocrinologia.....	11
4.2.5. Etologia.....	11
4.2.6. Gastroenterologia e Glândulas Anexas.....	12
4.2.7. Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	14
4.2.8. Hematologia e Imunologia	15
4.2.9. Nefrologia e Urologia.....	16
4.2.10. Neurologia	17
4.2.11. Odontoestomatologia.....	18
4.2.12. Oftalmologia.....	18
4.2.13. Oncologia.....	20
4.2.14. Otorrinolaringologia	21
4.2.15. Pneumologia	22

4.2.16.	Ortopedia	23
4.2.17.	Toxicologia.....	24
4.2.18.	Traumatologia e Urgência	25
4.3.	Clínica Cirúrgica	26
4.3.1.	Cirurgia Geral e de Tecidos Moles.....	27
4.3.2.	Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia.....	28
5.	Procedimentos Médicos.....	29
6.	Exames Complementares de diagnóstico	29
II	– Monografia: Carcinoma Urotelial da Bexiga em cães	31
1.	Introdução	31
2.	Anatomia e Histologia da Bexiga	31
2.1.	Anatomia da Bexiga	31
2.2.	Histologia da Bexiga	32
3.	Etiologia e Fatores de Risco.....	33
3.1.	Predisposição sexual.....	34
3.2.	Predisposição racial	34
3.3.	Predisposição hormonal.....	35
3.4.	Desparasitantes tópicos externos	35
3.5.	Herbicidas.....	36
3.6.	Tratamentos com ciclofosfamida.....	37
3.7.	Poluição Ambiental	37
4.	Classificação e estadiamento do UC.....	38
5.	Apresentação clínica.....	40
6.	Abordagem diagnóstica.....	41
6.1.	Exame físico	41
6.2.	Análises sanguíneas.....	41
6.3.	Urinálise.....	41
6.4.	Diagnóstico Imagiológico.....	42
6.4.1.	Radiografia	42

6.4.2.	Cistografia de contraste	42
6.4.2.1.	Cistografia de contraste positivo	43
6.4.2.2.	Cistografia de duplo contraste	43
6.4.3.	Ecografia.....	44
6.4.3.1.	Ecografia convencional	44
6.4.3.2.	Ecografia com contraste	45
6.4.4.	Tomografia Computorizada (TC).....	47
6.4.5.	Cistoscopia.....	48
6.5.	Diagnóstico Laboratorial	49
6.5.1.	Caracterização Histopatológica do UC.....	50
6.5.2.	Biomarcadores	51
6.5.2.1.	BRAF	52
6.5.2.2.	Antigénio tumoral da bexiga (V-BTA)	53
6.5.2.3.	Ácido 5- aminolevulínico	54
6.5.2.4.	Telomerase.....	55
6.5.2.5.	Imunohistoquímica	55
6.5.2.5.1.	Uroplaquina III, Citoqueratina 7 e citoqueratina 20.....	55
6.5.2.5.2.	Ciclooxigenase 2.....	57
6.5.2.5.3.	Recetores de fatores de crescimento epidérmicos	57
7.	Diagnósticos diferenciais.....	58
8.	Tratamento.....	59
8.1.	Abordagem Cirúrgica	59
8.1.1.	Cistectomia Parcial.....	59
8.1.2.	Cistectomia Total.....	60
8.2.	Obstrução uretral secundária a UC.....	62
8.2.1.	Cistostomia	62
8.2.2.	<i>Stent</i> uretral.....	63
8.2.3.	Ablação do UC ecoguiada com laser dídodo,.....	64
8.3.	Radioterapia.....	66
8.3.1.	Radioterapia Intraoperatória	66
8.3.2.	Radioterapia Convencional.....	67
8.3.2.1.	Radioterapia guiada por imagem.....	68

8.4.	Terapia medicamentosa	69
8.4.1.	Tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)	69
8.4.2.	Tratamento com combinação de fármacos	70
8.4.2.1.	Cisplatina e AINE.....	70
8.4.2.2.	Carboplatina e Carboplatina/Piroxicam.....	71
8.4.2.3.	Gemcitabina/Piroxicam	72
8.4.2.4.	Doxorrubicina/Piroxicam	73
8.4.2.5.	Mitoxantrona/Piroxicam.....	73
8.4.3.	Tratamento com Vinblastina	74
8.4.4.	Tratamento Metronómico	74
8.4.5.	Tratamento localizado	75
8.4.5.1.	Tratamento Intravesical com Mitomicina C.....	75
8.4.5.2.	Terapia fotodinâmica	76
8.4.6.	Tratamentos-alvo	77
8.4.6.1.	Conjugado folato-vinblastina	77
8.4.6.2.	Alterações epigenéticas	77
8.5.	Infeções Urinárias Secundárias	78
9.	Prognóstico	78
III.	Caso Clínico	79
1.	História Progressa.....	79
2.	Exame Físico	79
3.	Exames complementares de diagnóstico.....	79
3.1.1.	TC	79
3.1.2.	Citologia	81
3.1.3.	Protocolo de Quimioterapia.....	81
3.1.3.1.	Semana 1.....	81
3.1.3.2.	Semana 4.....	85
3.1.3.3.	Semana 7.....	85
3.1.3.4.	Semana 10.....	86
3.1.3.5.	Semana 13.....	86
3.1.3.6.	Desfecho clínico	87

4. Discussão.....	89
10. Conclusão	94
11. Referências Bibliográficas	95

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição da casuística por área clínica e espécie.....	5
Tabela 2 - Distribuição casuística dos procedimentos observados na área de Medicina Preventiva, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n= 25.....	6
Tabela 3 - Distribuição casuística da área clínica médica, por especialidade e espécie, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n= 628.....	7
Tabela 4 - Distribuição da casuística observada na área de cardiologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n=30.....	8
Tabela 5 - Distribuição da casuística observada na especialidade de dermatologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 42.....	9
Tabela 6 - Distribuição da casuística observada na área de doenças infecciosas e parasitárias, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 41.	10
Tabela 7 - Distribuição da casuística observada na especialidade de endocrinologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 9.....	11
Tabela 8 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Etologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 5.....	12
Tabela 9 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Gastroenterologia e glândulas anexas, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 94.	13
Tabela 10 - Distribuição da casuística observada na especialidade de GAO, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 13.....	14

Tabela 11 - Distribuição da casuística observada nas especialidades de hematologia e imunologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 15.	15
Tabela 12 - Distribuição da casuística observada na especialidade de nefrologia e urologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 40.	16
Tabela 13 - Distribuição da casuística observada na especialidade de neurologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 35.	17
Tabela 14 - Distribuição da casuística observada na especialidade de neurologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 26.	18
Tabela 15 - Distribuição da casuística observada na especialidade de oftalmologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 140.	19
Tabela 16 - Distribuição da casuística observada na especialidade de oncologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 25.	20
Tabela 17 - Distribuição da casuística observada na especialidade de otorrinolaringologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 11.	21
Tabela 18 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Pneumologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 27.	22
Tabela 19 - Distribuição da casuística observada na especialidade de ortopedia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 38.	23
Tabela 20 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Toxicologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 25.	24

Tabela 21 - Distribuição da casuística observada nas especialidades de traumatologia e urgência, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 39.....	25
Tabela 22 - Distribuição casuística da área clínica cirúrgica, por especialidade e espécie, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 175.....	26
Tabela 23 - Distribuição da casuística observada na cirurgia geral e de tecidos moles, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 148.....	27
Tabela 24 - Distribuição da casuística observada nas áreas de cirurgia ortopédica e Neurocirurgia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 27.....	28
Tabela 25 - Distribuição da casuística dos procedimentos observados, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa em percentagem [Fr (%)], n = 108.....	29
Tabela 26 - Distribuição da casuística dos exames complementares observados, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa em percentagem [Fr (%)], n = 681.....	30
Tabela 27 – Esquema do Sistema de Classificação de UC em animais	39
Tabela 28 - Classificação TNM de UC na bexiga em cães	40
Tabela 29 - Resultados do Hemograma da Tika (07/11/2022).....	82
Tabela 30 - Resultados das análises bioquímicas da Tika (07/11/2022).....	83
Tabela 31 - Protocolo de quimioterapia seguido pela Tika. Adaptado de Foale e Demetriou (2010) ¹⁵¹	84
Tabela 32 - Resultados do leucograma da Tika (14/11/22).....	85
Tabela 33 – Resultados das análises bioquímicas de função renal da Tika (19/12/22 e 02/01/2023).....	86
Tabela 34 - Resultados das análises bioquímicas da Tika (27/02/2023).....	87
Tabela 35 - Classificação TNM tumores mamários em cães.	90

Índice de Figuras e Gráfico

Figura 1 - Anatomia da Bexiga..	32
Figura 2 - Corte Histológico da parede da bexiga..	33
Figura 3 - Cistografia de contraste duplo num cão com uma massa lobular no trígono vesical, causando um defeito de contraste positivo..	44
Figura 4 - Imagens ecográficas de um carcinoma urotelial (UC) num cão de dez anos, da raça <i>Lhasa Apso</i> ..	45
Figura 5 - Estudo ecográfico de uma massa pedunculada, localizada no ápex vesical de um cão de seis anos.	46
Figura 6 - Tomografia Computorizada de um Pastor Alemão de 10 anos com herniação do disco intervertebral e massa vesical..	47
Figura 7 - Cistoscopia numa cadela esterilizada de 10 anos, da raça <i>Wirehaired Dachshund</i> , com história de hematúria e disúria..	48
Figura 8 - Carcinoma Urotelial..	51
Figura 9 - Corte histopatológico de Carcinoma urotelial, cão..	51
Figura 10 - Microscopia de Fluorescência.	54
Figura 11 - Imunohistoquímica de carcinoma urotelial vesical.	56
Figura 12 - Imunohistoquímica com COX-2 de um carcinoma urotelial de alto grau de malignidade, numa cadela de onze anos, da raça <i>Sottish Terrier</i> ..	57
Figura 13 - Resultado da aplicação da técnica de anastomose ureteroprepucial..	61
Figura 14 - Resultado da aplicação das técnicas anastomose ureterovaginal.	61
Figura 15 - Ilustração esquemática de uma cistectomia total, seguida de uma ureterostomia cutânea.	62
Figura 16 - Ultrassom antes e após procedimento ablação endoscópica com laser diodo ecoguiada	66
Figura 17 - TC ao Tórax da Tika..	80
Figura 18 - TC Abdómen da Tika.	80
Figura 19 - Radiografia torácica da Tika no dia 27/02/2023..	88
Figura 20 - Imagem ecográfica da bexiga da Tika, no dia 27/02/2023..	88
Gráfico 1 - Frequência relativa [Fr (%)] da casuística distribuída por espécie animal, num total de 828 animais..	5

Lista de abreviaturas e siglas

- 5-ALA** – Ácido 5-aminolevulínico
- AINE** – Anti-inflamatório não esteroide
- CCT** – Carcinomas das Células de Transição
- CMW** – Corpúsculos Melamed-Wolinska
- COX** - Ciclooxigenase
- Fi** – Frequência Absoluta
- Fip** – Frequência Absoluta por Espécie
- Fr (%)** – Frequência Relativa, em percentagem
- HVBJ** – Hospital Veterinário Bom Jesus
- IHQ** - Imunohistoquímica
- IM** - Intramuscular
- ITU** – Infecção do Trato Urinário
- IV** – Intravenosa
- LH** – Hormona Luteínica
- MAE** - Membro Anterior Esquerdo
- MAD** – Membro Anterior direito
- PAAF** – Punção Aspirativa por Agulha Fina
- PAS** – *Periodic Acid-Schiff* (Ácido Periódico de Schiff)
- PO** – *Per os* (via oral)
- PpIX** – Protoporfirina IX
- PU** – Papilomas Uroteliais
- TC** – Tomografia Computorizada
- TMS** – Tempo Médio de Sobrevivência
- UC** – *Urothelial Carcinoma* (Carcinoma Urotelial)
- UPIII** – Uroplaquina III

Introdução

O presente relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, sob orientação interna da Professora Elsa Duarte e orientação externa do Doutor Bruno Fraga, e tem como objetivo descrever as atividades realizadas e assistidas ao longo de seis meses de estágio, desde 5 de setembro de 2022 a 5 de março de 2023, no HVBJ, em Braga, Portugal.

Este estágio permitiu a aquisição de competências a nível profissional e pessoal, com um grande desenvolvimento da autonomia na realização de diversos procedimentos, principalmente na área de imagiologia e oftalmologia.

A elaboração deste relatório constou na sua divisão em três componentes, sendo a primeira uma descrição da casuística observada ao longo do estágio curricular, com um tratamento estatístico dos casos clínicos observados nas diferentes áreas, bem como das tarefas realizadas. A segunda componente inclui a monografia, composta por uma revisão bibliográfica do tema elegido pela autora: “Carcinoma Urotelial da bexiga em Cães”, e uma exposição de um caso clínico acompanhado durante o período do estágio. Por fim, a terceira e última componente remete para a apresentação e discussão do caso clínico, tendo como base todos os conhecimentos adquiridos aquando da análise do tema escolhido.

I – Relatório de Casuística

1. Hospital Veterinário do Bom Jesus (HVBJ)

O HVBJ, fundado em 2018, é um hospital de referência relativamente recente, mas com um crescimento visível, principalmente nos serviços de Neurologia, Medicina Interna e Cardiologia, sendo estes acompanhados por Especialistas Diplomadas nas diferentes áreas. Possui, também, vários profissionais multidisciplinares, com conhecimentos nas diversas áreas da veterinária, entre as quais Dermatologia, Comportamento, Medicina de Urgência, Oftalmologia e Oncologia.

No seu interior é composto por uma receção; duas salas de espera individuais (sendo uma apenas destinada a felinos e outra a canídeos); quatro consultórios (dois destinados a felinos e dois destinados a canídeos); um internamento dividido em seis áreas distintas: uma ala destinada a felinos, outra destinada apenas a canídeos; uma unidade de infetocontagiosas; uma unidade de cuidados intensivos; uma área central de preparação dos animais para os diferentes procedimentos clínicos e cirúrgicos; bem como um laboratório. É também composto por uma unidade de cirurgia, dividida numa zona de preparação e esterilização de materiais, e uma sala de cirurgia. O Hospital conta ainda com áreas destinadas à imagiologia, entre as quais, uma sala de radiologia, uma sala de ecografia, e uma sala de tomografia computadorizada (TC).

O HVBJ trata-se de um hospital de referência para os centros de atendimento veterinário ao redor, o que permitiu à autora o acompanhamento de diversos casos, possibilitando uma grande aprendizagem, melhoria e consolidação dos conhecimentos teóricos anteriormente adquiridos.

2. Atividades Desenvolvidas no Estágio

O estágio foi organizado por turnos, com horários de carácter rotativo semanal, sendo estes divididos entre as diferentes áreas hospitalares: “Cirurgia”, das 8h às 15h, “Internamento” e “Consultas”, com turnos das 8h às 16h. Existiam, também, turnos de tarde, das 15h até às 21h; turnos de fim-de-semana, das 9h às 21h, sendo os domingos destinados apenas a um regime de urgência; e turnos noturnos, das 21h às 9h.

Durante o estágio, a autora acompanhou os médicos veterinários e enfermeiros nas suas respetivas áreas, observando e auxiliando os mesmos sempre que solicitada.

Nas semanas de Cirurgia, a estagiária tinha o dever de auxiliar na preparação pré-operatória dos animais, bem como nos procedimentos cirúrgicos e/ou realização de TC e nas monitorizações pós-cirúrgicas.

Nas semanas de Internamento, a aluna assistia à passagem de casos, acompanhando, posteriormente, o médico veterinário e enfermeiro em todos os procedimentos que fossem efetuados, entre os quais: administração de medicação, mudanças de cateter, exames físicos e realização de exames complementares, colaborando sempre que necessário e de forma pertinente.

Nas semanas de Consultas, era permitido à autora a presença nas consultas, podendo estas ser consultas de medicina geral ou especialidade, das quais se destaca Dermatologia, Comportamento e Oftalmologia. Esta diversidade de áreas permitiu à estagiária fortalecer os seus conhecimentos, bem como questionar e compreender diversas abordagens e conceitos.

Durante as semanas, a autora teve também a oportunidade de aprofundar conhecimentos na área da Imagiologia e Cardiologia, auxiliando na realização de ecografias e ecocardiografias, e radiografias.

Nas passagens de turnos realizava-se, também, a passagem dos casos, à qual os estagiários eram convidados a assistir. A autora considera que estes momentos foram indispensáveis para a consolidação dos seus conhecimentos e compreensão da abordagem escolhida para cada caso clínico, estimulando um pensamento crítico.

Os dados da casuística foram agrupados em diferentes áreas clínicas: medicina preventiva, clínica médica ou clínica cirúrgica, sendo estas posteriormente subdivididas em especialidades. Para uma melhor interpretação da mesma, esta foi organizada por tabelas e um gráfico, ilustrativos da frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta da doença ou procedimento (Fi) e frequência relativa em percentagem [Fr (%)] da casuística.

A análise descritiva da casuística corresponde aos casos clínicos acompanhados ao longo dos seis meses de estágio curricular, não sendo esta, de forma alguma, representativa da casuística do Hospital Veterinário, visto que a estagiária esteve sujeita a horários rotacionais. É de destacar que o número total de casos abaixo descrito é superior ao número total de animais observados, dado que o mesmo animal poderá ter sido contabilizado em diferentes áreas, derivado de eventuais comorbilidades presentes.

3. Distribuição da casuística pelas espécies animais

A distribuição casuística engloba a espécie canina (*Canis lupus familiaris*) e felina (*Felis catus*). Num total de 828 animais observados ao longo do estágio, a espécie predominante foi a espécie canina, com 587 animais, correspondendo a uma Fr (%) de 71%, enquanto da espécie felina apenas foram observados 241 animais, o que se traduziu numa Fr (%) de 29% (**Gráfico 1**).

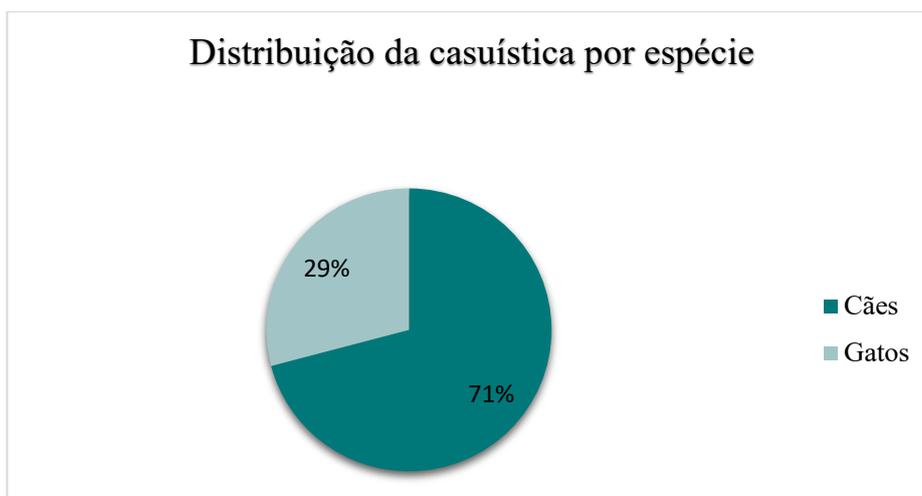


Gráfico 1 - Frequência relativa [Fr (%)] da casuística distribuída por espécie animal, num total de 828 animais.

4. Distribuição da casuística por área clínica

A distribuição da casuística, apresentada na **Tabela 1**, foi dividida em três grandes áreas clínicas em animais de companhia. A área mais predominante foi “Clínica Médica” (76%), seguida da área de “Clínica Cirúrgica” (21%), estando, por último, a “Medicina Preventiva” (3%).

Tabela 1 - Distribuição da casuística por área clínica e espécie.

Área Clínica	Cães (Fip)	Gatos (Fip)	Fi	Fr (%)
Medicina Preventiva	17	8	25	3%
Clínica Médica	444	184	628	76%
Clínica Cirúrgica	126	49	175	21%
Total	587	241	828	100%

4.1. Medicina Preventiva

A medicina preventiva é uma área fundamental na prevenção e identificação precoce de doenças. Esta inclui consultas de vacinação, colocação de *chip* de identificação eletrónica e desparasitação. Apesar de muito relevante, esta foi a área menos acompanhada, com uma frequência relativa de apenas 3%, como referido na **Tabela 2**, visto o HVBJ apresentar uma elevada casuística referente a consultas de especialidade e casos referenciados.

No total foram acompanhados 25 casos, sendo as consultas de vacinação de animais as mais frequentes, com uma Fr (%) de 40 %, seguida da colocação de *chip* de identificação eletrónica com 36% e, por fim, a desparasitação com 24%, como é indicado na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Distribuição casuística dos procedimentos observados na área de Medicina Preventiva, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [(Fr %)], n= 25.

Medicina Preventiva	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi	Fr (%)
Desparasitação	5	1	6	24%
Identificação eletrónica	4	5	9	36%
Vacinação	8	2	10	40%
Total	17	8	25	100%

4.2. Clínica Médica

A clínica médica é a área clínica com maior impacto, como demonstrado na **Tabela 1**, visto abranger todas as afeções diagnosticadas e observadas ao longo do estágio curricular, estando esta dividida em 18 especialidades.

Segundo a **Tabela 3**, dentro dos 648 casos observados, Oftalmologia foi a especialidade com maior relevância, com uma frequência relativa de 22%, seguida de Gastroenterologia e Glândulas anexas (15,0 %). Por outro lado, Etologia foi a especialidade com menos casos observados, com uma Fr (%) de 1 %.

É importante mencionar que a distribuição da casuística pelas diferentes especialidades está condicionada pelos horários rotacionais, e também pela preferência da estagiária pela área de Oftalmologia.

Tabela 3 - Distribuição casuística da área clínica médica, por especialidade e espécie, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [(Fr %)], n= 648.

Área clínica	Fi (Canina)	Fi (Felina)	Fi (Total)	FR (%)
Cardiologia	20	10	30	5%
Dermatologia	36	6	42	6%
Doenças Infecciosas e Parasitárias	22	19	41	6%
Endocrinologia	7	2	9	1%
Etologia	4	1	5	1%
Gastroenterologia e Glândulas Anexas	65	29	94	15%
Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	10	3	13	2%
Hematologia e Imunologia	10	5	15	2%
Nefrologia e Urologia	11	29	40	6%
Neurologia	29	6	35	4%
Odontoestomatologia	11	15	26	4%
Oftalmologia	112	28	140	22%
Oncologia	18	7	25	4%
Otorrinolaringologia	10	1	11	2%
Ortopedia	29	9	38	6%
Pneumologia	19	8	27	4%
Toxicologia	23	2	25	4%
Traumatologia e Urgência	27	12	39	6%
Total	459	189	648	100%

4.2.1. Cardiologia

A especialidade de Cardiologia é a área responsável pelo diagnóstico e tratamento de afeções cardíacas e do sistema cardiovascular.

Num total de 30 casos observados, como demonstrado na **Tabela 4**, na espécie felina a afeção mais frequente foi a Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH), sendo que a maioria dos gatos observados tinham predisposição racial para a mesma. Já na espécie canina, a Cardiomiopatia Dilatada (CMD) demonstrou ser a afeção mais frequente, seguida da Doença Degenerativa Valvular.

Tabela 4 - Distribuição da casuística observada na área de cardiologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n=30.

Cardiologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Cardiomiopatia Dilatada (CMD)	8	1	9	30%
Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH)	0	6	6	20%
Doença Degenerativa Valvular	5	0	5	17%
Ducto Arterioso Persistente	1	0	1	3%
Insuficiência Cardíaca Congestiva	4	0	4	13%
Insuficiência da Válvula Mitral	0	2	2	7%
Insuficiência da Válvula Pulmonar	1	0	1	3%
Insuficiência da Válvula Tricúspide	1	1	2	7%
Total	20	10	30	100%

A observação de casos referentes à área de cardiologia permitiu aprofundar e consolidar conceitos, estabelecer planos terapêuticos, bem como interpretar ecocardiografias, exame complementar mais utilizado no diagnóstico das afeções cardíacas.

4.2.2. Dermatologia

Dermatologia foi uma das especialidades mais seguidas em contexto de consulta, sendo esta responsável pelo diagnóstico e tratamento de afeções da pele e seus anexos.

Num total de 42 casos observados, a Dermatite Alérgica Atópica foi a mais comumente observada na espécie canina, com uma Fr (%) de 24%, sendo a raça *bulldog* francês a mais frequentemente afetada. As Piodermatites Superficiais (17%) foram a segunda afeção mais observada, como se pode observar pela **Tabela 5**.

Tabela 5 - Distribuição da casuística observada na especialidade de dermatologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 42.

Dermatologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Cistomatose Apócrina Felina	0	1	1	2%
Dermatite Acral por Lamedura	2	0	2	5%
Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (DAPP)	2	1	3	7%
Dermatite Alérgica Atópica	10	0	10	24%
Dermatite das Pregas Cutâneas	2	0	2	5%
Dermatite por Contacto	1	2	3	7%
Dermatofitose	2	0	2	5%
Epitelioma Sebáceo	1	0	1	2%
Impactação Glândulas Perianais	1	0	1	2%
Lesões Erosivo-Ulcerativas	3	1	4	10%
Lúpus Eritematoso	1	0	1	2%
Piodermatite Superficial	6	1	7	17%
Quisto Folicular	3	0	3	7%
Reação Adversa ao Alimento	2	0	2	5%
Total	36	6	42	100%

O acompanhamento desta especialidade permitiu observar e pôr em prática a preparação e interpretação de citologias, bem como elaborar protocolos terapêuticos dirigidos às necessidades de cada animal.

4.2.3. Doenças Infecciosas e Parasitárias

Durante o estágio foram acompanhados 41 casos (**Tabela 6**) referentes a doenças infecciosas e parasitárias, sendo a Parvovirose a doença mais notada na espécie canina (24%), enquanto na espécie felina a Coriza foi a afeção mais frequente (22%).

A observação das diferentes doenças observadas ao longo do estágio permitiu um aprofundamento dos cuidados exigidos aquando da manipulação dos animais, bem como definir os meios complementares de diagnóstico mais relevantes em cada caso e instituir a terapêutica tendo em conta a apresentação clínica dos mesmos.

Tabela 6 - Distribuição da casuística observada na área de doenças infecciosas e parasitárias, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 41.

Doenças infecciosas e Parasitárias	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Babesiose	1	0	1	2%
Coccidiose	2	0	2	5%
Coriza	0	9	9	22%
Erlichiose	1	0	1	2%
Esgana	1	0	1	2%
Infeção por <i>Giardia</i> sp.	1	0	1	2%
Infeção por <i>Hepatozoon</i> sp.	1	0	1	2%
Imunodeficiência Felina (FIV)	0	2	2	5%
Leishmaniose	0	0	0	0%
Leptospirose	2	0	2	5%
Leucemia Felina (FeLV)	0	2	2	5%
Micoplasmose Hemotrópica	0	1	1	2%
Panleucopénia	0	1	1	2%
Parvovirose	10	0	10	24%
Peritonite Infecciosa Felina (PIF)	0	3	3	7%
Rinotraqueíte Infecciosa Canina	1	0	1	2%
Toxoplasmose	2	1	3	7%
Total	22	19	41	100%

4.2.4. Endocrinologia

A especialidade de Endocrinologia destina-se ao diagnóstico e tratamento de doenças endócrinas, tendo-se observado ao longo do estágio apenas 9 casos, como demonstrado na **Tabela 7**.

Do total de casos observados, a doença mais observada foi o Hiperadrenocorticismo (44%), seguido de Diabetes *Mellitus* (33%).

Tabela 7 - Distribuição da casuística observada na especialidade de endocrinologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 9.

Endocrinologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Diabetes <i>Mellitus</i>	2	1	3	33%
Hipertiroidismo	0	1	1	11%
Hiperadrenocorticismo (Cushing)	4	0	4	44%
Hipoadrenocorticismo (Addison)	1	0	1	11%
Total	7	2	9	100%

O seguimento destes casos permitiu a observação de meios complementares de diagnóstico dirigidos à área de endocrinologia, entre os quais doseamentos de cortisol sérico, testes de supressão com dexametasona, e curvas de glicemia.

A agudização de determinadas doenças endócrinas pode originar emergências médicas, entre as quais *Crises Addisonianas* e cetoacidoses diabéticas, ambos incluídos na especialidade de Traumatologia e Urgência (**Tabela 21**) devido à urgência com que estes devem ser abordados.

4.2.5. Etologia

A especialidade de Etologia/Comportamento é a área responsável pelo diagnóstico e tratamento de distúrbios comportamentais. É cada vez mais reconhecida na medicina veterinária, tendo um total de 5 casos acompanhados pela estagiária ao longo do estágio curricular.

No HVBJ esta especialidade foi acompanhada em contexto de consulta, com o Dr. João Pedro Monteiro. Cada consulta tinha a duração de uma hora, onde se incluía uma anamnese detalhada dirigida à queixa dos tutores, bem como um questionário comportamental previamente preenchido, com vista a estabelecer o melhor tratamento terapêutico.

Tabela 8 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Etologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)],
n = 5.

Etologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (total)	Fr (%)
Agressividade por Proteção de Recursos	1	0	1	20%
Ansiedade de Separação	1	0	1	20%
Hiperatividade	1	0	1	20%
Medo Generalizado	1	0	1	20%
Micção Errática	0	1	1	20%
Total	4	1	5	100%

O acompanhamento desta especialidade permitiu à estagiária a observação de diversas técnicas de manipulação de animais, e a aprendizagem de novos conceitos e de diferentes terapias comportamentais, que poderiam incluir, quando oportuno, o uso de psicofármacos.

4.2.6. Gastroenterologia e Glândulas Anexas

A área de Gastroenterologia e Glândulas anexas destina-se ao tratamento de doenças do sistema digestivo, fígado, pâncreas, sistema biliar.

As alterações gastrointestinais são uma das principais razões de procura de assistência médico-veterinária, o que se comprova com o número de casos observados ao longo do estágio, correspondendo a uma frequência relativa de 15% da clínica médica observada (**Tabela 3**).

No total foram acompanhados 94 casos, tendo sido a gastroenterite por Ingestão de Corpos Estranhos a afeição mais frequentemente observada (19%), particularmente na espécie canina, como é demonstrado pela **Tabela 9**.

Tabela 9 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Gastroenterologia e glândulas anexas, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 94.

Gastroenterologia e Gl. anexas	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Colangiohepatite	2	5	7	7%
Colelitíase	2	0	2	2%
Colite Aguda	1	0	1	1%
Dilatação e Torção Gástrica	1	0	1	1%
Doença Inflamatória Intestinal (IBD)	1	0	1	1%
Fecaloma	1	0	1	1%
Gastrite Aguda Inespecífica	7	2	9	10%
Gastroenterite (Indiscrição Alimentar)	1	0	1	1%
Gastroenterite (Ingestão Corpo Estranho)	15	3	18	19%
Gastroenterite Hemorrágica	2	0	2	2%
Hepatopatia	2	2	4	4%
Hérnia do Hiato Esofágico	0	1	1	1%
Hérnia Inguinal	5	0	5	5%
Hérnia Perianal	1	0	1	1%
Íleus por Corpo Estranho Intestinal	2	0	2	2%
Intussusceção Intestinal por Corpo Estranho (CE)	1	0	1	1%
Lipidose Hepática	1	4	5	5%
Megacólon	1	0	1	1%
Megaesófago	1	2	3	3%
Mucocele Biliar	5	0	5	5%
Pancreatite	4	2	6	6%
Parasitismo Gastrointestinal	3	0	3	3%
Shunt Portossistémico	4	0	4	4%
Sialoadenite	1	0	1	1%
Triadite Felina	0	6	6	6%
Úlcera Gástrica	1	2	3	3%
Total	65	29	94	100%

A observação de diversas afeções dentro da área de gastroenterologia e glândulas anexas permitiu desenvolver um pensamento crítico relativamente à escolha dos exames complementares de diagnóstico mais adequados para cada caso, visto muitos dos sinais clínicos gastrointestinais serem idênticos e pouco específicos.

Dada a frequência com que estes animais ficavam internados, a estagiária conseguiu acompanhar mais detalhadamente a terapêutica instituída em cada caso, bem como determinados cuidados a ter com estes animais, como a colocação de sondas nasogástricas ou esofágicas nos animais em condições de subnutrição, bem como a escolha da nutrição mais adequada para cada quadro clínico.

4.2.7. Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia

Na especialidade de Ginecologia, andrologia e obstetrícia, destinada ao diagnóstico e tratamento de afeções do trato reprodutivo, apenas se observou um total de 14 casos (**Tabela 10**), sendo a Piómetra a doença mais frequente (46%), seguida de situações de Distócia e Síndrome do Ovário Remanescente (ambas com uma Fr (%) de 15%), tendo sido, esta última, apenas observada em gatas.

Tabela 10 - Distribuição da casuística observada na especialidade de GAO, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 14.

Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	Fi (Canina)	Fi (Felina)	Fi (Total)	Fr (%)
Aborto	1	0	1	8%
Criptorquidismo Unilateral	1	0	1	8%
Distócia	2	0	2	15%
Hiperplasia Endometrial Quística	1	0	1	8%
Hiperplasia Testicular	1	0	1	8%
Piómetra	5	1	6	46%
Síndrome do Ovário Remanescente	0	2	2	15%
Total	11	3	14	100%

Apesar de menos frequentes, os casos referentes a esta especialidade permitiram à estagiária a observação da apresentação ecográfica típica das diferentes afeções, nomeadamente em animais com Piómetra, uma afeção que pode constituir uma urgência médica na maioria dos casos, bem como adquirir competências para lidar com as diferentes afeções reprodutivas.

4.2.8. Hematologia e Imunologia

As especialidades de Hematologia e Imunologia destinam-se ao diagnóstico e tratamento de afeções sanguíneas e afeções imunitárias, respetivamente. No total observaram-se 15 casos, representando apenas 2% da clínica médica observada (**Tabela 3**). A afeção mais frequentemente observada foi anemia (80%), maioritariamente secundária a hemorragia, como é demonstrado pela **Tabela 11**.

Tabela 11 - Distribuição da casuística observada nas especialidades de hematologia e imunologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 15.

Hematologia e Imunologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Anemia	8	4	12	80%
Anemia Hemolítica Imunomediada	1	0	1	7%
Reação Anafilática	1	0	1	7%
Tromboembolismo	0	1	1	7%
Total	10	5	15	100%

Na maioria dos casos de anemia observados foram realizadas transfusões sanguíneas, o que permitiu à estagiária uma melhor compreensão das doses utilizadas e dos procedimentos necessários aquando das mesmas.

4.2.9. Nefrologia e Urologia

A especialidade de Nefrologia e Urologia, responsável pelo diagnóstico e tratamento de doenças do trato urinário, teve um total de 40 casos observados, sendo a Doença do Trato Urinário Inferior Felino a mais relevante (30%), seguida da Urolitíase (15%) e Insuficiência Renal Crônica (15%), como é representado pela **Tabela 12**.

Tabela 12 - Distribuição da casuística observada na especialidade de nefrologia e urologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 40.

Nefrologia e Urologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Doença Trato Urinário Inferior Felino	0	16	16	40%
Infeção do Trato Urinário	4	0	4	10%
Insuficiência Renal Aguda	2	2	4	10%
Insuficiência Renal Crônica	2	4	6	15%
Obstrução Uretral	1	0	1	2%
Pielonefrite Aguda	0	3	3	8%
Urolitíase	2	4	6	15%
Total	11	29	40	100%

A observação das diferentes doenças de trato urinário, muitas das quais com repercussões ao nível do exame de estado geral dos animais, permitiu a observação de procedimentos e exames complementares mais dirigidos, como cistocentese ecoguiada e urinálises tipo II, bem como a elaboração de terapêuticas dirigidas.

A Doença do Trato Urinário Felino foi a afeção mais reiterada, estando na maioria das vezes associada a situações de urgência médica, onde era necessária a estabilização do animal através de algaliação, e administração de fluidos.

4.2.10. Neurologia

A especialidade de Neurologia, responsável pelo diagnóstico e tratamento de doenças de sistema nervoso, foi maioritariamente acompanhada pela Doutora Maria Oliveira, Diplomada Especialista Europeia de Neurologia.

Segundo a **Tabela 13**, dos 25 casos observados, a afeção mais recorrente foi Herniação de Disco Intervertebral, com maior expressão na zona lombossagrada (36%).

Tabela 13 - Distribuição da casuística observada na especialidade de neurologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 25.

Neurologia	Tipo	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Epilepsia Idiopática		1	0	1	4%
Meningoencefalite de Origem Indeterminada		1	0	1	4%
Fratura e Luxação Vertebral		1	1	2	8%
Hérnia do Disco Intervertebral	Cervical	3	0	3	12%
	Toracolombar	5	0	5	20%
	Lombossagrada	9	0	9	36%
Meningite Bacteriana		1	0	1	4%
Síndrome de Horner		2	0	2	8%
Síndrome Vestibular Paradoxal		1	0	1	4%
Total		24	1	25	100%

Como a sintomatologia neurológica pode ter várias causas primárias, é necessária uma avaliação detalhada do exame de estado geral, neurológico e ainda ortopédico, de forma a conseguirmos localizar a origem da lesão. No HVBJ, eram ainda utilizados meios complementares, tais como a TC e colheitas de líquido cefalorraquidiano.

4.2.11. Odontoestomatologia

Odontoestomatologia designa a área responsável pelo diagnóstico e tratamento de afeções da cavidade oral e dentição.

De um total de 26 casos observados (**Tabela 14**), a afeção mais frequentemente observada foi Doença Periodontal (62%), principalmente em cães seniores, sendo que nos gatos houve um maior destaque da Gengivo-Estomatite Crónica Felina (31%), associada a outras comorbilidades.

Tabela 14 - Distribuição da casuística observada na especialidade de neurologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 26.

Odontoestomatologia	Canídeos (fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Abcesso Gengival	1	0	1	4%
Doença Periodontal	10	6	16	62%
Fenda do Palato Congénita	0	1	1	4%
Gengivo-Estomatite Crónica Felina	0	8	8	31%
Total	11	15	26	100%

4.2.12. Oftalmologia

A especialidade de Oftalmologia, responsável pelo estudo e tratamento de afeções oculares, foi a área mais observada ao longo do estágio derivado do interesse da estagiária pela mesma, correspondendo a uma 22% da clínica médica observada (**Tabela 3**). A afeção mais frequentemente observada foi Catarata (11%), como é possível observar na **Tabela 15**.

A autora acompanhou o Dr. Diogo Frias, que se encontrava no HVBJ uma vez por semana em contexto de consultas, o que permitiu a observação de diversas afeções, assim como a prática do exame oftalmológico e realização de exames complementares dirigidos, como o teste de fluoresceína, teste de *Schirmer*, tonometria, teste do reflexo pupilar fotomotor e, ainda, ecografias oculares.

Tabela 15 - Distribuição da casuística observada na especialidade de oftalmologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 139.

Oftalmologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Adenoma Pigmentado Benigno	1	0	1	1%
Atrofia Progressiva da Retina	5	0	5	4%
Blefarite	1	1	2	1%
Cataratas	15	1	16	11%
Cherry eye	2	0	2	1%
Conjuntivite	4	3	7	5%
Degenerescência Endotelial	8	2	10	7%
Degenerescência do Vítreo	1	0	1	1%
Luxação do Cristalino	1	1	2	1%
Descolamento de Retina (RD)	1	0	1	1%
Disautonomia Felina	0	1	1	1%
Distiquíase	5	0	5	4%
Ectrópion	4	0	4	3%
Entrópion	7	1	8	6%
Euribléfaro	4	0	4	3%
Glaucoma	3	1	4	3%
Hipópion	0	1	1	1%
Hifema	2	0	2	1%
Hordéolo	0	1	1	1%
Melanoma Difuso da Íris	0	1	1	1%
Obstrução Canal Lacrimal	1	1	2	1%
Pannus	1	0	1	1%
Perfuração da Córnea	4	4	8	6%
Protrusão da 3ª Pálpebra	1	0	1	1%
Quemose	1	1	2	1%
Queratite Herpética	0	3	3	2%
Queratite Imunomediada	8	0	8	6%
Queratoconjuntivite Seca (KCS)	5	0	5	4%
SCCED	9	0	9	6%
Simbléfaro	0	1	1	1%
Triquiíase	4	0	4	3%
Úlcera Corneana	6	1	7	5%
Úlcera <i>Melting</i>	3	1	4	3%
Uveíte	4	2	6	4%
Total	111	28	139	100%

4.2.13. Oncologia

A especialidade de Oncologia dedica-se ao diagnóstico, estadiamento e terapêutica de doenças oncológicas. Num total de 25 casos observados (**Tabela 16**), Linfoma foi a afeção mais frequentemente observada, com uma Fr (%) de 24%, seguido de Hemangiossarcoma, com 16%.

Torna-se importante salientar que alguns dos diagnósticos obtidos foram apenas confirmados por citologia, não sendo realizada análise histopatológica, maioritariamente por opção dos tutores.

Tabela 16 - Distribuição da casuística observada na especialidade de oncologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 25.

Oncologia	Tipo	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Carcinoma	Células Escamosas	0	2	2	8%
	Urotelial	2	0	2	8%
	Mamário	2	1	3	12%
	Pulmonar	1	1	2	8%
Hemangiossarcoma		4	0	4	16%
Insulinoma		1	0	1	4%
Leydigocitoma		1	0	1	4%
Linfoma		4	2	6	24%
Mastocitoma		2	0	2	8%
Melanoma uveal		0	1	1	4%
Osteossarcoma		1	0	1	4%
Total		18	7	25	100%

O acompanhamento de casos oncológicos permitiu a observação da recolha de amostras citológicas e biópsia de tecidos para diagnóstico das diferentes afeções e planeamento dos protocolos de quimioterapia selecionados para cada caso.

4.2.14. Otorrinolaringologia

Otorrinolaringologia, área responsável pelo diagnóstico e tratamento de afeções ouvido, nariz, seios paranasais, faringe e laringe, apresentou um total de 11 casos observados, sendo a otite externa a afeção mais predominante, com uma Fr (%) de 73%, como é possível observar pela **Tabela 17**.

Tabela 17 - Distribuição da casuística observada na especialidade de otorrinolaringologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 11.

Otorrinolaringologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Otite Externa	7	1	8	73%
Otohematoma	1	0	1	9%
Rinite Alérgica	1	0	1	9%
Perfuração do Tímpano	1	0	1	9%
Total	10	1	11	100%

4.2.15. Pneumologia

Pneumologia é a especialidade responsável pelo estudo, diagnóstico e tratamento de afeções do trato respiratório. Nesta área observou-se um total de 27 casos (**Tabela 18**), cuja afeção mais frequentemente observada foi Contusão Pulmonar (22%), seguida de Efunção Pleural e Pneumonia, ambas com uma Fr (%) de 15%.

A sintomatologia respiratória pode ser comum a diferentes afeções, pelo que se torna importante não só a realização de um exame físico dirigido, mas também de exames complementares de diagnóstico, como é o caso das radiografias torácicas. A estagiária pôde observar a realização de diferentes procedimentos, como colocações de drenos torácicos, e toracocenteses, assim como firmar a diferenciação de diferentes padrões radiográficos e ruídos respiratórios.

Tabela 18 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Pneumologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 27.

Pneumologia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Asma Felina	0	1	1	4%
Bronquite Séptica	0	1	1	4%
Contusão Pulmonar	5	1	6	22%
Edema Pulmonar	1	0	1	4%
Efunção Pleural	2	2	4	15%
Estenose Traqueia	2	0	2	7%
Hemotórax	2	1	3	11%
Pneumotórax	2	1	3	11%
Pneumonia	3	1	4	15%
Síndrome Respiratório Braquicéfalo	2	0	2	7%
Total	19	8	27	100%

4.2.16. Ortopedia

A especialidade de Ortopedia dedica-se ao diagnóstico e tratamento de afeções músculo-esqueléticas e corresponde a 6% da clínica médica.

Segundo a **Tabela 19**, num total de 38 casos, as principais afeções observadas foram Fraturas do Fémur (13%), em especial na espécie felina, e Rotura de Ligamento cruzado cranial (13%).

O acompanhamento desta especialidade permitiu a consolidação do exame ortopédico e uma visualização mais detalhada de imagens radiográficas do esqueleto axial e apendicular.

Tabela 19 – Distribuição da casuística observada na especialidade de ortopedia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 38.

Sistema Músculo-Esquelético	Tipos	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Displasia da Articulação Coxofemoral		4	0	4	11%
Discoespondilose		2	0	2	5%
Fratura	Costelas	2	1	3	8%
	Fémur	1	4	5	13%
	Mandíbula	0	1	1	3%
	Pélvis	2	1	3	8%
	Rádio/Ulna	1	0	1	3%
	Tíbia/Fíbula	1	1	2	5%
Luxação	Coxofemoral	2	1	3	8%
	Patela	3	0	3	8%
Osteoartrite		4	0	4	11%
Panosteíte		1	0	1	3%
Rotura de Ligamento	Cruzado Cranial	5	0	5	13%
Síndrome de Hiperflexão do Carpo		1	0	1	3%
Total		29	9	38	100%

4.2.17. Toxicologia

A Toxicologia dedica-se ao estudo, diagnóstico e tratamento de lesões causadas por exposição a substâncias químicas tóxicas. Esta teve um total de 25 casos observados (Tabela 20), sendo a intoxicação por Dicumarínicos a mais frequentemente observada, com uma Fr (%) de 36%.

Tabela 20 - Distribuição da casuística observada na especialidade de Toxicologia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 25.

Tóxico	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Canabinoides	1	0	1	4%
Dicumarínicos	9	0	9	36%
Metaldeídos	2	0	2	8%
Organofosforados	1	0	1	4%
Intoxicação por Origem Indeterminada	6	0	6	24%
Paracetamol	1	0	1	4%
Permetrinas	0	2	2	8%
Teobromina	3	0	3	12%
Total	23	2	25	100%

Na maioria dos casos as intoxicações constituíam uma urgência médica, devido aos sinais clínicos que os animais apresentam, frequentemente de carácter neurológico e gastrointestinal. Ao acompanhar esta área, a estagiária pôde observar o maneiio terapêutico realizado para cada caso, baseando-se este na indução do vômito ou esvaziamento gástrico, na administração repetida de carvão ativado, fluidoterapia e até administração de emulsões lipídicas intravenosas.

4.2.18. Traumatologia e Urgência

Nestas áreas estão contabilizados os pacientes que necessitam de estabilização urgente, o que corresponde a 6% da clínica médica observada.

Como é possível constatar pela **Tabela 21**, os casos mais frequentemente observados eram referentes a Hemoabdómen (21%), seguido de Lacerações de Pele com Exposição dos Tecidos Subjacentes (18%).

Tabela 21 - Distribuição da casuística observada nas especialidades de traumatologia e urgência, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 39.

Traumatologia e Urgência	Canídeos (fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Cetoacidose Diabética	1	0	1	3%
Crise Addisoniana	1	0	1	3%
Hemoabdómen	7	1	8	21%
Hérnia Abdominal Traumática	3	1	4	10%
Inalação de Dióxido de Carbono	1	0	1	3%
Lacerações da Pele com Exposição de Tecidos Subjacentes	4	3	7	18%
Proptose Ocular Traumática	1	1	2	5%
Queimadura Química	0	1	1	3%
Status Epilepticus	4	2	6	15%
Transecção Completa da Medula	1	0	1	3%
Traumatismo Craniano	2	3	5	13%
Uroabdómen	2	0	2	5%
Total	27	12	39	100%

A autora considera que o acompanhamento desta área permitiu aquisição de um raciocínio clínico, uma maior capacidade de resposta em situações de urgência médica e a realização dos exames complementares mais utilizados em contexto de urgência, tais como: medição do lactato sérico, medição dos níveis de glicemia séricos e ultrassonografias dirigidas ao traumatismo abdominal - *Abdominal Focus Assessment with Sonography for Trauma* (A-FAST) - ou ao traumatismo torácico - *Thoracic Focus Assessment with Sonography for Trauma* (T-FAST).

4.3. Clínica Cirúrgica

Dividida em três partes, Cirurgia Geral e Tecidos Moles, Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia, a Clínica Cirúrgica possui um total de 175 casos observados, tendo sido estes acompanhados ao longo das semanas em que a estagiária se encontrava nos turnos de cirurgia, onde era responsável por ajudar na preparação pré-cirúrgica do paciente, auxiliar em algumas cirurgias e monitorizar os pacientes.

A área que apresentou um maior número de casos foi a de cirurgia de tecidos moles (85%), como é possível constatar pela **Tabela 22**.

Tabela 22 - Distribuição casuística da área clínica cirúrgica, por especialidade e espécie, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [(Fr %)], n = 175.

Clínica Cirúrgica	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Cirurgia Geral e de Tecidos Moles	104	44	148	85%
Cirurgia Ortopédica	7	5	12	7%
Neurocirurgia	15	0	15	9%
Total	126	49	175	100%

4.3.1. Cirurgia Geral e de Tecidos Moles

Nesta área foram observados 148 casos (**Tabela 23**), muitos dos quais referentes a Cirurgias Eletivas, Ovariectomias (11%) e Orquiectomias (11%), ou de rotina, como é o caso de Destartarizações (11%).

Tabela 23 - Distribuição da casuística observada na cirurgia geral e de tecidos moles, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [(Fr %)],
n = 148.

Cirurgia geral e tecidos moles	Cirurgia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Biópsia	Biópsia Cirúrgica	10	1	11	7%
Bexiga	Cistotomia	2	0	2	1%
	Cistorrafia	1	0	1	1%
Endoscopia	Broncoscopia	1	2	3	2%
	Gastrosocopia	4	0	4	3%
Odontologia	Destartarização	14	3	17	11%
	Exodontia	6	4	10	7%
Oftalmologia	Enucleação do Globo Ocular	3	1	4	3%
	Correção de Entrópion e Ectrópion	1	0	1	1%
	Dacriocistorrinostomia	1	0	1	1%
	Facoemulsificação	0	1	1	1%
Pavilhão auricular	Resolução de Otohematoma	1	0	1	1%
Pele e tecidos anexos	Herniorrafia Inguinal	5	0	5	3%
	Lacerações Cutâneas	4	0	4	3%
	Nodulectomia	6	2	8	5%
Sistema Gastrointestinal	Gastropexia Preventiva	1	0	1	1%
	Gastrotomia	7	1	8	5%
	Enterectomia	3	0	3	2%
	Enterotomia	5	1	6	4%
Cirurgia do sistema biliar	Colecistectomia	1	0	1	1%
sistema hemolinfático	Esplenectomia	5	0	5	3%
Sistema reprodutor	Mastectomia	0	1	1	1%
	Orquiectomia	6	11	17	11%
	Ovariectomia laparoscópica	3	0	3	2%
	Ovariectomia	4	13	17	11%
	Ovariohisterectomia	10	2	12	8%
Sistema respiratório	Nosectomia	0	1	1	1%
Total		104	44	148	100%

4.3.2. Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia

A área de Neurocirurgia foi a segunda mais acompanhada com uma Fr (%) de 9% (Tabela 22), tendo sido a Hemilaminectomia a cirurgia mais frequentemente observada (48%).

Na área de ortopedia a intervenção mais observada foi a Osteotomia de Nivelamento da Meseta Tibial, com uma Fr (%) de 15% (Tabela 24).

Tabela 24 - Distribuição da casuística observada nas áreas de cirurgia ortopédica e Neurocirurgia, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)], n = 27.

Cirurgia ortopédica e Neurocirurgia	Cirurgia	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Cirurgia Ortopédica	Amputação Membro Pélvico	1	1	2	7%
	Ostectomia da Cabeça e Colo do Fémur	2	0	2	7%
	Osteossíntese do Úmero (Fixação Externa)	0	1	1	4%
	Osteossíntese Mandibular	0	1	1	4%
	Osteossíntese de Fémur	0	2	2	7%
	Osteotomia de Nivelamento da Meseta Tibial	4	0	4	15%
Neurocirurgia	Hemilaminectomia	13	0	13	48%
	<i>Ventral Slot</i>	2	0	2	7%
Total		22	5	27	100%

5. Procedimentos Médicos

A **Tabela 25** retrata alguns dos procedimentos observados ao longo do estágio, tendo sido selecionados apenas os mais relevantes.

As cistocenteses ecoguiadas (23%) foram o procedimento mais realizado/observado, seguindo-se a colocação de tubo de alimentação esofágico (12%).

Tabela 25 - Distribuição da casuística dos procedimentos observados, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa em percentagem [Fr (%)], n = 108.

Procedimentos Médicos	Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Abdominocentese	10	5	15	10%
Algaliação Uretral	3	11	14	10%
Cistocentese ecoguiada	20	14	34	23%
Colheita de Líquido Cefalorraquidiano	2	0	2	1%
Colocação de tubo de alimentação esofágico	6	12	18	12%
Enema	2	0	2	1%
Administração de Plasma Rico em Plaquetas (PRP)	1	0	1	1%
Quimioterapia	7	0	7	5%
Toracocentese	4		4	3%
Transfusão sanguínea	8	3	11	7%
Urohidropulsão Retrógrada (UR)	1		1	1%
Total	64	45	108	73%

6. Exames Complementares de diagnóstico

Na **Tabela 26** estão representados os exames complementares de diagnóstico acompanhados e realizados durante o estágio curricular, não estando contabilizados os exames usados mais rotineiramente, de contabilização difícil, como é o caso dos hemogramas, bioquímicas, urinálises tipo II e testes rápidos.

Os exames complementares mais visualizados centram-se na área de oftalmologia devido ao elevado número de casos oftalmológicos acompanhados pela estagiária e ao facto de estes constituírem uma parte fundamental de um exame oftalmológico completo.

O Teste da Fluoresceína (22%) foi o exame mais observado, seguido da Ecografia (7%). O acompanhamento e realização de exames complementares permitiu colocar em prática a execução e interpretação dos mesmos.

Tabela 26 - Distribuição da casuística dos exames complementares observados, expressa em frequência absoluta por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa em percentagem [Fr (%)], n = 681.

Exames Complementares de Diagnóstico		Canídeos (Fip)	Felinos (Fip)	Fi (Total)	Fr (%)
Citologia		18	7	25	4%
Eletrocardiograma		3	0	3	1%
Histopatologia		8	2	10	2%
Imagiologia	Ecocardiografia	7	9	16	2%
	Ecografia Ocular	8	6	14	2%
	Radiografia	15	3	18	3%
	Tomografia Computorizada	30	1	31	5%
	Ecografia	48	16	64	7%
	A-FAST	11	6	17	3%
	T-FAST	8	4	12	2%
Citologia por PAAF		4	3	7	1%
Testes Dermatológicos	Teste da fita-cola	12	2	14	2%
	Raspagem cutânea	7	1	8	1%
	Tricograma	4	2	6	1%
	Lâmpada Wood	3	2	5	1%
Testes Oftalmológicos	Teste de Schirmer	112	28	140	20%
	Teste da Fluoresceína	116	30	146	22%
	Medição da Pressão Intraocular (TonoPen)	112	28	140	20%
	Teste cPLR	5	0	5	1%
Total		531	150	681	100%

II – Monografia: Carcinoma Urotelial da Bexiga em cães

1. Introdução

As neoplasias do trato urinário causam, frequentemente, uma condição debilitante, que põe em risco a vida do animal. No cão, a bexiga é a localização mais comum de neoplasias do trato urinário, sendo que neoplasmas de bexiga e uretra apenas correspondem a 2% de todas as neoplasias malignas¹⁻⁶.

O carcinoma das células de transição, atualmente designado de carcinoma urotelial (UC), é a neoplasia de trato urinário inferior mais comum, tanto no cão como no gato, representando cerca de 75% de todas as neoplasias vesicais de origem epitelial, na espécie canina^{1-3,7}. Tanto no cão como no gato, o UC da bexiga é geralmente considerado um neoplasma com um desenvolvimento rápido e invasivo, com potencial de metastização, sendo que na sua maioria são tumores papilares de alto grau de malignidade^{3,7}.

A sua localização preferencial é o trígono vesical, no entanto, pode envolver a uretra, em 56% dos cães, e a próstata, em 29% dos machos^{1,2,6}. As lesões papilares e o espessamento da parede da bexiga são características que resultam em sintomatologia associada a doenças do trato urinário inferior, tais como disúria, hematúria, polaquiúria e estrangúria; e que levam a obstruções parciais ou totais do trato urinário inferior^{1,3,6}. Na sua maioria, na altura do diagnóstico, o UC já se encontra localmente disseminado e cerca de 20% dos cães apresenta metástases distantes⁷.

Atualmente o UC representa vários desafios, no entanto, ao longo dos anos tem havido progressos na abordagem a cancros vesicais em cães. Para além disso, devido à semelhança entre o UC em cães e humanos, é expectável que se possa adaptar eventuais progressos a ambas as espécies, com vista a melhorar o prognóstico da doença⁷.

2. Anatomia e Histologia da Bexiga

2.1. Anatomia da Bexiga

A bexiga, local onde é armazenada urina, é um órgão oco e musculomembranoso cuja forma, tamanho e posição na cavidade abdominal se alteram conforme a quantidade de urina existente na mesma^{8,9}. Esta localiza-se na cavidade pélvica e apresenta um ápex cranial, um corpo intermédio e um colo caudal, que se conecta à uretra^{10,11}.

A superfície do lúmen apresenta pregas de forma irregular, que desaparecem aquando da distensão da bexiga, exceto duas pregas que se prolongam desde a abertura ureteral até ao colo, local onde se unem para formar a crista uretral, que se continua pela uretra⁸. Na zona do colo da bexiga, a área triangular formada pelos orifícios ureterais e pelo orifício uretral, designa-se por trígono vesical (Figura 1)^{8,9}.

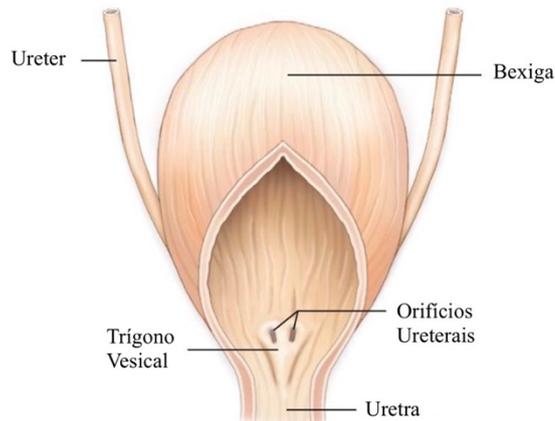


Figura 1 - Anatomia da Bexiga. Adaptado de Beal (2016)¹².

2.2. Histologia da Bexiga

Quanto à sua organização histológica, a parede da bexiga é composta por um epitélio de transição que, dependendo do seu grau de distensão, possui entre duas a catorze camadas¹³. Subjacente a essa, encontra-se a lâmina própria, uma camada de tecido conjuntivo laxo que contribui para a capacidade de contração e distensão do órgão¹³. A túnica muscular é composta por fibras elásticas e músculo liso, dividindo-se em três camadas: camada longitudinal interna, camada circular média e camada longitudinal externa; que, juntas, formam o músculo detrusor^{14,15}. Por último, a camada mais externa, também designada de serosa ou adventícia, é composta por tecido conjuntivo laxo, artérias, veias e vasos linfáticos (Figura 2)¹⁵.

O epitélio de transição, também designado de urotélio, é característico do sistema urinário, estando presente na pélvis renal, ureteres e bexiga^{15,16}. As células basais, conectadas à membrana basal, são compactas e cuboides enquanto as intermédias apresentam uma forma colunar¹⁵. As células da superfície adquirem uma forma de cúpula, o que lhes permite manter a impermeabilidade do epitélio, mesmo estando sujeitas a constantes alterações de pressão e distensão^{16,17}. Estas características do urotélio permitem o armazenamento de urina quimicamente tóxica por longos períodos de tempo, sem qualquer dano para os tecidos¹⁵.

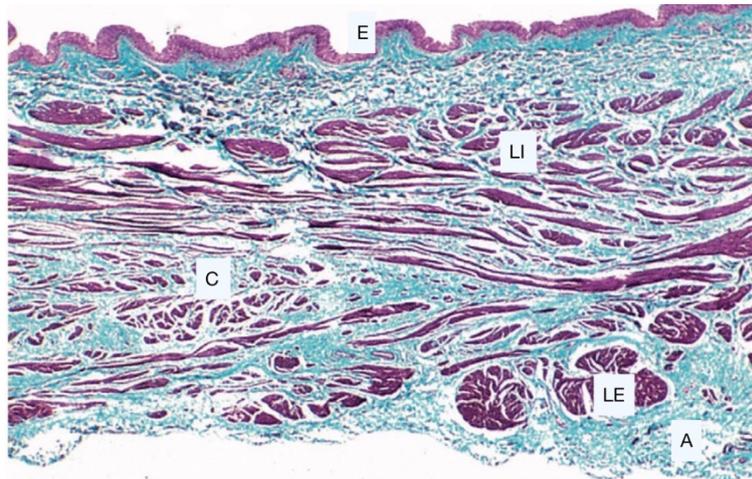


Figura 2 - Corte Histológico da parede da bexiga. **E**: Epitélio de Transição; **LI**: camada muscular longitudinal interna; **C**: camada muscular circular média; **LE**: camada muscular longitudinal externa; **A**: Adventícia. (Coloração Tricrómio de *Masson*). Adaptado de Young *et al.* (2014)¹⁵.

3. Etiologia e Fatores de Risco

A etiologia de neoplasmas vesicais malignos é multifatorial. Há determinados fatores de risco associados ao aparecimento de UC, designadamente a raça, o sexo, o histórico de castração/esterilização, obesidade, a exposição a desparasitantes tópicos para pulgas e carraças, exposição a herbicidas/inseticidas, tratamentos com ciclofosfamida, ou habitação perto de zonas industriais^{1,3,7}.

Esta neoplasia tem tendência a desenvolver mais frequentemente em fêmeas mais velhas, com idades compreendidas entre os nove e onze anos, especialmente se esterilizadas¹. Apesar de afetar cães mais velhos, este pode ocorrer numa minoria de

animais mais jovens^{2,6}. Para além da idade e do sexo, a raça constitui um fator predisponente bastante significativo¹.

3.1. Predisposição sexual

Como referido anteriormente, a razão entre fêmeas e machos com UC aproxima-se de 2:1, apesar de esta ser menos pronunciada em raças predispostas ao aparecimento deste cancro^{1,2}.

Esta predisposição poderá estar relacionada com o comportamento de marcação do território dos machos, que aumenta a frequência de micção dos mesmos quando comparado com as fêmeas, permitindo-lhes uma exposição menos prolongada do urotélio da bexiga a potenciais agentes carcinogénicos presentes na urina⁴. Ainda assim, esta justificação não se poderá aplicar a animais que permaneçam no interior de casa, cuja frequência de micção está dependente das vezes que são passeados, o que, normalmente, corresponderá a uma frequência de duas a três vezes por dia².

Outro fator que poderá justificar a maior predisposição em fêmeas poderá estar relacionado com o facto das fêmeas terem uma percentagem corporal de gordura superior à dos machos, o que, conseqüentemente, levará a um maior armazenamento de carcinogénicos ambientais lipofílicos, comparativamente aos machos⁴. O mesmo se poderá verificar em animais com excesso de peso.

3.2. Predisposição racial

A causa da predisposição de determinadas raças ao desenvolvimento do UC não é conhecida, no entanto, suspeita-se que poderá estar relacionada com uma predisposição genética, que predetermina diferenças nas vias bioquímicas que ativam e detoxificam os carcinogénios⁴.

Decorrente da análise efetuada pela *Veterinary Medical Database* (VMDB), entre os anos de 1999 e 2010, que comparava a razão de probabilidades [*Odds Ratios* (ORs)] do risco de desenvolvimento de UC em determinadas raças, quando comparadas a raças cruzadas, verificou-se que os *Scottish Terrier* apresentam uma probabilidade 18 a 21 vezes superior de desenvolver o cancro, quando comparados com cães de raça cruzada^{4,7}. Seguido destes e de forma decrescente, raças como *Eskimo* (OR=6.58), *Shetland*

Sheepdog (OR=6.05), *West Highland Terrier* (OR=5.84), *Keeshond* (OR=4.26), *Samoyed* (OR=3.43), *Beagle* (OR=3.09) e *Dálmatas* (OR=2.43) também apresentaram uma maior predisposição para o desenvolvimento de UC, quando comparados com cães de raças cruzadas⁷.

Uma possível estratégia para reduzir o risco de desenvolvimento de UC advém de um estudo realizado em cães da raça *Scottish Terrier*, onde se observou que o consumo de qualquer tipo de vegetais, pelo menos três vezes por semana, associados à dieta habitual do animal, reduziu em 70% o risco de desenvolvimento de UC na raça¹⁸.

Os carotenoides e os retinol, dois dos componentes mais importantes dos vegetais verdes e amarelos, atuam como antioxidantes, inibindo potenciais carcinogênicos, e suprimem a proliferação de lesões pré-neoplásicas recentes¹⁸. Os carotenoides, devido à sua capacidade lipossolúvel, conseguem alterar a estrutura e integridade das membranas celulares, tornando-as impermeáveis à entrada de substâncias carcinogênicas¹⁸.

3.3. Predisposição hormonal

Em animais esterilizados, as concentrações de Hormona Luteínica (LH) são trinta vezes superiores às que se encontram em animais não esterilizados¹⁹.

Apesar do papel da hormona luteinizante (LH) ser maioritariamente reprodutivo, existem recetores de LH presentes ao longo do corpo do animal, cuja função ainda não é conhecida mas considera-se que possam estimular a divisão celular e libertação de óxido nítrico¹⁹. Na bexiga e uretra existem vários recetores de LH, que adquirem maior expressão em animais submetidos a gonadectomias, cujo risco de desenvolvimento de UC é superior ao de cães não esterilizados¹⁹. Kutzler (2020) verificou uma grande expressão dos recetores de LH em tecidos de UC¹⁹.

3.4. Desparasitantes tópicos externos

Num estudo realizado por Raghavan *et al.* (2004), em cães da raça *Scottish Terrier*, determinou-se que o uso de pipetas *spot-on* contra pulgas e carraças, cujos princípios ativos eram fipronil ou imadacloprid, não estava associado a um maior risco de desenvolvimento de UC^{7,20}.

No entanto, produtos com formulações mais antigas, como champôs, pós, sprays e coleiras, podem conter até 96% de ingredientes inertes na sua constituição, que incluem destilados de petróleo e solventes aromáticos de petróleo, como o benzeno, tolueno e xileno, com possíveis propriedades carcinogénicas²⁰.

O risco de desenvolvimento de UC quando sujeitos a desparasitantes tópicos é superior em cães obesos, o que sugere que os pesticidas podem ficar armazenados no tecido adiposo, prolongando a sua atividade carcinogénica²⁰.

3.5. Herbicidas

O risco de desenvolvimento de UC em cães da raça *Scottish Terrier* expostos a herbicidas compostos por ácido diclorofenoxiacético (2,4-D), é quatro vezes superior ao de cães sem qualquer tipo de exposição aos compostos. Apesar de, em cães, não estar reportada atividade carcinogénica por parte deste, em humanos acredita-se que tenha atividade carcinogénica²¹.

Estes herbicidas são absorvidos maioritariamente a nível do estômago e intestinos, através de ingestão ou *grooming*, podendo também ser absorvidos pela pele, de forma mais lenta e menos eficiente. Após a sua absorção, estes ligam-se a proteínas, sendo distribuídos pelo fígado, rins e cérebro, e excretados através dos túbulos renais. Assim, é esperado que cães expostos diariamente ou semanalmente a erva tratada com 2,4-D, a longo prazo excretem o composto pela urina, o que permitirá um contacto constante do mesmo com o urotélio da bexiga²¹.

Segundo um estudo, cujo objetivo era determinar a concentração de herbicidas existentes na urina de cães expostos e não expostos a três dos compostos mais comumente usados em herbicidas - 2,4-D, ácido 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)propanóico (MCPP) e ácido dinicotínico – verificou-se que, pelo menos um dos três compostos estudados foi detetado em 76% dos cães que habitavam terrenos regularmente tratados e em 50% dos cães que habitavam terrenos sem qualquer tipo de tratamento, sendo que estes últimos poderiam ter sido expostos aos compostos durante os passeios diários²².

Como estratégias de prevenção, em especial em raças predispostas ao desenvolvimento de UC, dever-se-á limitar a exposição a terrenos submetidos a tratamentos com herbicidas⁷.

3.6. Tratamentos com ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizado em tratamentos de vários cânceros, tanto em pessoas como em cães²³. As indicações para o seu uso em cães incluem linfoma, sarcomas e carcinomas, sendo também utilizada em doenças imunomediadas, tais como artrites reumatóides, trombocitopenias imunomediadas, anemia hemolítica imunomediada e pênfigo vulgar²⁴.

Tal como outros agentes citotóxicos, a ciclofosfamida pode causar mielossupressão, distúrbios gastrointestinais e alopecia, no entanto, ao contrário de outros agentes quimioterápicos, esta ainda pode originar cistites hemorrágicas estéreis, que parecem ser dose-independentes^{23,25}.

As cistites hemorrágicas estéreis (CHE) originam hemorragia e fibrose do urotélio da bexiga, tendo já sido reportado o conseqüente aparecimento de carcinoma urotelial em cães e humanos, vários anos após a terapia^{23,25}. O mecanismo pelo qual estas se originam poderá ser explicado pela formação de acroleína, um metabolito resultante da oxidação da ciclofosfamida no fígado, que se acumula na urina e que, devido aos seus efeitos inflamatórios, causa edema da submucosa, hemorragia, necrose e fibrose do epitélio da mucosa vesical²⁴⁻²⁶.

3.7. Poluição Ambiental

Recentemente surgiu um estudo que tinha como objetivo determinar o risco de desenvolvimento de UC, tendo em conta a quantidade de contaminantes presentes na água canalizada ou os níveis elevados de poluição atmosférica, medidos através da agência de proteção ambiental e a *National Air Toxics Assessment*²⁷. Os resultados obtidos demonstraram que, cães que vivem em países cujas concentrações totais de trihalometanos são mais elevadas ou em países com níveis atmosféricos de ozono (O₃) mais elevados do que o determinado pelas recomendações da EPA, têm uma maior probabilidade de desenvolver UC²⁷.

Os THM são subprodutos reativos do cloro, originados no processo de desinfecção da água, considerados mutagénicos e têm sido relacionados com o aparecimento de neoplasias na bexiga em humanos²⁷. O O₃ é gerado pelas reações oxidativas entre o

nitrogénio e outros compostos voláteis, presentes na atmosfera e é considerado um marcador importante de má qualidade do ar²⁷.

4. Classificação e estadiamento do UC

Em medicina veterinária, podemos dividir o UC consoante o seu padrão de desenvolvimento, podendo este ser papilar ou não papilar, e invasivo ou não invasivo, sendo que a invasão tumoral pode limitar-se à lâmina própria da bexiga ou estender-se até às camadas musculares e, nalguns casos, até à serosa^{6,28}.

Na sua maioria, os UC são tumores papilares invasivos, sendo os não papilares invasivos, o segundo tipo mais comumente observado. Os tumores não papilares e não invasivos, também designados de carcinoma *in situ*, ficam apenas confinados à superfície do urotélio, sendo o tipo menos comum²⁸.

A classificação do tumor compreende a avaliação histopatológica e quantificação de parâmetros correlacionados com o comportamento invasivo do mesmo tendo em conta a sua morfologia histológica. Em medicina veterinária, foram propostos três sistemas de classificação para o UC, por Valli *et al.* (1995), Patrick *et al.* (2006) e, mais recentemente, Meuten *et al.* (2017)²⁸⁻³⁰. O sistema de classificação histopatológica mais recente (**Tabela 27**), assenta na capacidade de invasão tumoral. Assim, os tumores invasivos são classificados como tendo alto grau de malignidade, enquanto os não invasivos são classificados com baixo grau de malignidade. Para além disso, este sistema também tem em conta a polaridade celular, atividade mitótica, atipia nuclear e morfologia tumoral^{2,28}.

Tabela 27 – Esquema do Sistema de Classificação de UC em animais, adaptado de Meuten *et al.* (2017) ^{2,28}

Sistema de classificação de UC em animais	
Grau de Malignidade	Características
Baixo grau	Papilar ou não papilar; com ordenação celular; atipia celular leve a moderada; anormalidades nucleares: núcleo de maiores dimensões, nucléolos visíveis, com mitoses reduzidas a ausentes; ausência de invasão celular.
Alto grau	Papilar ou não papilar; com perda de polaridade celular; crescimento desorganizado; atipia celular marcada; pleomorfismo nuclear: cromatina aglomerada; nucléolos proeminentes; mitoses marcadas; presença de invasão celular proeminente, com possível disseminação para o sistema sanguíneo e linfático.

O sistema de estadiamento mais utilizado globalmente em medicina veterinária é o TNM (*Tumor/node/metastasis*), estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (**Tabela 28**), e tem em consideração três parâmetros: o tamanho do tumor primário; metastização para os linfonodos locais ou regionais; metastização do tumor para órgãos mais distantes^{31,32}. Assim, é possível avaliar a extensão da afeção, elaborar um tratamento e determinar o prognóstico³³.

O estadiamento clínico inclui um exame físico completo e a realização de meios complementares de diagnóstico imagiológicos, que compreendem exames como: radiografia torácica e abdominal, cistografia, ecografia e TC⁴.

Num grupo de 102 cães, 16% apresentava metástases regionais e 14% metástases disseminadas, na altura do seu diagnóstico^{6,3,1}. Já num estudo anatomopatológico, que incluía 137 cães, 42% apresentava metástases regionais e 58% apresentava metástases disseminadas^{6,1}. Quando aplicado o critério da OMS, 78% dos cães apresentavam tumores T2 e 20% apresentavam tumores T3 (**Tabela 28**)¹.

Os locais mais comuns de desenvolvimento de metástases são os pulmões e linfonodos regionais, tendo sido também detetadas noutras locais, incluindo fígado, rim, glândula adrenal, baço, osso, pele, coração, cérebro e trato gastrointestinal (GI)^{1,3}.

Tabela 28 - Classificação TNM de UC na bexiga em cães, adaptado de Owen *et al.* (1980)¹.

Sistema de estadiamento clínico (TNM) para cães com UC na bexiga	
T: Tumor Primário	Tis: Carcinoma <i>in situ</i> T0: Sem evidência de tumor primário T1: Tumor superficial papilar T2: Invasão tumoral da parede vesical T3: Invasão tumoral de órgãos adjacentes
N: Linfonodos Regionais (Linfonodos íliaco interno e externo)	N0: Sem evidência de envolvimento nos linfonodos N1: Envolvimento dos linfonodos regionais N2: Envolvimento dos linfonodos regionais e linfonodos adjacentes à região afetada
M: Metástases	M0: Sem evidência de metástases à distância M1: Metástases à distância

5. Apresentação clínica

A sintomatologia mais frequentemente presente em cães com UC inclui hematúria, estrangúria, disúria e polaquiúria, podendo os sinais clínicos estar presentes semanas a meses antes do diagnóstico. Outros sinais clínicos menos frequentes são tenesmo, letargia, perda de peso e claudicação, secundária a metástases ósseas ou a osteopatia hipertrófica^{1,3,7}.

A apresentação clínica pode mimetizar infecções do trato urinário, estando estas presentes em 30% dos cães e gatos com UC. A existência de uma ITU concomitante, poderá justificar a redução ou resolução temporária dos sinais clínicos quando utilizada terapêutica antimicrobiana^{1,2}. As cadelas, por sua vez, estão mais predispostas a desenvolver ITU, o que poderá ser justificado pelo encurtamento da uretra relativamente aos machos, que permite a ascensão bacteriana até ao trato urinário³⁴.

6. Abordagem diagnóstica

6.1. Exame físico

O exame físico, que inclui toque retal, poderá revelar um espessamento da uretra e trígono vesical, uma massa vesical ou apenas uma bexiga distendida, linfadenopatia dos linfonodos ilíacos e pélvicos e prostatomegália em cães machos. Um exame físico normal não descarta a existência de UCI^{1,7}.

Quando existe suspeita de UC é importante avaliar o estado geral do animal, recorrendo a análises sanguíneas, urinálise e exames imagiológicos⁷.

6.2. Análises sanguíneas

As análises sanguíneas incluem hemograma e análises bioquímicas. No hemograma poderá existir uma anemia, derivada da perda de sangue pela urina ou de um processo inflamatório crónico, no entanto, existem outras causas para a sua existência, pelo que é importante avaliar os parâmetros tendo em conta o histórico do animal².

Nas análises bioquímicas, poderá existir um ligeiro aumento das enzimas hepáticas - Fosfatase Alcalina e Alanina Aminotransferase. Em 15% dos cães observa-se uma azotemia pós-renal, secundária a uma eventual obstrução urinária².

6.3. Urinálise

A recolha de urina para análise deverá ser feita por colheita livre ou cateterização, devendo a colocação do cateter ser realizada de forma a evitar perfuração iatrogénica da parede da uretra e/ou bexiga^{7,35}. Se for necessária a realização de cistocentese, esta deverá ser ecoguiada, de modo a evitar a esfoliação celular da massa tumoral e consequente translocação tumoral para outros locais, entre os quais a parede abdominal^{1,5,36}.

Em tumores epiteliais ou mesenquimatosos da bexiga e uretra, 90% dos cães apresenta urinálises com alterações inespecíficas, tais como hematória, piúria, bacteriúria e proteinúria. A hematória poderá estar relacionada com cistites concomitantes ou disrupções físicas dos vasos sanguíneos, presentes no tumor ou consequentes da invasão tumoral pelo parênquima da bexiga².

O sedimento urinário pode revelar células tumorais em 30% dos casos, no entanto, é necessário ter em atenção que células de transição reativas a processos inflamatórios podem assemelhar-se a células neoplásicas^{33,36}.

6.4. Diagnóstico Imagiológico

6.4.1. Radiografia

A radiografia da cavidade abdominal permite obter alguma informação relativamente ao tamanho, forma, posição e opacidade da bexiga, no entanto, esta pode não ser detetável quando vazia³⁷.

Em conjunto com a ecografia, a radiografia poderá ser útil na identificação da localização do tumor primário e envolvimento das estruturas adjacentes. Algumas das alterações radiográficas reportadas em cães com UC incluem lesões lombares ou pélvicas, indicativas de metástases ósseas; prostatomegália nos machos; linfadenomegalia dos linfonodos regionais; e metástases pulmonares⁵.

A TC demonstrou uma maior sensibilidade na deteção de metástases pulmonares, no entanto, trata-se de um procedimento dispendioso que exige anestesia geral⁵.

6.4.2. Cistografia de contraste

A cistografia de contraste constitui uma técnica rápida, simples e pouco dispendiosa, que poderá ser útil no diagnóstico e prognóstico da doença³⁸.

Este procedimento exige a cateterização e manipulação do animal para obtenção de diferentes imagens radiográficas, pelo que é importante associar anestesia geral ou um protocolo de sedação e analgesia eficaz, de modo a reduzir o desconforto, evitar cateterizações repetidas e facilitar o maneio do paciente³⁷. É aconselhado o uso de um cateter de *Foley*, pois possui um balão que, após ser insuflado, fica retido no colo vesical, impedindo o vazamento de contraste para o exterior³⁷.

Antes da realização do estudo de contraste é importante recolher amostras de urina para urinálise, cultura e teste de sensibilidade a antibióticos, dado que o contraste utilizado poderá afetar a gravidade específica da urina e inibir o crescimento de determinadas bactérias³⁹.

6.4.2.1. Cistografia de contraste positivo

A cistografia de contraste positivo é essencialmente utilizada para avaliar a integridade da bexiga, principalmente em situações de trauma, e identificar alterações na parede vesical³⁹.

Nesta técnica utiliza-se um contraste iodado, hidrossolúvel, numa concentração de 20%, sendo a utilização de sulfato de bário totalmente desaconselhada em cistografias³⁸.

A capacidade de armazenamento da bexiga de um animal saudável é entre 5 a 10 mL/Kg, pelo que este é o valor de referência para instilação do contraste. No entanto, é importante ter em consideração a existência de inflamações vesicais crónicas, que reduzem a capacidade de armazenamento da bexiga, sendo essencial a sua palpação no momento de instilação^{37,39}.

Após a administração do contraste devem realizar-se radiografias de projeção lateral, ventrodorsal e duas oblíquas³⁷.

6.4.2.2. Cistografia de duplo contraste

A cistografia de duplo contraste consiste na combinação entre contraste negativo (gás) e contraste positivo, de modo a detetar lesões na parede e lúmen da bexiga (Figura 3)⁴⁰. Apesar de permitir reconhecer alterações da parede com um maior detalhe que outros exames de contraste, atualmente a utilização da ecografia abdominal sobrepõe-se à da cistografia, por ser um método menos invasivo e com melhor resolução³⁷.

A técnica consiste na remoção da urina existente na bexiga, após inserção de um cateter uretral; seguida da instilação de um pequeno volume de contraste iodado não diluído. Por fim, procede-se à insuflação da bexiga com gás, com o auxílio de palpação da bexiga em simultâneo³⁷.

Tal como mencionado acima, as radiografias devem incluir projeções laterais, ventrodorsais e duas oblíquas³⁷.



Figura 3 - Cistografia de contraste duplo num cão com uma massa lobular no trígono vesical, causando um defeito de contraste positivo. Retirado de Huynh (2023)⁴⁰.

6.4.3. Ecografia

6.4.3.1. Ecografia convencional

A ecografia fornece uma excelente visualização das diferentes camadas da parede da bexiga, dado que a presença de urina no lúmen vesical permite uma boa transmissão do ultrassom, realçando eventuais alterações na mucosa vesical^{41,42}. Trata-se de um exame de imagem de primeira linha no diagnóstico de tumores vesicais devido ao facto de ser um método não invasivo, de baixo custos e sem necessidade de anestesia geral⁴³.

Durante o exame ecográfico, aquando da avaliação da parede e lúmen vesical, o ideal é que a distensão da bexiga seja moderada, de modo a reduzir a incidência de artefactos⁴⁴. A variabilidade com que a espessura da parede se altera consoante a distensão da bexiga, associado ao número variado de operadores que realizam o exame, tornam difícil a avaliação da resposta terapêutica apenas por meio ecográfico⁴⁵.

Tal como referido anteriormente, o UC encontra-se frequentemente localizado no trígono vesical ou no colo da bexiga. Este apresenta-se, ecograficamente, como uma massa irregular, com projeção para o lúmen vesical, altamente vascularizada, o que poderá ser observado com recurso ao doppler, e com uma ecogenicidade complexa, sendo, geralmente, hipoeicoica relativamente à parede vesical, com sinais de mineralização nalguns casos^{38,41,45}. Na bexiga, poder-se-á identificar sinais de cistite, ureterites, urolitíase ou coágulos concomitantes ao UC, bem como hidronefrose secundária a obstrução da papila ureteral pelo neoplasma^{44,45}.

A massa vesical poderá assemelhar-se ecograficamente a cistite polipoide, coágulos ou hematomas da parede vesical pelo que, um dos fatores a ter em conta é a avaliação da sua vascularização através do doppler, sendo esta inexistente em coágulos ou artefactos^{38,44}.

A avaliação da ecogenicidade, tamanho e forma dos linfonodos ilíacos mediais, sacrais ou inguinais superficiais poderá ser relevante para o estadiamento da doença^{38,45}.

Na Figura 4 é possível observar imagens ecográficas, num plano longitudinal, de um carcinoma urotelial extenso num cão de dez anos, da raça *Lhasa Apso*, afetando a porção ventral e dorsal da parede vesical (A) e estendendo-se até ao colo vesical e uretra (B)⁴⁵.

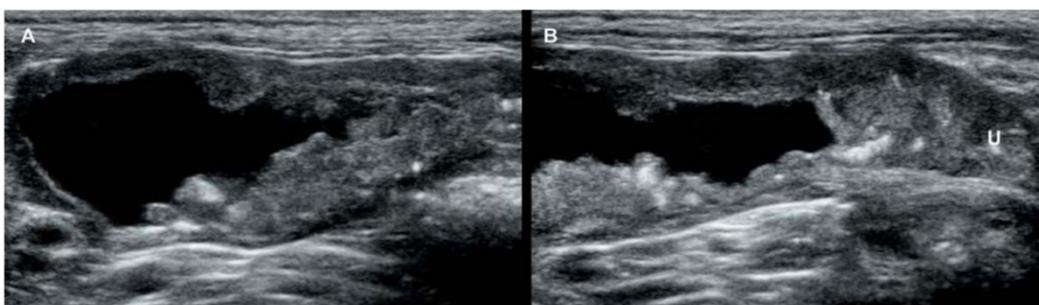


Figura 4 - Imagens ecográficas de um carcinoma urotelial (UC) num cão de dez anos, da raça *Lhasa Apso*. **A:** (Corte longitudinal) UC extenso a invadir a porção ventral e dorsal da parede vesical. **B:** (Corte Longitudinal) O UC estende-se até à porção caudal, afetando o colo vesical e uretra (U). Retirado de Sutherland-Smith e Penninck (2015)⁴⁵

6.4.3.2. Ecografia com contraste

A ecografia de contraste é uma técnica que consiste na administração de contraste, composto por microbolhas de gás, na corrente sanguínea, com o objetivo de avaliar a perfusão de lesões e determinados órgãos, como o fígado, baço e rim, permitindo a diferenciação entre nódulos malignos e benignos, consoante o seu nível de perfusão⁴³. Assim, a associação do contraste à ecografia (modo B), aumenta a sua sensibilidade na deteção de vasos capilares com baixo fluxo sanguíneo, enquanto mantém a capacidade de determinar as dimensões da massa neoplásica⁴⁶.

Segundo Macri *et al* (2018), a ecografia com contraste aplicada a tumores vesicais de UC, possibilitou uma visualização mais detalhada do seu padrão microvascular e a

deteção de infiltração tumoral na camada muscular da parede vesical, permitindo uma interpretação mais exata das imagens ecográficas⁴³.

É importante ter em conta determinados fatores que poderão influenciar os resultados do exame, tais como variabilidade individual (p.ex. débito cardíaco, pressão arterial, frequência respiratória e interações com o contraste administrado) ou material (p.ex. configurações do ecógrafo e preparação e injeção do agente de contraste)⁴³.

A Figura 5 mostra o estudo ecográfico de uma massa redonda pedunculada, localizada no ápex vesical de um cão de seis anos da raça *Spinone Italiano*. Através de ecografia convencional (a) foi possível observar a massa vesical, com um padrão homogêneo, e interrupção da parede vesical (hiperecoica) por tecido tumoral com menor ecogenicidade. O Doppler (b) permitiu visualizar a presença de vascularização no interior da massa. Por fim, no método de CEUS (*contrast-enhanced ultrasound*) (c), foi possível observar um destaque da massa tumoral homogênea, bem como a invasão de tecido tumoral na camada muscular da parede vesical, na base do tumor. Na porção da parede vesical sem alterações (WB), que se encontra adjacente à massa, houve preservação das linhas da submucosa e serosa (hiperecoicas) e da camada muscular (hipoecoica)⁴³.

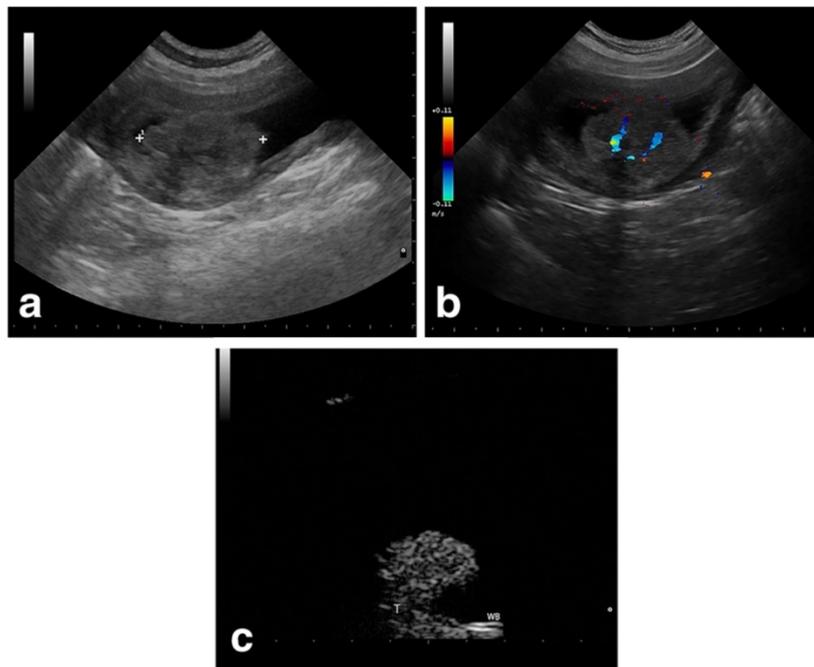


Figura 5 - Estudo ecográfico de uma massa pedunculada, localizada no ápex vesical de um cão de seis anos. **(a)**: Ecografia convencional, plano longitudinal. **(b)**: Método de Doppler, onde é possível visualizar a vascularização da massa. **(c)**: Método de CEUS, demonstrando a invasão tumoral na parede vesical. Retirado de Macri et al (2018)⁴³.

6.4.4. Tomografia Computorizada (TC)

A TC é útil no diagnóstico de alterações da parede vesical e junção ureterovesical, no entanto, não é um método comumente utilizado devido ao custo que acarreta, à necessidade de utilização de anestesia geral e à existência de reações adversas associadas ao uso do agente de contraste iodado.³⁸ Ainda assim, a imagem obtida na TC, torna-se útil na avaliação das estruturas que se encontram na cavidade pélvica, incluindo o trígono vesical e uretra, sem sobreposição das mesmas, o que facilita a interpretação e aumenta a sensibilidade na detecção de alterações³⁷.

Este método permite não só determinar a extensão da massa tumoral para estadiamento pré-tratamento, mas também avaliar a resposta tumoral através de medições volumétricas comparativas ao longo do tratamento³⁸.

O UC da bexiga (Figura 6) caracteriza-se por uma massa ou espessamento da parede vesical, podendo, em tumores mais invasivos, causar irregularidades na serosa, progredindo para o tecido adiposo ou musculatura da parede vesical adjacentes⁴⁷.

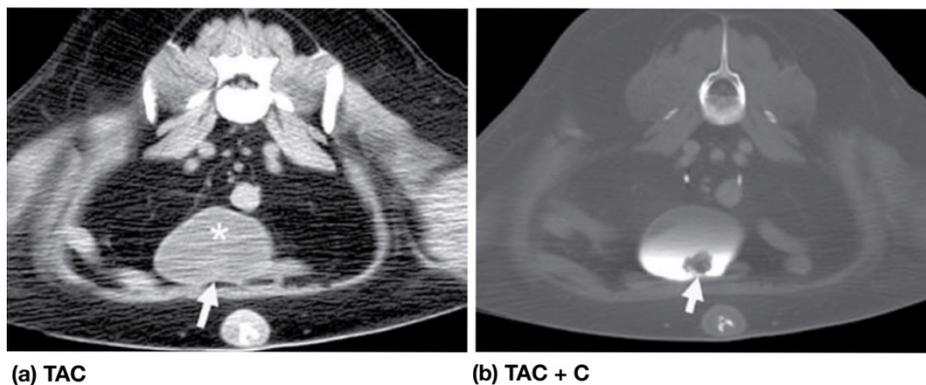


Figura 6 - Tomografia Computorizada de um Pastor Alemão de 10 anos com herniação do disco intervertebral e massa vesical. **(a)** TC: A massa (seta) apresenta uma densidade ligeiramente superior à urina (*), com zonas de mineralização. **(b)** TC com contraste (c): Após administração do contraste, a massa produz um defeito de preenchimento (seta), destacado pela urina com contraste. Retirado de Wisner e Zwingenberger (2015)⁴⁷.

Apesar de muito usado em medicina humana, na medicina veterinária a ressonância magnética (RM) não é comumente usada no diagnóstico de condições do trato urinário, apesar do realce tumoral ser semelhante em ambos os métodos^{38,47}.

6.4.5. Cistoscopia

A cistoscopia transuretral representa um método minimamente invasivo, importante no diagnóstico de afeções do trato urinário inferior, pois permite a visualização e avaliação do urotélio, bem como a realização de biópsias de lesões na bexiga e uretra⁴⁸.

Num estudo de Childress *et al.* (2011), este método mostrou ser eficaz na obtenção do diagnóstico em 96% das fêmeas, enquanto nos machos, apenas 65% destes obteve o diagnóstico de UC⁴⁹. Isto poderá ser justificado pelo reduzido diâmetro da uretra peniana, que apenas permite a introdução de instrumentos de biópsia mais pequenos, o que limita a quantidade de amostra recolhida, dificultando o diagnóstico histopatológico. Nas fêmeas utiliza-se um cistoscópio rígido, já nos machos utiliza-se um cistoscópio flexível, devido ao facto de possuírem uma uretra peniana longa e estreita⁴⁹.

O UC possui uma aparência variável consoante a sua localização e tamanho, podendo invadir a bexiga e/ou a uretra (Figura 7)⁴⁸. Na bexiga, pode assemelhar-se a lesões inflamatórias como é o caso da cistite polipoide, sendo o diagnóstico definitivo obtido através da análise histopatológica de amostras obtidas por biópsia^{48,50}.

Apesar de raras, algumas das complicações que poderão advir desta técnica incluem trauma iatrogénico uretral e infeção do trato urinário, o que poderá ser contrariado através de uma técnica apropriada e manutenção da esterilidade dos materiais^{51,52}.



Figura 7 - Cistoscopia numa cadela esterilizada de 10 anos, da raça *Wirehaired Dachshund*, com história de hematúria e disúria. Massa na uretra compatível com carcinoma urotelial.

(Fotografia © 2010 University of Georgia Research Foundation, Inc.)⁵².

6.5. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico definitivo de UC pode ser obtido através de citologias e/ou biópsias, no entanto, a confirmação citológica deve ser interpretada com precaução se existir um processo inflamatório decorrente, dado que este estimula a hiperplasia do urotélio e pode originar atipias celulares, dificultando a confirmação da neoplasia^{2,53}.

A obtenção de amostras para análise citológica pode ser feita de diversas formas, incluindo análise de sedimento urinário, cateterização traumática, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada, cistoscopia e lavagem vesical^{54,55}; já para obtenção de biópsias podem usar-se métodos como: cistoscopia, cistotomia, cateterização traumática e cateterização ecoguiada⁵³.

A PAAF é um procedimento muito utilizado em medicina humana e veterinária na obtenção de amostras para análise citológica e bacteriológica, no entanto, devido à possibilidade de translocação tumoral para a parede abdominal ventral, na suspeita de massas tumorais é recomendado que esta seja evitada⁵⁶. Segundo Nyland *et al.* (2002), agulhas com diâmetro inferior a um milímetro (inferior a 21G) apresentam menor risco de translocação tumoral⁵⁷.

A cateterização traumática é um procedimento não invasivo, que envolve sedação ou anestesia, e consiste na introdução de um cateter de plástico firme (com a extremidade distal fenestrada) até à bexiga³⁵. Idealmente deverá ser ecoguiada, de modo que o cateter esteja posicionado contra a massa tumoral. De seguida, utilizam-se movimentos oscilatórios com o cateter, de modo a causar um trauma mecânico na zona da lesão e provocar descamação celular, e procede-se à sucção com uma seringa⁵⁸. Uma das consequências que advêm deste método é a possível rotura iatrogénica da bexiga e/ou uretra³⁵.

6.5.1. Caracterização Histopatológica do UC

As células neoplásicas do UC podem ser cuboides, poligonais ou fusiformes; com citoplasma eosinofílico abundante. Estas apresentam pleomorfismo marcado, com a presença de outros critérios de malignidade: anisocitose e anisocariose; rácio núcleo-citoplasma variável; pleomorfismo nuclear; múltiplos nucléolos proeminentes; e numerosas mitoses, com figuras mitóticas anormais^{28,59}.

A presença de vacúolos citoplasmáticos de grandes dimensões, designados de corpúsculos de Melamed-Wolinska (CMW), é muito característica de UC. Estes podem estar vazios ou preenchidos com material eosinofílico homogéneo ou pontilhado. Os CMW são tão característicos que, quando observados em preparações citológicas ou histológicas de outros locais (como linfonodos, pele, fluido pleural e abdominal), o principal diagnóstico diferencial deverá ser o de UC. Os CMW são positivos para a coloração com Ácido periódico de Schiff (PAS) e para uroplaquina (UP), como é possível observar pela Figura 8B^{2,28}.

Na Figura 8A podemos observar uma citologia de UC da bexiga, cuja amostra foi obtida através de cateterização traumática, num *Labrador Retriever* de 11 anos com sinais de estrangúria e polaquiúria e tratamento prévios contra ITU. É possível visualizar células de transição neoplásicas, com pleomorfismo acentuado, anisocitose e anisocariose; cujos núcleos variam em tamanho, número e forma. Uma célula apresenta um vacúolo citoplasmático com material eosinofílico pontilhado, o que parece ser compatível com CMW².

A Figura 9A constitui um corte histológico de UC onde é possível observar uma demarcação entre uma mucosa vesical sem alterações e uma mucosa com proliferação de células de transição neoplásicas para lá da membrana basal, e com evidência de infiltração da submucosa. Com uma maior amplificação (Figura 9B) é possível visualizar células uroteliais normais, com um citoplasma abundante e núcleo uniforme; já as células neoplásicas são mais basófilas, apresentam um núcleo proeminente e pouco citoplasma, sendo possível a observação de células em mitose².

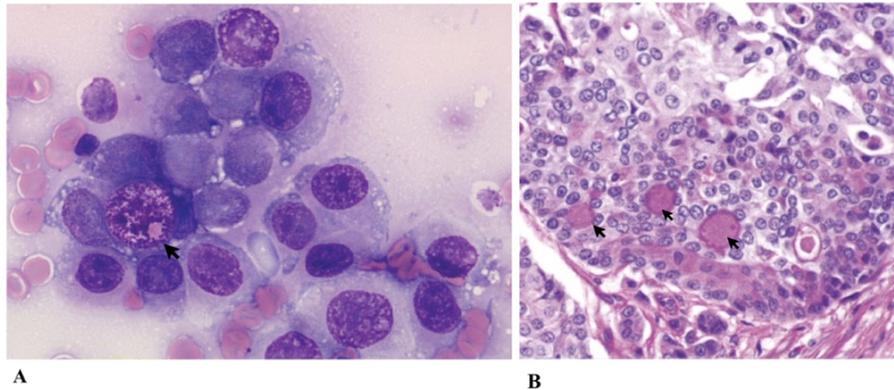


Figura 8 - Carcinoma Urotelial. **(A)**: Citologia por cateterização traumática. Presença de células de transição neoplásicas e CMW (seta) (Coloração de Wright, 500x). Retirado de Knoll e Labato (2020)⁵⁴. **(B)**: Corte histopatológico de UC, com CMW positivos para a coloração de PAS (setas) Retirado de Meuten (2016)².

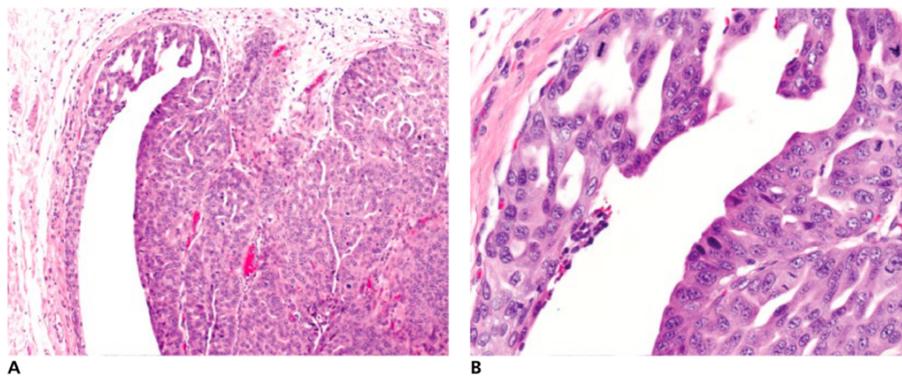


Figura 9 - Corte histopatológico de Carcinoma urotelial, cão. **(A)**: Delimitação entre a mucosa normal (esquerda) e a mucosa infiltração de células neoplásicas (direita). **(B)** Maior ampliação da delimitação entre células uroteliais normais (esquerda) e células uroteliais neoplásicas. (Coloração H&E). Retirado de Meuten (2016)².

6.5.2. Biomarcadores

Atualmente, a análise histopatológica é considerada um *gold standard* no diagnóstico de tumores em cães⁶⁰. No entanto, a necessidade de realização de métodos invasivos, associada aos riscos anestésicos e elevados custos, dificulta a obtenção do diagnóstico adequado dos pacientes, pelo que muitos dos UC são diagnosticados numa fase avançada de doença^{60,61}. Assim, torna-se necessário encontrar métodos de

diagnóstico não invasivos, económicos e acessíveis, com potencial terapêutico e prognóstico⁶⁰.

Como se trata de um tumor esfoliativo, muitas células de UC e metabolitos são libertados na urina, pelo que uma amostra de urina poderá conter moléculas tumorais específicas que poderão ser usadas como marcadores na deteção do tumor⁶¹.

Atualmente, existem biomarcadores que já são comercializados e outros que ainda se encontram em fase de estudo quanto à sua capacidade de determinação de diagnóstico e prognóstico da doença⁶¹. Em seguida, apenas serão descritos alguns dos biomarcadores existentes.

6.5.2.1. BRAF

As proteínas RAF (ARAF, BRAF e CRAF) são quinases de serina/treonina que regulam processos celulares, incluindo o crescimento, diferenciação e apoptose. Estas proteínas são responsáveis pela ativação da cascata de MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), pelo que uma mutação oncogénica nos genes RAF resulta numa proliferação e diferenciação celular anormal⁶².

A mutação no exão 15 (V595E) do gene BRAF foi identificada e detetada em vários tumores caninos, especialmente em UC, com uma prevalência de 65 a 85%^{63,64}. Num estudo de Grassinger *et al.* (2019), a mutação BRAF^{V595} apresentou uma prevalência superior em cães da raça *Terrier* (73%), quando comparado com cães de outras raças (36%)⁶⁴.

Como os UCs são tumores muito esfoliativos, a pesquisa de células que contenham a mutação, através da urina, pode servir como marcador molecular de diagnóstico⁶⁰.

O PCR digital em gotas (*ddPCR*) consiste numa técnica molecular com elevada sensibilidade, que permite analisar o DNA de determinadas amostras, de modo a detetar a presença de mutações. Segundo Mochizuki *et al.* (2015), quando analisadas amostras de urina pelo método *ddPCR* para deteção da mutação BRAF^{V595}, este apresentou uma sensibilidade de 75% (com capacidade para detetar mutações pontuais de 0,01% até 0,001%) e uma especificidade de 83%, provando ser um método não só qualitativo, mas também quantitativo na deteção de carga tumoral presente na urina. Assim, poderá ser um

método útil na monitorização da resposta do paciente à terapêutica imposta, bem como na deteção de eventuais cargas residuais pós cirúrgicas⁶⁰.

Atualmente existem dois testes que são comercializados. O CADET®-BRAF (Sentinel Biomedical, USA) fornece resultados qualitativos e quantitativos (ddPCR) a partir de urinas obtidas através de colheita livre, não sendo afetado pela presença de bacteriúria ou hematúria. A sua especificidade é de 99% e sensibilidade de 85%^{61,65}. Já o CADET®-BRAF PLUS também deteta variações do número de cópias (CNV, do inglês *copy number variation*) em segmentos dos cromossomas 13,19 e 36 caninos, o que representa uma sensibilidade de diagnóstico de UC de 95%^{61,66}.

Uma grande limitação do uso da mutação BRAF^{V595E} como marcador molecular baseia-se no facto de aproximadamente 20% dos tumores não apresentarem esta mutação, limitando a sensibilidade do ddPCR para cerca de 80%⁶⁰.

6.5.2.2. Antígeno tumoral da bexiga (V-BTA)

O teste de antígeno tumoral da bexiga, aplicado à medicina veterinária (V-BTA), consiste num teste colorimétrico, rápido e qualitativo que, através de uma prova de aglutinação em látex, consegue identificar complexos glicoproteicos associados a tumores⁶⁷. A formação destes complexos está relacionada com a habilidade que o UC tem de degradar a membrana basal do urotélio em fragmentos de proteínas (entre as quais colagénio tipo IV, fibronectina, laminina e proteoglicanos) que, posteriormente, originam complexos proteicos, detetáveis na urina^{61,67}.

São necessários 0,5 mL de urina, que é tamponada; centrifugada; e misturada com partículas de látex, revestidas por uma imunoglobulina G humana e agentes bloqueadores. Se existirem complexos proteicos na urina numa concentração substancial, estes unirão-se às partículas de látex, provocando uma reação de aglutinação, que será possível identificar através da alteração de cor da tira de urina⁶⁷.

Apesar de ser um teste com uma sensibilidade de cerca de 90%, a percentagem de falsos-positivos é de cerca de 50-65% em cães com doenças urogenitais não neoplásicas, sendo afetado por situações de piúria, hematúria, proteinúria e glicosúria; a especificidade ronda os 85%². Assim, o teste V-BTA poderá ser útil para descartar UC, no entanto, não pode ser utilizado como método de diagnóstico⁶¹.

6.5.2.3. Ácido 5- aminolevulínico

O ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é um aminoácido metabolizado nas mitocôndrias e usado na síntese do grupo *heme*. O seu metabolismo leva à síntese de protoporfirina IX (PpIX) que, quando associada a íões de ferro (Fe^{2+}), leva à formação do grupo *heme* e da enzima P450, responsável pelo metabolismo de determinados fármacos. Quando existem células tumorais, existe uma oxidação insuficiente dos íões de ferro, o que resulta na acumulação de PpIX nas células⁶⁸.

Segundo Kaji *et al.* (2022), quando utilizada a microscopia de fluorescência para detecção do 5-ALA, através de amostras de urina, a sensibilidade é de 90% e a especificidade de 86%, revelando o seu potencial diagnóstico na detecção de UC. Foi também encontrada uma relação entre a intensidade da fluorescência e a presença de invasão muscular e metástases⁶⁸.

Na Figura 10 estão representados os resultados obtidos por microscopia de fluorescência antes e após a adição do 5-ALA, realizados em células obtidas a partir de urinas de cães saudáveis (“Normal”) e de cães com UC (“Caso 1 e 2”). Os resultados demonstraram que na microscopia de fluorescência (linha do controlo), nenhuma das células apresentou fluorescência, no entanto, após ser aplicado o 5-ALA no mesmo grupo, as células correspondentes a UC (caso 1 e 2) manifestaram fluorescência vermelha, sendo que as células 2 apresentaram menor intensidade.

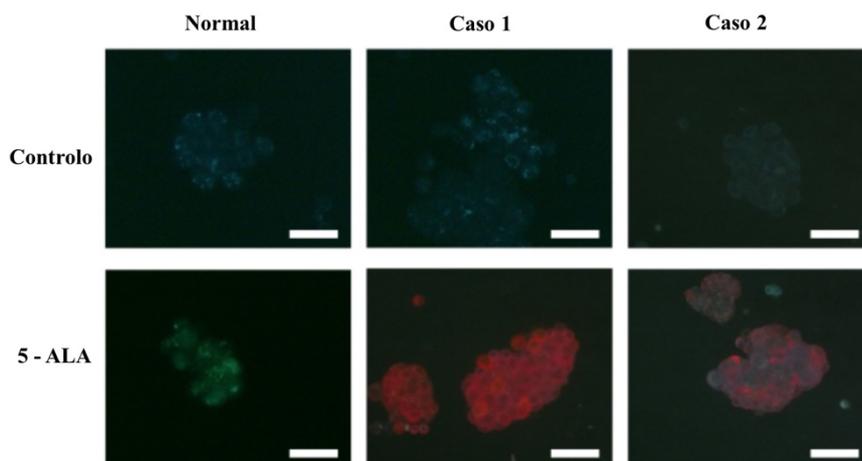


Figura 10 - Microscopia de Fluorescência. **Controlo:** Microscopia de fluorescência sem 5-ALA. **5-ALA:** Microscopia de fluorescência com adição do 5-ALA nas mesmas células.

(Escala de 50 μ m). Retirado de Kaji et al (2022)⁶⁸.

6.5.2.4. Telomerase

Os telómeros são sequências de DNA repetidas, localizadas nas terminações dos cromossomas, que se perdem parcialmente a cada divisão celular que ocorra⁶¹. O seu encurtamento resulta em processos celulares de senescência e apoptose⁶. A manutenção dos telómeros é um mecanismo importante, através do qual as células tumorais evitam esses processos celulares, e é regulada pela telomerase, uma enzima transcriptase reversa.

Em medicina humana, a atividade da telomerase tem sido detetada em 90% dos UCs, tendo já sido registada também em várias neoplasias caninas^{6,69}.

Num estudo de McCleary-Wheeler *et al.* (2010), a medição da atividade da telomerase em amostras de urina fez-se com recurso à técnica TRAP (*Telometric Repeat Amplification Protocol*), que demonstrou ter uma sensibilidade e especificidade diagnóstica de 91% e 89%, respetivamente⁶⁹. Estes resultados sugerem que a medição da atividade da telomerase poderá ser um marcador útil no diagnóstico de UC e que o método de TRAP poderá ser vantajoso para o diagnóstico de UC em contexto clínico⁶¹.

6.5.2.5. Imunohistoquímica

Apesar de pouco utilizada no diagnóstico de UC, a imunohistoquímica (IHQ) torna-se útil quando existem amostras de biópsia reduzidas; em tumores localizados fora do trato urinário; e na confirmação da histogenia das células na bexiga⁶.

6.5.2.5.1. Uroplaquina III, Citoqueratina 7 e citoqueratina 20

O biomarcador de eleição em neoplasmas uroteliais caninos, é a uroplaquina III (UPIII)⁷⁰. Trata-se de uma proteína pertencente à família das uroplaquinas (família de proteínas transmembranares, específicas do urotélio dos mamíferos), composta por quatro proteínas (UPIa, UPIb, UPII, UPIII). Estas proteínas fazem parte de uma membrana plasmática especializada, existente nas células superficiais do epitélio urinário, também designada de membrana de unidade assimétrica (MUA)⁷⁰. A MUA conecta a superfície das células uroteliais a filamentos citoplasmáticos, formando placas rígidas na superfície apical do epitélio, de modo a auxiliar na sua estabilização aquando da dilatação da bexiga².

A UPIII pode ser detetada no epitélio urinário normal, em papilomas uroteliais (PU) e em carcinomas uroteliais, pelo que não diferencia lesões neoplásicas de não neoplásicas. Segundo o estudo de Ramos-Vara *et al.* (2003), a UPIII foi identificada em 91% dos tumores UC primários, em 80% das metástases de UC e em todos os PU presentes⁷⁰. Apesar de não ser um marcador específico para UC, a UPIII pode ser útil na identificação de metástases na pele ou para descartar UC numa biópsia de um tumor de origem desconhecida⁶¹.

O urotélio contém diversas citoqueratinas (CQ), entre as quais se incluem a CQ7 e CQ20, citoqueratinas expressas pelo epitélio simples e urotélio, sendo comumente usadas na caracterização de tumores uroteliais em patologia humana^{61,70}. Estas são identificadas em UC, bem como em diversos tumores (carcinomas pancreáticos, colangiocarcinomas e carcinomas ováricos) e células não-neoplásicas^{61,70}.

Segundo Ramos-Vara *et al.* (2003), 98% dos UC foram positivos à CQ7 o que, comparativamente à UPIII (91%), mostra uma sensibilidade ligeiramente superior na caracterização de UC⁷⁰. A CQ20 não demonstrou ter valor diagnóstico, quando utilizada sozinha⁶¹.

Ainda assim, a UPIII continua a ser o biomarcador mais usado, devido à sua elevada especificidade e sensibilidade na deteção de neoplasmas uroteliais; já a CQ7 poderá ser útil em tumores negativos à UPIII, mas com suspeita de UC⁶¹.

Na Figura 11 é possível observar, através da imunohistoquímica, a expressão dos marcadores UPIII e CQ7 em amostras de UC vesical canino.

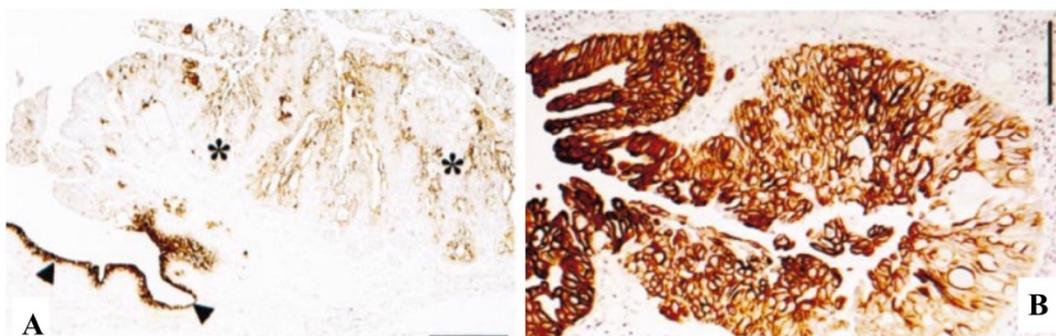


Figura 11 - Imunohistoquímica de carcinoma urotelial vesical. **A:** Expressão da UPIII em células neoplásicas (*) e células não neoplásicas (cabeça de seta). *Coloração hematoxilina de Mayer* (Bar = 300 μ m) **B:** Expressão da CQ7. *Coloração hematoxilina de Mayer* (Bar = 300 μ m). Retirado de Ramos-Vara *et al.* (2003)⁷⁰.

6.5.2.5.2. Ciclooxygenase 2

A ciclooxygenase 2 (COX-2) está envolvida na produção de prostaglandinas (entre as quais prostaglandina E₂ (PGE₂)), responsáveis por modular processos como o desenvolvimento celular e inflamação⁷¹. Estas têm também um papel importante na carcinogénese, incluindo imunossupressão, inibição do processo de apoptose, aumento do potencial metastático de células epiteliais neoplásicas, promoção da resistência a fármacos e estimulação da angiogénese⁷².

Em cães e humanos, a COX-2 é identificada em UCs e não se expressa no urotélio normal. Segundo Sledge *et al.* (2015), a COX-2 foi expressa em todas as amostras de pólipos uroteliais e cistites polipoides, o que poderá ser explicado pela constante irritação da mucosa que se encontra associada a estes processos, muitas vezes derivada da presença de cálculos vesicais⁷².

Num estudo realizado por Grassinger *et al.* (2019), foi descoberta uma correlação positiva entre a presença da mutação BRAF e a intensidade da expressão da COX-2, em raças não *Terrier*. Também neste estudo, observou-se que UCs de alto grau de malignidade são mais comuns em cães da raça *Terrier*, comparativamente a outras (Figura 12)⁶⁴.

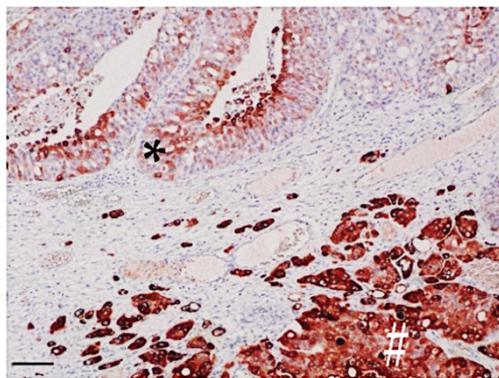


Figura 12 - Imunohistoquímica com COX-2 de um carcinoma urotelial de alto grau de malignidade, numa cadela de onze anos, da raça *Sottish Terrier*. Neste corte histológico, a intensidade da expressão da COX-2 varia de moderada (*) a marcada (#). (Escala de 100µm).

Adaptado de Grassinger *et al.* (2019)⁶⁴.

6.5.2.5.3. Recetores de fatores de crescimento epidérmicos

Os recetores de fatores de crescimento epidérmicos (do inglês *epidermal growth factor receptor*, EGFR) são recetores transmembranares tirosina-quinase da família de

proteínas ErbB (EGFR, HER2, HER3 e HER4), expressos em tumores epiteliais⁶¹. Em medicina humana, a sua expressão já foi identificada em tumores pulmonares, coloretais, gástricos, pancreáticos, ováricos, mamários e vesicais; estando associada a sinais clínicos mais severos e uma progressão tumoral mais rápida⁷³.

Segundo Hanazono *et al.* (2015), os EGFR apresentaram um aumento da sua expressão em amostras de UC, quando analisadas por IHQ, com uma sensibilidade de 72% e uma especificidade 100%. Assim, a expressão da proteína EGFR poderá ser um marcador útil no auxílio do diagnóstico de UC⁷³.

O desenvolvimento de um método baseado em PCR quantitativo (qPCR) poderá ser útil no diagnóstico, visto apresentar uma maior sensibilidade do que a IHQ e requerer pouca quantidade de amostra^{61,73}.

7. Diagnósticos diferenciais

Os tumores vesicais primários são mais comuns do que os tumores vesicais secundários, sendo 90% de origem epitelial e 10% de origem mesenquimatosa². Dentro dos tumores de origem epitelial, 86-98% são classificados histologicamente como malignos e 50-90% apresentam elevada capacidade de metastização².

Nos tumores de origem epitelial estão incluídos: o carcinoma das células de transição (UC), adenocarcinoma, carcinoma das células escamosas (CCE), carcinoma indiferenciado, adenoma e papiloma; enquanto nos tumores de origem mesenquimatosa estão incluídos os de músculo liso (leiomioma e leiomiossarcoma), os de músculo esquelético (rabdomioma e rabdomyosarcoma), os derivados de células endoteliais (hemangioma e hemangiossarcoma) e os de tecido fibroso (fibroma e fibrossarcoma)^{2,11}. Existem casos descritos de tumores vesicais primários raros, como o tumor maligno da bainha do nervo periférico, paraganglioma extra-adrenal, osteossarcoma, linfangiossarcoma e linfoma extranodal⁷⁴⁻⁷⁸.

Torna-se importante considerar como diagnósticos diferenciais de massas vesicais as afeções de origem inflamatória e/ou infecciosa da bexiga, tais como pólipos fibroepiteliais, gossipibomas e cistites polipoides, estando esta última frequentemente associada a situações de cronicidade em infeções do trato urinário ou urolitíases⁷⁹⁻⁸¹.

8. Tratamento

Atualmente existem diferentes abordagens terapêuticas com vista à remissão de UC ou à estabilização da mesma, tais como: cirurgia, radioterapia, terapia medicamentosa sistêmica ou localizada, e combinação de várias abordagens^{61,82}.

8.1. Abordagem Cirúrgica

A abordagem cirúrgica pode ter como indicações: a obtenção de biópsias; remoção do tumor, com margens; e resolução de obstruções do trato urinário secundárias ao UC^{1,61}. Esta abordagem torna-se difícil dado que o local mais comum de aparecimento do UC é no trígono vesical⁸³.

8.1.1. Cistectomia Parcial

A cistectomia parcial está indicada em tumores vesicais que se encontrem em áreas favoráveis à sua ressecção (como o ápex da bexiga) ou em situações onde o cirurgião consiga remover a massa com margens de um a dois centímetros de tecido saudável⁵.

Uma das complicações mais frequentes da recissão tumoral são as recidivas locais, podendo estas ser derivadas da excisão incompleta do tumor, visto que, por vezes, a observação macroscópica poderá não ser suficiente para avaliar a extensão tumoral; outra causa de recidiva poderá ser o *field effect*, onde a mucosa vesical adjacente à massa tumoral sofre transformação neoplásica⁸⁴. A implantação de células neoplásicas na parede abdominal e no espaço intraluminal, após manipulação cirúrgica, pode também estar associada a recidivas^{85,86}. A presença de hematúria, polaquiúria, e deiscência de sutura são algumas das complicações reportadas após a realização de cistectomias parciais⁸⁷.

Quando a cistectomia inclui um ou ambos os ureteres, é necessária a realização de uma ureteroneocistotomia, que consiste na ressecção e posterior reimplantação dos ureteres noutra localização da parede vesical^{58,84}. Algumas das complicações desta técnica incluem estenose ureteral no local de anastomose, com consequente hidronefrose e hidroureter⁸⁴.

No pós-cirúrgico, a capacidade da bexiga volta a aumentar, através da regeneração da mucosa; da síntese e remodelamento do tecido cicatricial; da hipertrofia e proliferação do músculo liso; e da distensão da restante parede vesical⁵⁸. Num estudo de Kropp *et al.* (1996), cães que foram submetidos a uma cistectomia parcial de 35% a 45% da bexiga,

recuperaram a sua capacidade ao fim de dez meses⁸⁸. Durante uma cistectomia parcial, torna-se importante preservar o trígono vesical, pois é nessa zona que se encontram células regenerativas, essenciais à regeneração da mucosa vesical⁵⁸.

A remoção cirúrgica do tumor está normalmente associada a terapia sistémica com inibidores da COX, de modo a reduzir o risco de recidivas¹. Num estudo de Bradbury *et al.* (2021), o tempo médio de sobrevivência de cães submetidos a cistectomias parciais, associadas a terapêutica adjuvante com quimioterapia sistémica e inibidores COX, foi de 498 dias, comparativamente aos 335 dias em cães apenas tratados apenas com terapêutica medicamentosa⁸⁹.

8.1.2. Cistectomia Total

Apesar de pouco usada, devido aos seus riscos de incontinência urinária, a cistectomia total é uma técnica que permite a remoção da fonte de desconforto, causada pelo tumor, inflamação e eventuais infeções secundárias do trato urinário; e remoção do tumor primário, de modo a limitar e prevenir a metastização da doença e evitar futuras obstruções urinárias^{85,90}.

A excisão completa da bexiga, associada a anastomose ureterocolónica (AUC), está indicada em neoplasias que envolvam o trígono vesical⁸³. Este método consiste na anastomose dos ureteres ao cólon, tendo como complicações a reabsorção de eletrólitos e compostos nitrogenados (com conseqüente hiperamoniémia, acidose metabólica hiperclorémica e azotémia) e pielonefrites. A encefalopatia hiperamoniémica tem sido descrita em cães, ratos e humanos após serem submetidos a uma AUC, estando esta técnica associada a sintomatologia neurológica (ataxia, depressão e convulsões) e gastrointestinal (náusea e vômitos)⁸⁷. Antes da cirurgia, deverá ser feito um jejum de 48 horas, bem como enemas salinos 12 a 24 horas antes; no pós-cirúrgico deverá ser feita antibioterapia profilática até oito semanas após a cirurgia⁸³.

Com o objetivo de reduzir as complicações gastrointestinais e neurológicas anteriormente reportadas após AUC, foram propostas técnicas de cistectomia total associada a anastomose ureteroprepucial (AUP) ou ureterovaginal (AUV), em cães com UC no trígono vesical^{61,90}. A AUP (Figura 13) consistiu na remoção do pénis e uretra distal, seguida da criação de dois orifícios na mucosa prepucial, através de um *punch* de biópsia (de dois a três milímetros), com anastomose ureteromucosal (com padrão de

sutura interrompida, com fio absorvível monofilamentoso 5-0/6-0). A AUV baseou-se em duas técnicas distintas: a primeira consistiu na anastomose de um dos ureteres ao outro, de modo a formarem um “Y”, sendo posteriormente conectados a um orifício criado no canal vaginal, com recurso a um *punch* de biópsia; a segunda técnica consistiu na anastomose individual dos ureteres em dois orifícios distintos do canal vaginal (Figura 14). O padrão de sutura utilizado em ambas as técnicas foi idêntico ao utilizado na AUP⁹⁰.

Segundo Saeki *et al.* (2015), num total de 10 animais submetidos a estas técnicas (AUP e AUV), nenhum desenvolveu sinais neurológicos ou gastrointestinais, tendo um TMS de 385 dias, no entanto, foram reportadas algumas complicações, tais como: deiscência de sutura, com conseqüente azotémia; oligúria; e pielonefrite⁹⁰.



Figura 13 - Resultado da aplicação da técnica de anastomose ureteroprepucial (AUP). A seta indica a abertura na mucosa prepucial. Retirado de Saeki *et al.* (2015)⁹⁰.

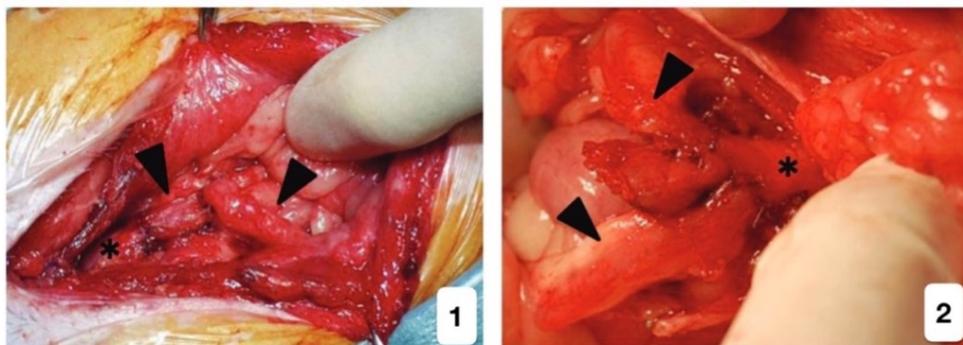


Figura 14 - Resultado da aplicação das técnicas anastomose ureterovaginal (AUV). (1): Anastomose dos ureteres (seta) em “Y” com posterior anastomose ponta a ponta com a vagina (asterisco). (2): Anastomose individual dos ureteres (seta) em dois orifícios distintos do canal vaginal (asterisco). Retirado de Saeki *et al.* (2015)⁹⁰.

Outra técnica reportada em cães com UC no trígono vesical, com um TMS de 276.8 dias, é a cistectomia radical associada a ureterostomia cutânea, que consiste na anastomose dos ureteres à pele do abdômen ventral (Figura 15). Segundo Hupples *et al.* (2017), um aspecto importante a ter em conta é a incontinência expectável após a realização de uma ureterostomia cutânea, o que torna esta técnica contraindicada em cães que não toleram a realização dos protocolos de higienização⁹¹.

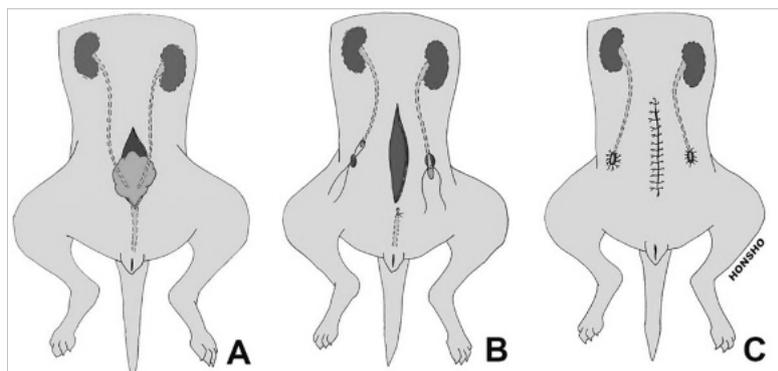


Figura 15 - Ilustração esquemática de uma cistectomia total, seguida de uma ureterostomia cutânea. (A): Laparotomia exploratória e identificação da bexiga e ureteres. (B): Recessão da bexiga e uretra e implantação dos ureteres através de dois orifícios criados na pele do abdômen ventral. (C): Sutura dos ureteres à pele. Retirado de Hupples *et al.* (2017)⁹¹.

8.2. Obstrução uretral secundária a UC

A obstrução uretral, secundária ao UC, ocorre em 10% dos casos, e estima-se que leve a um aumento da mortalidade destes animais, ainda antes do aparecimento de metástases^{5,92}. A elevada morbidade e mortalidade das técnicas cirúrgicas invasivas, anteriormente descritas, levou ao aparecimento de novas terapêuticas paliativas, dirigidas à obstrução uretral, secundária ao UC^{7,93}. Atualmente, existem vários métodos cirúrgicos de mínima invasão que têm sido investigados, tais como: colocação de tubos de cistostomia; ablação tumoral com laser, com recurso a endoscopia; colocação de *stents* uretrais⁹⁴.

8.2.1. Cistostomia

A colocação de um tubo de cistostomia temporário tem como indicação situações de obstrução do trato urinário inferior, trauma da uretra ou bexiga, e situações pós-cirúrgicas; já a colocação a longo-prazo ou até permanente do mesmo poderá ser indicada

em obstruções do colo vesical da bexiga ou uretra, devido a neoplasias ou atonia neurogénica vesical, como tratamento paliativo⁵⁸.

Existem várias técnicas descritas para a colocação de um tubo de cistostomia: através de laparotomia ventral do abdómen caudal; através de uma técnica minimamente invasiva da zona inguinal; ou por laparoscopia^{85,95}. Para situações de uso temporário utiliza-se um cateter de *Foley* ou de *Pezzer*; já para situações permanentes utiliza-se um tubo de gastrostomia de silicone, de medicina humana, dado que possuem terminações atraumáticas, com aberturas laterais, que facilitam a drenagem⁵⁸.

Num estudo de Beck *et al.* (2007), a complicação mais frequentemente encontrada foi a remoção inadvertida do tubo de cistostomia, no entanto, também foram reportadas infeções urinárias secundárias; vazamento de urina e inflamação ao redor do tubo; quebra da ponta em forma de cogumelo do cateter de *Pezzer*; aparecimento de fistula pós remoção do tubo; prolapso retal; hematúria; e obstrução do tubo de cistostomia⁹⁶.

8.2.2. *Stent* uretral

O *stent* uretral constitui uma técnica minimamente invasiva, segura e eficiente como tratamento paliativo de obstruções urinárias, secundárias a UC^{5,93,94,97}.

Os *stents* mais comumente usados são os metálicos autoexpansíveis, pois são flexíveis, resistentes à compressão externa e bem tolerados⁵. O material que compõe estes *stents* é o nitinol, que possui propriedades de biocompatibilidade excelentes, sendo menos propenso à corrosão que o aço inoxidável⁹³. O diâmetro do *stent* deverá ser 10% a 15% superior ao diâmetro uretral máximo, de modo a reduzir o risco de migração do mesmo; e o seu comprimento, idealmente, deverá ser escolhido de forma a que haja contacto com tecido saudável (entre 0,5 cm a 1 cm), tanto na porção proximal como distal à obstrução^{94,97}.

Após a indução da anestesia, os animais são colocados em decúbito lateral e a colocação do *stent* uretral é realizada com auxílio de um fluoroscópio^{93,94,97}. Na maioria dos cães, existe uma atenuação da obstrução uretral e boa capacidade de produção de urina logo após a colocação do mesmo⁹⁴.

A incontinência urinária constitui a complicação mais comumente observada nesta técnica, tendo sido reportada em 64.3% dos cães, com uma maior prevalência nos machos⁹⁴. Outras complicações reportadas incluem recorrência de obstruções e migração

do *stent*, podendo esta última dever-se a regressão tumoral, em resposta a terapêutica medicamentosa; escolha inapropriada do tamanho do *stent*; ou colocação inadequada do mesmo⁹⁷.

De acordo com dois estudos^{94,97}, o TMS após colocação do *stent*, foi de 78 dias, ao contrário dos 20 dias anteriormente descritos⁹³. Em cães tratados com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) antes da colocação do *stent*, e sujeitos, posteriormente, a quimioterapia, o TMS foi de 251 dias⁹⁴. Assim, a colocação de um *stent* uretral não só prolonga a sobrevivência de animais com obstrução uretral, mas também se torna útil no alívio dos sinais clínicos em cães que apresentem estrangúria secundária a obstruções parciais^{93,94,97}.

8.2.3. Ablação do UC ecoguiada com laser díodo,

A ablação por laser de tumores de UC tem sido usada como procedimento paliativo na manutenção do fluxo urinário, especialmente em situações de obstrução urinária^{98,99}.

A ablação endoscópica por laser díodo ecoguiada apresentou um TMS equivalente à quimioterapia com mitroxantrona e piroxicam, mesmo em cães com obstruções urinárias⁹⁹. É importante avisar os tutores que a ablação endoscópica por laser díodo ecoguiada não é um método curativo, podendo ocorrer recidivas e outras complicações, pelo que é importante associar quimioterapia ao plano de tratamento⁹².

Para a realização desta técnica, o animal tem de ser posicionado em decúbito dorsal, sendo o endoscópio, posteriormente, introduzido no vestíbulo, no caso das fêmeas, ou pela incisão de uretostomia perineal, realizada nos machos, de forma a criar um acesso para a uretra pélvica. Nos machos, utiliza-se um endoscópio rígido, que é introduzido na uretra peniana para descartar a presença da neoplasia, sendo posteriormente direcionado para a uretra proximal, através do local da incisão. Uma vez na uretra, é instilado soro fisiológico, de modo a facilitar a passagem do endoscópio, com monitorização simultânea da bexiga, através de ecografia e palpação, de forma a evitar um excesso de distensão e rotura. Assim que o endoscópio entre na bexiga, é essencial avaliar a localização das massas tumorais passando, de seguida, a fibra ótica do laser pelo canal de biópsia do endoscópio⁹². O diâmetro da fibra ótica pode variar de 400 a 900 micrómetros

e a energia entre 16 a 25W, sendo que quanto menor o diâmetro da fibra ótica, maior será a densidade de potência que atinge os tecidos^{92,99}.

Esta técnica é realizada com o auxílio de ecografia (Figura 16) de modo a localizar massas vesicais; garantir que o endoscópio/fibra do laser se encontra paralelo à parede da bexiga; monitorizar a profundidade atingida pelo laser, evitando que haja perfuração; e avaliar a distensão vesical, bem como monitorizar o vazamento de fluido para a cavidade peritoneal⁹². À medida que o laser atinge o tecido neoplásico, este torna-se mais hiperecoico, criando uma linha de necrose, que separa o tecido tratado, do restante⁹⁹. Terminado o procedimento, a bexiga é distendida com soro e expressa manualmente, repetidamente, até que o ultrassom não identifique mais fragmentos soltos⁹².

A colocação de cateter urinário no pós-cirúrgico, por um período de 24 a 48 horas, apenas está indicada em situações onde a uretra aparenta estar edemaciada ou eritematosa; ou se foram utilizadas grandes quantidades de laser, que poderão favorecer o consequente vazamento de urina para a cavidade peritoneal, sendo esta a complicação mais comumente observada⁹².

Outras complicações que advêm desta técnica incluem perfuração do trato urinário, aquando da realização da técnica; infecções bacterianas, se colocado um cateter urinário no pós-cirúrgico; excesso de tecido cicatricial; e recidiva do tumor, exigindo várias sessões de laser^{92,99}.

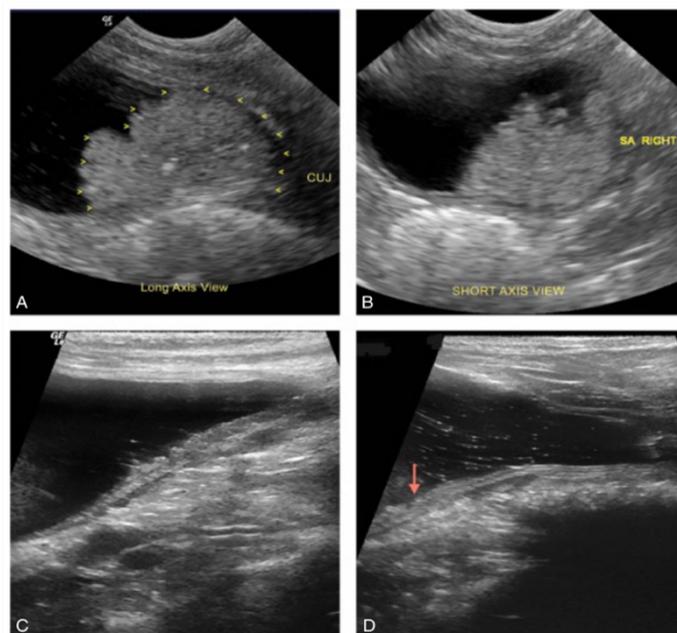


Figura 16 - Ultrassom antes e após procedimento de ablação endoscópica por laser díodo ecoguiada. **(A) e (B)**: Vista longitudinal (A) e transversal (B) da bexiga. Observa-se uma massa vesical com aparente obstrução uretral. **(C) e (D)**: Colo vesical após procedimento de ablação endoscópica por laser díodo ecoguiada. Uretra proximal patente e tumor residual (seta vermelha). Adaptado de Cerf e Lindquist (2015)⁹².

8.3. Radioterapia

O uso de radioterapia intraoperatória e/ou convencional tem sido reportado em diversos estudos como tratamento de primeira linha, sendo ocasionalmente combinada com outras terapêuticas, tais como cirurgia, quimioterapia ou AINEs⁵.

Esta metodologia tem sido associada a várias complicações e não é usada de forma rotineira no tratamento de UC^{5,100}.

8.3.1. Radioterapia Intraoperatória

A radioterapia intraoperatória consiste na aplicação de raios X ou radiação γ na lesão tumoral, evitando a exposição dos tecidos adjacentes à radiação e permitindo uma maior precisão na transmissão da radiação^{101,102}. A técnica consiste na exposição cirúrgica da bexiga e exteriorização da mesma fora da cavidade abdominal; de seguida, após cistotomia, procede-se à irradiação da mesma até ao nível da junção uretrovesical, excluindo o local de entrada dos ureteres na bexiga^{102,103}. A presença de metástases

distantes e neoplasmas cuja redução até 1.5 centímetros ou inferior não seja possível, constituem duas contraindicações ao uso de radioterapia intraoperatória¹⁰³.

Algumas das complicações que poderão advir desta técnica incluem: fibrose da bexiga, conseqüente da necessidade frequente de realização do método ao longo de toda a bexiga; incontinência urinária; cistite; estrangúria; e hidroureter e hidronefrose^{102,103}. Para diminuir o risco de complicações ao nível dos ureteres, a dose de radiação aconselhada na área do trígono vesical, deverá ser menor ou igual a 25 Gray (Gy), diminuindo assim o risco de estenose ureteral e hidronefrose secundária¹⁰³.

8.3.2. Radioterapia Convencional

A radioterapia convencional (RC) utiliza um feixe de radiação externo, à base de raios X, dirigido à pélvis, sendo que, em medicina veterinária, é utilizada no tratamento de tumores malignos da próstata, bexiga, área perineal e linfonodos ilíacos médios. A constante variação da posição, forma e tamanho da bexiga, leva a que muitos dos tecidos adjacentes à área tumoral - como o cólon, reto, uretra, osso, intestino delgado e medula espinal, estejam no campo de radiação estimado, sendo assim também submetidos a radiação^{104,105}.

Existem várias complicações associadas à irradiação pélvica, podendo estas ter um início agudo ou tardio. Os efeitos secundários agudos desenvolvem-se pouco tempo após a realização da técnica e desaparecem nas duas a seis semanas seguintes, e incluem dermatites, colites agudas, enterites, proctites e cistites; já os efeitos secundários tardios aparecem entre seis meses a anos após a terapêutica e são, usualmente, irreversíveis e até progressivos, tendo um grande impacto na qualidade de vida dos animais. Entre os efeitos secundários tardios estão as colites crônicas, enterites, proctites, perfurações gastrointestinais, estenoses gastrointestinais, fibrose da bexiga, mielopatias e necrose óssea¹⁰⁴.

Segundo Choy & Fidel (2016), a utilização de radioterapia convencional com doses baixas num grupo de 13 animais, com doses diárias de 2.7 Gy durante dez dias, permitiu remissão total de 7.6%, remissão parcial em 53.8% e estabilização da doença em 38.5%; sendo o TMS de 179 dias após o diagnóstico. Um aspeto clínico relevante neste estudo foi a capacidade de restaurar o fluxo urinário em pacientes com obstrução urinária. Assim, devido à sua baixa toxicidade em fases iniciais e tardias, a radioterapia

convencional a baixas doses pode constituir um bom método paliativo, tanto em terapêuticas de primeira linha como de resgate¹⁰⁰.

8.3.2.1. Radioterapia guiada por imagem

As limitações da radioterapia convencional levaram a que se tentassem arranjar protocolos mais bem tolerados pelos cães. A utilização de exames de imagem para localização do órgão permite diminuir a área exposta à radiação o que, associada ao uso de radioterapia com intensidade modulada, limita a radiação que chega aos tecidos adjacentes à lesão e aumenta a tolerância à radiação que chega à região pélvica do animal, comparativamente com a RC¹⁰⁶.

Num estudo realizado por Nolan *et al.* (2012), utilizou-se a TC como auxílio da radioterapia. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, onde foi realizada uma TC para delimitação do volume tumoral macroscopicamente visível (GTV, do inglês *gross tumor volume*). A área de radiação foi estendida dois centímetros em ambas as direções (mas confinada ao trato urogenital), de forma a incluir potenciais extensões microscópicas da lesão tumoral, sendo designado de volume tumoral clínico (CTV). Por fim, foi definida uma margem de mais meio centímetro, adicionada à área de radiação, de modo a contabilizar potenciais variações na posição, forma e tamanho da bexiga (PTV, do inglês *planning target volume*). O tamanho da bexiga de cada animal foi monitorizado com recurso a fluidoterapia ou cateterização uretral/expressão manual, de forma a mantê-la dentro da área de exposição e reduzir a radiação que atinge os tecidos adjacentes, e o PTV foi adaptado consoante o animal. Apesar das complicações gastrointestinais (colite ligeira a moderada) e urinárias (hematúria e estrangúria), presentes em 38% e 10% dos casos, respetivamente; o TMS destes animais foi de 654 dias, com doses totais de radiação a variar entre 54 a 58 Gy, distribuídas por 20 doses (2,7 Gy a 2,85 Gy diárias)¹⁰⁶.

8.4. Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa sistêmica continua a ser o método de eleição no tratamento de UC em cães e, normalmente, consiste no uso de inibidores COX (não seletivos e inibidores COX-2), quimioterápicos, ou a combinação de ambos. Apesar de, na maioria das vezes, não se conseguir atingir a cura total, existem diferentes fármacos capazes de causar remissão do UC ou estabilização da doença, sendo, na sua maioria, bem tolerados¹.

8.4.1. Tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)

A ciclooxigenase-1 (COX-1) está envolvida em processos fisiológicos importantes na proteção do trato gastrointestinal e renal e no funcionamento plaquetário, expresso em células não-neoplásicas e neoplásicas do urotélio; já a COX-2 é uma enzima responsável pelo crescimento celular e inflamação, sendo expressa em vários tumores em humanos e animais, tais como carcinomas pulmonares, mamários, do cólon, da próstata e da bexiga^{71,107-111}.

O piroxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), inibidor não seletivo da COX (inibe as COX-1 e COX-2), que tem demonstrado ser capaz de induzir remissão de tumores de UC em cães¹¹²⁻¹¹⁴. Apesar de não ser conhecido o mecanismo da atividade antitumoral do piroxicam, pensa-se que poderá estar relacionado com a inibição da PGE₂, uma prostaglandina com capacidade imunossupressora, que se encontra envolvida no desenvolvimento e progressão tumoral, contribuindo para a resistência celular à apoptose, neovascularização e proliferação celular tumoral^{112,113,115}.

Segundo Knapp *et al.* (1994), a dose terapêutica de 0,3 mg/kg/dia, *per os* (PO), de piroxicam demonstrou possuir atividade antitumoral em cães com UC, com uma taxa de remissão completa de 2,6% e remissão parcial (redução superior a 50% do volume tumoral) de 18,4%, e um TMS de 244 dias^{6,112}.

Algumas das complicações que podem advir da utilização de piroxicam incluem alterações renais (p.ex. necrose papilar renal e nefrite intersticial crônica) e toxicidade gastrointestinal (anorexia, vômitos e melena), consequente da diminuição de produção de prostaglandinas E, responsáveis pela proteção da mucosa gástrica e alteração da secreção de ácido gástrico^{112,114}. A terapêutica instituída em casos de irritação gastrointestinal

inclui descontinuação do uso de piroxicam e instituição de cimetadina e sucralfato¹¹². Se se tiver verificado um efeito benéfico aquando do tratamento com piroxicam, este poderá ser reinstituído após resolução dos sinais clínicos, com uso concomitante de misoprostol (análogo sintético da PGE₁), para proteção gástrica¹¹⁶.

O uso de inibidores seletivos da COX-2, como o deracoxib, tem em vista a diminuição das complicações causadas por inibidores não seletivos. Segundo McMillan *et al.* (2011), a administração de deracoxib, numa dose média de 2,85 mg/kg/dia, resultou numa taxa de remissão parcial de 17%, com um TMS de 323 dias, no entanto, não existiram cães com taxas de remissão completa¹⁰⁸. Neste estudo, verificou-se ainda sintomatologia gastrointestinal em 19% dos cães, valor semelhante ao reportado em animais submetidos ao tratamento com piroxicam (17%)^{108,112}.

Segundo Knapp *et al.* (2013), a administração de firocoxib (um AINE inibidor da isoenzima COX-2), na dose de 5 mg/kg/dia PO, resultou numa taxa de remissão parcial de apenas 20%, com um TMS de 105 dias, o que poderá ser explicado pela presença de animais no estudo com estados avançados da doença: com metástases (53%), envolvimento uretral (73%) ou prostático (80%); sendo áreas associadas a um pior prognóstico¹¹⁷.

8.4.2. Tratamento com combinação de fármacos

8.4.2.1. Cisplatina e AINE

A cisplatina é um agente quimioterápico inorgânico, utilizado no tratamento de UC em cães. Esta, quando utilizada individualmente, demonstrou induzir remissão tumoral em apenas 12 a 20% dos cães com UC, com um TMS de 130 dias¹¹⁸⁻¹²⁰.

Os AINE's aumentam a atividade de diversos quimioterápicos (incluindo a cisplatina), o que poderá ser explicado pela sua capacidade de indução da apoptose das células tumorais, facilitando a ação da cisplatina que, através da formação de complexos de platina reativos, produz danos no DNA da célula tumoral^{117,121}. Segundo Knapp *et al.* (2000), a associação de cisplatina (na dose de 60 mg/m², via intravenosa (IV), a cada 21 dias), com piroxicam (na dose de 0,3 mg/kg PO, SID), resultou numa taxa de remissão de 71%, com um TMS de 246 dias¹²². No entanto, muitos dos animais em estudo (71%) manifestaram toxicidade renal, gastrointestinal e hematológica, pelo que o uso deste protocolo não é recomendado^{117,122,123}. Este aumento da nefrotoxicidade poderá ser

explicado pelo facto de a cisplatina ser um agente nefrotóxico direto, que afeta os túbulos renais proximais e distais, alterando o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular; e do piroxicam interferir com o fluxo sanguíneo, através da inibição da síntese de prostaglandinas¹²².

Outra combinação estudada, com o objetivo de reduzir a nefrotoxicidade, foi associação da cisplatina (60 mg/m² IV, a cada 21 dias), com um AINE inibidor seletivo da COX-2, o firocoxib (na dose de 5 mg/kg PO, SID). Nesse estudo, a taxa de remissão foi mais baixa (57%), com um TMS de 179 dias, sendo que 71% dos animais teve de parar o tratamento com cisplatina devido a sinais de nefrotoxicidade (azotémia)¹¹⁷.

A administração da cisplatina requer a realização de fluidoterapia prévia, com soro fisiológico (0,9% NaCl) IV, a uma taxa de 18 ml/kg/h, quatro horas antes e duas horas após a sua administração, de modo a reduzir os seus efeitos nefrotóxicos^{117,122-124}. Para reduzir o risco de náusea, procede-se à administração de butorfanol (0.4 mg/kg, IM) ou de ondansetron (1.0 mg/kg, IV), cerca de 30 minutos antes da administração de cisplatina e 90 minutos após¹¹⁷.

Com o objetivo de reduzir os volumes de fluidos necessários aquando da administração da cisplatina, propôs-se a utilização de um fármaco capaz de inativar substâncias tóxicas derivadas da platina (BNP7787), diminuindo a sua nefrotoxicidade. A administração de BNP7787, associada a fluidoterapia (0,9% NaCl) permitiu uma redução do tempo total requerido para administração de fluidos de 6 horas para 90 minutos, e uma redução considerável do volume de fluidos administrado. Segundo Henry *et al.* (2018), neste estudo, a taxa de remissão resultante do protocolo terapêutico (carboplatina, BNP7787 e piroxicam) foi de 27%, com um TMS de 253 dias, sendo que os níveis de nefrotoxicidade (elevação da creatinina sérica) foram bastante menores (21%) que os anteriormente reportados (75%)^{123,124}.

8.4.2.2. Carboplatina e Carboplatina/Piroxicam

A carboplatina é um análogo da cisplatina, muito utilizada em diversos tipos de tumores devido à sua atividade antitumoral e menor nefrotoxicidade, quando comparada à cisplatina^{125,126}. Quando administrada individualmente (na dose de 300 mg/m² IV, a cada três semanas), a taxa de remissão foi relativamente baixa (<10%), com um TMS de 132 dias, tendo sido registada toxicidade gastrointestinal e mielossupressão (com neutropenia e trombocitopenia) em mais de metade dos cães em estudo¹²⁵.

Segundo Coffee *et al.* (2020), cães de porte pequeno (<10 kg) têm 3,5 vezes maior probabilidade de apresentar neutropenia após um tratamento com carboplatina, do que cães de porte médio (>10 kg), pelo que se sugere uma dose inicial de 10 mg/kg ou 240 mg/m² em cães com peso inferior a dez quilos¹²⁷.

A associação da carboplatina (300 mg/m² IV durante 10 minutos, a cada três semanas) com o piroxicam (0,3 mg/kg PO, SID) revelou uma taxa de remissão de 40%, no entanto, não existiram cães com remissão completa do tumor, e o TMS foi de 161 dias. Apesar de não existirem nefrotoxicidades reportadas, 35% dos cães apresentou sinais de mielossupressão e 74% apresentou toxicidade gastrointestinal, sendo estas moderadas a severas na maioria dos casos¹²⁶. A frequência e severidade da toxicidade associada a este protocolo terapêutico, bem como a baixa taxa de remissão e TMS, revelam que este não será o protocolo mais adequado ao tratamento do UC.

8.4.2.3. Gemcitabina/Piroxicam

A gemcitabina é um análogo da desoxicidina, com atividade antitumoral contra diversos tipos de cancro em humanos, incluindo o UC^{128,129}. Esta exerce o seu efeito citotóxico durante fases específicas do ciclo celular, pois inibe a síntese de DNA (fase S) e cessa o crescimento celular (fase G1)¹³⁰.

A combinação de gemcitabina, na dose de 800 mg/m², via IV, a cada sete dias, com piroxicam (0,3 mg/kg PO, SID), resultou numa melhoria da sintomatologia clínica (estrangúria, poliúria e hematuria) de todos os cães em estudo, após dois ciclos de tratamento; com remissão parcial em 21.6% dos cães e completa em 5.4%, e um TMS de 230 dias¹²⁹. Os efeitos adversos mais comumente observados foram sinais gastrointestinais (68.4%), responsivos a tratamento de suporte com ondansetron (0.15mg/kg; via IV); seguidos de sintomatologia hematológica, com neutropenia em apenas 26.3% dos cães¹²⁹.

A ausência de nefrotoxicidade associada a este protocolo terapêutico constitui uma grande vantagem relativamente a outros protocolos com quimioterápicos (ex. carboplatina ou cisplatina), dado que a maioria dos animais com UC têm idades mais avançadas e apresentam comorbilidades que poderão condicionar o uso de fármacos compostos por platina¹²⁹.

8.4.2.4. Doxorrubicina/Piroxicam

A doxorrubicina é um antibiótico da classe das antraciclinas, com atividade antitumoral, usado no tratamento de tumores em cães e humanos, entre os quais linfoma, osteossarcoma, sarcoma de tecidos moles, sarcoma histiocítico e carcinomas. Este fármaco possui toxicidade cardíaca cumulativa em ambas as espécies, o que inclui o aparecimento de arritmias e diminuição da função sistólica, com consequente desenvolvimento de CMD¹³¹.

A administração de doxorrubicina, numa dose de 30mg/m² (25mg/m² para cães abaixo de 15kg), via IV, a cada três semanas; em associação com piroxicam (0,3mg/kg, PO, SID), resultou numa taxa de remissão de apenas 8.7%, com um TMS de 168 dias. Os efeitos adversos mais comumente registados foram gastrointestinais, tendo afetado cerca de 23.5% dos cães em estudo¹³².

A dose cumulativa máxima recomendada de doxorrubicina é de 180 a 240 mg/m², dado que até esse limite é pouco comum o desenvolvimento de toxicidade cardíaca^{131,132}. Segundo um estudo de Hallman *et al.* (2019), 15,4% dos cães com raças predispostas a CMD apresentaram toxicidade cardíaca, comparativamente a apenas 3.0% dos cães com raças não predispostas. Para além de doses cumulativas mais altas, a toxicidade cardíaca também está associada a pesos corporais mais elevados¹³¹.

8.4.2.5. Mitoxantrona/Piroxicam

Em medicina veterinária, tanto a doxorrubicina como a mitoxantrona são fármacos usados em diversos tratamentos oncológicos de linfomas, carcinomas uroteliais, adenocarcinomas das glândulas anais, entre outros¹³³. A mitoxantrona é um análogo sintético da doxorrubicina, pertencente à classe das antraciclinas, que possui atividade antitumoral através da inibição das enzimas topoisomerase II, essenciais à replicação do DNA; e, contrariamente à carboplatina e cisplatina, não apresenta nefrotoxicidade^{134,135}.

Segundo Henry *et al.* (2003)¹³⁴, a administração lenta de mitoxantrona, numa dose de 5mg/m² (diluída em 35 mL de NaCl 0,9%¹³⁵), por via IV, a cada 21 dias, com 13 semanas de tratamento; associada ao piroxicam (3.0 mg/kg/dia, via PO), resultou numa taxa de remissão de 35%, com um TMS de 291 dias, e uma melhoria de sinais clínicos em 75% dos cães. Com este protocolo foi reportada toxicidade gastrointestinal em 18% dos cães; hematológica (neutropenia) em 10%, com resolução através da redução de 25%

da dose de mitoxantrona; e nefrotoxicidade em 6%¹³⁴. A incidência de toxicidade gastrointestinal e nefrotoxicidade foi semelhante à reportada com administração individual de piroxicam em cães com UC^{112,134}.

8.4.3. Tratamento com Vinblastina

A vinblastina é um alcaloide potente, que demonstrou ter efeitos antiproliferativos contra células de UC, num estudo *in vitro*¹³⁶. Esta é metabolizada no fígado e excretada na biliar e fezes¹³⁵.

A administração individual de vinblastina, numa dose de 3 mg/m² (2.5 mg/m², em cães com peso abaixo de 15 kg) por via IV, a cada duas semanas, demonstrou uma taxa de remissão parcial de 36%, com um TMS de 147 dias. Cerca de 39% dos cães apresentaram neutropenia de grau três e quatro, segundo os critérios do *Veterinary Co-Operative Oncology Group (VCOG)*¹³⁷, especialmente cães de porte pequeno¹³⁸.

Segundo Knapp *et al.* (2016), a administração simultânea de vinblastina, na dose de 2.5 mg/m², em cães com peso superior 15 kg, e de 2 mg/m², em cães com peso inferior a 15 kg, via IV, a cada duas semanas; com piroxicam (0,3 mg/kg via PO, SID), resultou em remissão parcial em 58.3% dos cães, com um TMS de 299 dias¹³⁹.

Curiosamente, o TMS de cães sujeitos à administração sequencial de vinblastina, seguida de piroxicam, foi significativamente superior, com cerca de 531 dias. Isto poderá ser explicado pelo desenvolvimento de resistência a ambos os fármacos, quando usados concomitantemente; ou pela sensibilização, por parte do quimioterápico, das células tumorais ao tratamento subsequente com o inibidor da COX¹³⁹.

8.4.4. Tratamento Metronómico

Existem vários protocolos terapêuticos propostos para o tratamento do UC, capazes de induzir remissão e proporcionar qualidade de vida ao animal, no entanto, o UC tende a ganhar resistência aos fármacos, causando recidivas e consequente morte¹⁴⁰.

A quimioterapia metronómica consiste na administração repetida de fármacos em doses baixas (abaixo da dose máxima tolerada), sem interrupções, com o objetivo de prevenir ou atrasar a progressão tumoral, não tendo em vista a remissão do tumor¹⁴¹. O

seu modo de ação inclui a modulação da função do sistema imunitário e inibição da angiogênese tumoral^{141,142}.

O clorambucil é um fármaco alquilante, bem tolerado, que demonstrou eficácia no tratamento metronômico de outros tipos de cancro em cães¹⁴¹. Segundo Schrempp *et al.* (2013), quando administrado na dose diária de 4 mg/m², via PO, o clorambucil induziu uma remissão parcial ou estabilização da doença em 70% dos cães com UC, com um TMS de 221 dias, e apenas 23% dos animais apresentaram uma ligeira toxicidade gastrointestinal ou hematológica¹⁴⁰. Um fator importante a ter em consideração foi que 94% dos cães em estudo já tinham sido submetidos a outros protocolos terapêuticos, sem sucesso, o que demonstra que a administração metronômica de clorambucil a doses baixas poderá ser eficaz na prevenção da progressão tumoral e prolongamento da sobrevivência destes animais¹⁴⁰.

8.4.5. Tratamento localizado

O tratamento localizado em cães com UC é ainda limitado pois, apesar de existirem terapêuticas descritas, estas não são usadas devido ao risco de toxicidade sistémica (quando fármacos instilados entram na circulação sistémica), irritação local e inflamação e edema após terapia fotodinâmica (TFD)¹.

8.4.5.1. Tratamento Intravesical com Mitomicina C

O tratamento intravesical tem sido usado em humanos com UC e estudado em cães. Este método consiste na administração de concentrações elevadas de um fármaco no local do tumor¹⁴³.

Num estudo experimental, procedeu-se à administração intravesical com mitomicina C em cães com UC, na dose inicial de 600 µg/ml, durante uma hora, dois dias consecutivos de cada mês. Dos treze cães em estudo, cinco apresentaram remissão parcial e sete tiveram estabilização da doença, com um TMS de 233 dias. A toxicidade foi mínima em concentrações de mitomicina C abaixo de 800 µg/ml, no entanto, algumas das complicações registadas incluíram hematuria, estrangúria, uroabdomen, lesões eritematosas do pénis e prepúcio, mielossupressão e distúrbios GI. Estas duas últimas complicações poderão dever-se a absorção sistémica do fármaco, potencialmente consequente da vascularização do tumor, o que torna este método inadequado para

tratamento de primeira linha, dado a possibilidade de desenvolvimento de mielossupressão severa^{7,143}.

8.4.5.2. Terapia fotodinâmica

Um método proposto para o tratamento de UC em cães é a terapia fotodinâmica (TFD). Em medicina veterinária, a TFD consiste na administração de um fotossensibilizador capaz de localizar células tumorais, com posterior incidência de luz laser. A reação causada gera um dano oxidativo suficiente para destruir as células tumorais, causar colapso vascular e isquemia na massa tumoral, e induzir uma resposta inflamatória, com posterior morte celular¹⁴⁴.

Algumas das complicações que poderão advir deste método incluem fibrose da bexiga e necrose da parede da bexiga devido à acumulação de fotossensibilizador na camada muscular e pouca distribuição da luz na bexiga¹⁴⁴.

De modo a evitar estas complicações, procede-se à administração exógena (via sistêmica, tópica ou oral) de 5-ALA, que se converte rapidamente em PpIX, um fotossensibilizador eficiente, com dez vezes mais fluorescência em células malignas, comparativamente ao urotélio normal; e com baixa acumulação no tecido mesenquimatoso, o que diminui a probabilidade de ocorrência de necrose da parede vesical^{145,144}.

Num estudo de Lucroy *et al.* (2003), procedeu-se à administração de 5-ALA, na dose de 60 mg/kg, via PO, quatro horas antes do procedimento; de seguida, introduziu-se pela uretra, via retrógrada, a fibra com laser díodo, sendo usados comprimentos de onda de 635 nm, durante 22 minutos e 13 segundos^{145,144}. O tempo sem recidivas, definido como o período entre a TFD e o retorno da sintomatologia clínica ou aumento de mais de 50% do volume tumoral, variou de 4 a 34 semanas¹⁴⁴. Apesar de terem ocorrido vômitos em 70% dos cães, a fluorescência da PpIX não foi afetada¹⁴⁴.

8.4.6. Tratamentos-alvo

Os tratamentos alvo têm um grande interesse no tratamento de UC, devido aos seus efeitos antitumorais e baixa toxicidade⁷.

8.4.6.1. Conjugado folato-vinblastina

Um dos exemplos a ser desenvolvido é o tratamento dirigido aos recetores de folato, dado que estes são expressos na maioria (75%) dos carcinomas uroteliais. Num estudo experimental com dez cães¹⁴⁶, foi utilizado um conjugado folato-vinblastina (EC0905), administrado na dose inicial de 0,2 mg/kg, via IV, uma vez por semana. Destes, cinco (56%) apresentaram remissão parcial e quatro (44%) mostraram estabilização da doença, resultados que demonstram o potencial benefício do uso de EC0905 no tratamento de UC. Apesar de expresso na bexiga e rins saudáveis, não foi demonstrada qualquer nefrotoxicidade associada ao uso do conjugado. As complicações descritas neste estudo incluíram toxicidade GI, letargia e neutropenia e o TMS foi de 115 dias¹⁴⁶.

8.4.6.2. Alterações epigenéticas

Existem várias terapias em desenvolvimento, tendo por base mudanças epigenéticas. Em medicina humana, a metilação do DNA tem sido detetada em vários oncogenes⁷. Segundo Dhawan *et al.* (2013), a enzima DNA-metiltransferase (DNMT1) é expressa em UCs humanos e caninos¹⁴⁷. Dado que o UC canino serve de modelo para o UC em humanos, é esperado que qualquer desenvolvimento de novas terapêuticas nesta área seja aplicado a ambas as espécies¹⁴⁸.

Num estudo clínico, a administração subcutânea de 5-Azacidina, um análogo da citidina capaz de inibir a DNMT1, na dose diária de 0,1-0,2 mg/kg, durante cinco dias consecutivos, repetida a cada 14-28 dias, resultou na remissão parcial em 22% dos cães e estabilização da doença em 50%. As complicações mais frequentemente observadas foram mielossupressão e alterações gastrointestinais, dose-dependentes e reversíveis¹⁴⁹.

8.5. Infecções Urinárias Secundárias

O risco de ITU é elevado em cães com UC, dado que este leva a retenção de urina, alterações estruturais, danos no urotélio e comprometimento do sistema imunitário³⁴. As ITU podem resultar num agravamento da sintomatologia clínica do UC, dando a sensação de progressão da doença, e podem induzir a invasão e metastização tumoral, secundária a processos inflamatórios¹. Num estudo de Budreckis *et al.* (2015), cerca de 62% dos cães com envolvimento do trígono vesical e 75% dos animais com envolvimento uretral foram diagnosticados pelo menos uma ITU no decorrer do tratamento, sendo as fêmeas mais propensas a ter uma cultura positiva (74%), comparativamente aos machos (28%)³⁴.

Caso exista sintomatologia clínica de ITU, deverá realizar-se uma urinálise com sedimento urinário, sendo que, na presença de piúria ou bactérias intracelulares, deverá ser realizada uma urocultura¹. O tratamento inicial deverá incluir antibioterapia dirigida à *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp., dado que são as bactérias mais comuns tanto em ITU secundárias como primárias³⁴. Ainda assim, a realização de urocultura com teste de sensibilidade a antibióticos é essencial na escolha da antibioterapia mais adequada, de forma a combater a crescente ocorrência de multirresistências antimicrobianas induzidas.

Se o animal tiver uma urocultura positiva, especialmente com uma baixa contagem de unidades formadoras de colónias (UFC), mas não apresentar qualquer sintomatologia clínica e uma urinálise concordante, a antibioterapia não está indicada¹.

9. Prognóstico

Indicadores de mau prognóstico de UC canina incluem envolvimento da parede da bexiga, heterogeneidade da massa, presença de áreas de necrose e localização no trígono vesical¹⁵⁰.

A existência de um pior prognóstico na presença de massas heterogéneas de UC poderá dever-se ao comportamento biologicamente agressivo do tumor, que leva ao seu rápido desenvolvimento e formação de áreas de necrose¹⁵⁰.

III. Caso Clínico

1. História Progressa

A Tika é uma cadela de 15 anos, arraçada de Podengo, não esterilizada. No dia 26 de outubro de 2022, veio a consulta com história de disúria e hematúria. O caso veio referenciado de uma clínica devido à detecção de uma massa na zona do trígono vesical, sugestiva de uma neoplasia, aquando da realização de uma ecografia abdominal. Inicialmente a cadela veio apenas para realização de TC e de uma citologia por lavagem vesical.

2. Exame Físico

A Tika apresentava-se alerta e responsiva, com um peso de 13 Kg. Ao exame físico, tinha mucosas rosadas e húmidas, com um tempo de repleção capilar inferior a dois segundos; linfadenomegalia do linfonodo inguinal direito; tempo de retração da prega cutânea (TRPC) inferior a dois segundos; frequência cardíaca (FC) de 180 bpm, pulso forte bilateral e auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações; e temperatura de 38.7°C. À palpação abdominal foi detetado um nódulo mamário na M5 direita.

3. Exames complementares de diagnóstico

3.1.1. Tomografia Computorizada

No dia 26 de outubro de 2022, ainda antes de se proceder à realização da TC, realizou-se um eletrocardiograma (ECG) e uma *Cardiofast*, dado tratar-se de uma cadela geriátrica que iria ser anestesiada. O ECG mostrou uma taquicardia sinusal de 210 bpm, com aumento da duração do intervalo PR, sugestivo de um bloqueio atrioventricular (AV) de grau 1. Na *Cardiofast* foram detetadas alterações na estrutura cardíaca, pelo que foi aconselhada a realização de uma ecocardiografia.

Foi realizada uma TC ao tórax e abdómen com o propósito de definir a localização e extensão da massa vesical, bem como avaliar a presença de metástases a nível dos pulmões, linfonodos regionais e órgãos e estruturas adjacentes.

Na região do tórax foram detetados nódulos pulmonares compatíveis com metástases no parênquima pulmonar direito (Figura 17). Já na região do abdómen, foi possível confirmar a presença de uma massa vesical, com crescimento intraluminal na zona dorsolateral direita do colo vesical e dimensões de 3,5 cm (comprimento) x 2,2 cm (largura) x 2,3 cm (altura), compatível com uma neoplasia ou processo

inflamatório/granulomatoso (Figura 18). Apesar da sua localização, não havia sinais de obstrução ureteral, dado que a ligação dos ureteres à zona do trígono vesical se encontrava numa zona cranial à massa. Não havia evidência de linfadenopatias regionais ou lesões compatíveis com metástases ósseas.

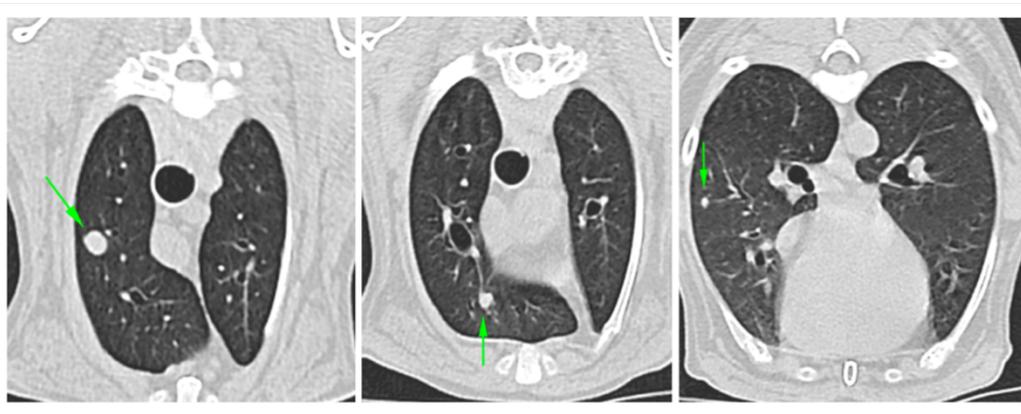


Figura 17 - TC ao Tórax da Tika. Visualização de nódulos pulmonares compatíveis com metástases (setas). Imagem gentilmente fornecida pelo HVBJ.

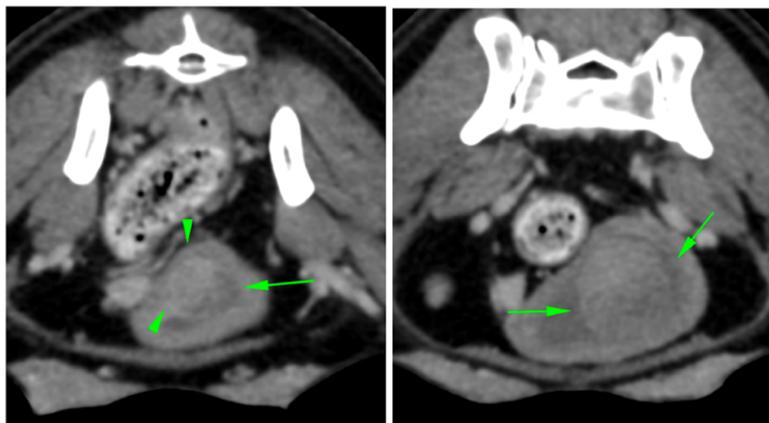


Figura 18 - TC Abdómen da Tika. Visualização de crescimento intraluminal (setas) na zona do trígono vesical (cabeça de seta). Imagem gentilmente fornecida pelo HVBJ.

Ainda na zona abdominal, foi detetado um nódulo mamário de 2,2 cm na M5 direita, associada a linfadenomegalia do linfonodo inguinal direito, possivelmente reativa ou metastática.

3.1.2. Citologia

A amostra para citologia da massa vesical foi obtida através de lavagem vesical e foi também realizada PAAF do nódulo mamário. A coloração utilizada em ambas foi o método de *Romanowsky* e *Diff-quick*.

Na citologia da massa observaram-se abundantes células epiteliais, compatíveis com células de epitélio de transição, num fundo hemático. Estas apresentavam pleomorfismo nuclear moderado, com anisocitose e macronucleose, bem como vacuolização. Estes achados são compatíveis com neoplasia de origem epitelial, provavelmente carcinoma urotelial da bexiga.

Na citologia do nódulo mamário foram encontrados achados compatíveis com neoplasia de origem epitelial, provavelmente carcinoma mamário.

A confirmação histopatológica não foi realizada por opção dos tutores, pelo que se optou pelo diagnóstico presuntivo de um UC vesical e carcinoma mamário. Assim, traçou-se um protocolo de quimioterapia dirigido ao UC, dado que este ainda não mostrava sinais de metastização regional.

3.1.3. Protocolo de Quimioterapia

3.1.3.1. Semana 1

No dia 7 de novembro de 2022, a Tika veio para uma consulta de oncologia, onde foi definido um protocolo de quimioterapia. Neste dia foram realizadas análises sanguíneas (bioquímicas e hemograma) (**Tabela 29** e **Tabela 30**) e tira de urina.

Tabela 29 - Resultados do Hemograma da Tika (07/11/2022).

Hemograma		
Parâmetro	Resultado	Valor de Referência
Eritrócitos (M/ μ L)	5,83	5,65 – 8,87
Hematócrito (%)	38,00	37,30 – 61,70
Hemoglobina (g/dl)	13,10	13,10 – 20,50
Volume corpuscular médio (fL)	65,20	61,60 – 73,50
Hemoglobina corpuscular média (pg)	22,50	21,20 – 25,90
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dl)	34,50	32,00 – 37,90
Índice de distribuição eritrocitária (%)	17,50	13,60 – 21,70
Reticulócitos (K/ μ L)	234,40	10,00 – 110,00
Leucócitos (K/ μ L)	11,59	5,05 – 16,76
Neutrófilos (K/ μ L)	8,78	2,95 – 11,64
Linfócitos (K/ μ L)	1,25	1,05 – 5,10
Monócitos (K/ μ L)	0,89	0,16 – 1,12
Eosinófilos (K/ μ L)	0,60	0,06 – 1,23
Basófilos (K/ μ L)	0,07	0,00 – 0,10
Plaquetas (K/ μ L)	755,00	148,00 – 484,00
Volume Plaquetário médio (fL)	14,50	8,70 – 13,20
Plaquetócrito (%)	1,09	0,14 – 0,46

Tabela 30 - Resultados das análises bioquímicas da Tika (07/11/2022).

Bioquímicas		
Parâmetro	Resultado	Valor de Referência
Glucose (mg/dL)	101,0	70,0 – 143,0
Dimetilarginina simétrica (µg/dL)	9,0	0,0 – 14,0
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,5 – 1,8
Ureia (mg/dL)	23,0	7,0 – 27,0
Rácio Ureia/Creatinina	21,0	-
Fósforo (mg/dL)	3,4	2,5 – 6,8
Cálcio (mg/dL)	10,3	7,9 – 12,0
Proteínas Totais (g/dL)	6,3	5,2 – 8,2
Albumina (g/dL)	3,3	2,2 – 3,9
Globulinas (g/dL)	2,9	2,5 – 4,5
Rácio Albumina/Creatinina	1,1	-
ALT (U/L)	69,0	10,0 – 125,0
ALP (U/L)	86,0	23,0 – 212,0
GGT (U/L)	4,0	0,0 – 11,0
Bilirrubina (mg/dL)	0,2	0,0 – 0,9
Colesterol (mg/dL)	255,0	110,0 – 320,0

No hemograma verificou-se uma reticulocitose sem anemia e uma trombocitose com aumento do volume plaquetário médio (MPV). Nas análises bioquímicas, os parâmetros estavam todos dentro do intervalo de referência, incluído o SDMA.

Para a tira de urina, foi colhida urina através do método de colheita livre. Na análise macroscópica a urina apresentava-se com coloração vermelha e elevada turbidez sendo que na tira de urina havia presença de proteínas (500 mg/dL), eritrócitos/hemoglobina (250 Ery/µL) e leucócitos (500 Leu/µL).

O protocolo de quimioterapia definido foi a combinação de Mitoxantrona (5 mg/m², via IV, 20 minutos) com Piroxicam (0,3 mg/kg, via PO, SID), durante um ciclo de 13 semanas. A área de superfície corporal (BSA) é definida consoante o peso do animal¹⁵¹. O protocolo encontra-se discriminado na **Tabela 31**.

Tabela 31- Protocolo de quimioterapia seguido pela Tika. Adaptado de Foale e Demetriou (2010)¹⁵².

Protocolo de Quimioterapia com Mitoxantrona e Piroxicam	
Semana 1	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona: 5mg/m², via IV, durante 20 minutos. • Piroxicam: 0,3 mg/kg, via PO, SID
Semana 4	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona: 5m/m², via IV, durante 20 minutos. • Piroxicam: 0,3 mg/kg, via PO, SID
Semana 7	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona: 5mg/m², via IV, durante 20 minutos. • Piroxicam: 0,3 mg/kg, via PO, SID
Semana 10	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona: 5mg/m², via IV, durante 20 minutos. • Piroxicam: 0,3 mg/kg, via PO, SID
Semana 13	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona: 5mg/m², via IV, durante 20 minutos. • Piroxicam: 0,3 mg/kg, via PO, SID. Continuar enquanto o animal estiver em remissão.

No dia 7 de novembro de 2022, a BSA da Tika era de 0,553 m² (área calculada para 13 kg)¹⁵², o que correspondeu a uma dose de 2,7 mg (5 mg/m²) de Mitoxantrona, equivalente a 1,38 mL (para concentrações de 2 mg/mL). A Tika recebeu a primeira dose de Mitoxantrona, via IV, durante os 20 minutos determinados, no membro anterior esquerdo (MAE); e iniciou a toma diária de Piroxicam na dose de 0,3 mg/kg, via PO.

No dia 14 de novembro de 2022, uma semana após a primeira toma de Mitoxantrona e início do Piroxicam, a Tika veio para consulta de controlo e realização de análises sanguíneas (hemograma). Segundo o tutor, a Tika encontrava-se bem-disposta e a comer bem, o que correspondeu a um aumento de um quilograma; e não voltou a ter episódios de disúria e hematúria. O hemograma mostrou uma diminuição na contagem de leucócitos (5.05 K/ μ L), estando os valores no limite inferior de referência. A **Tabela 32** apresenta os resultados referentes aos diferentes leucócitos.

Tabela 32 - Resultados do leucograma da Tika (14/11/22).

Leucócitos			
Parâmetro	Resultado 14/11/2023	Resultado 7/11/2022	Valor de Referência
Neutrófilos (K/ μ L)	3,28	8,78	2,95 – 11,64
Linfócitos (K/ μ L)	1,19	1,25	1,05 – 5,00
Monócitos (K/ μ L)	0,31	0,89	0,16 – 1,12
Eosinófilos (K/ μ L)	0,26	0,60	0,06 – 1,23
Basófilos (K/ μ L)	0,00	0,07	0,00 – 0,10

3.1.3.2. Semana 4

No dia 28 de novembro de 2022, a Tika voltou para a administração da segunda dose de Mitoxantrona, sendo a dose calculada para uma BSA de 0,581m² (para um peso de 14 kg)¹⁵².

Foram realizadas análises sanguíneas de controlo (hemograma), tendo-se verificado uma subida dos neutrófilos (5,32 K/ μ L) relativamente aos resultados anteriores e uma ligeira trombocitose de 509 K/ μ L.

Por fim, foram administrados 1,45 mL (5 mg/m²) de Mitoxantrona, via IV, durante vinte minutos, no membro anterior direito (MAD).

3.1.3.3. Semana 7

No dia 19 de dezembro de 2022, a Tika voltou para a administração da terceira dose de Mitoxantrona. Como o peso se manteve igual desde a última toma, a dose administrada foi igual à anterior (1,45 mL), desta vez no MAE.

Antes da sessão de quimioterapia foi realizado um hemograma e bioquímicas (creatinina e ureia). O hemograma e as bioquímicas não mostraram alterações dignas de registo, encontrando-se todos os parâmetros dentro dos limites de referência.

No dia 2 de janeiro de 2023, a Tika voltou para uma consulta de controlo. Segundo o tutor, encontrava-se ativa, com apetite e sem sintomatologia urinária. Foram realizadas bioquímicas (creatinina e ureia), encontrando-se os resultados dentro dos intervalos de referência (**Tabela 33**).

Tabela 33 – Resultados das análises bioquímicas de função renal da Tika (19/12/22 e 02/01/2023).

Bioquímicas			
Parâmetro	Resultado 02/01/2023	Resultado 19/12/2022	Valor de Referência
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,9	0,5 – 1,8
Ureia (mg/dL)	15,0	23,0	7,0 – 27,0

3.1.3.4. Semana 10

No dia 11 de janeiro de 2023, foi administrada a quarta dose de Mitoxantrona, tendo sido calculada uma dose para uma BSA correspondente a 14,5 kg. Assim, a dose administrada foi de 1,5 mL (para uma concentração de 2 mg/mL de Mitoxantrona), via IV, no MAD.

Nesse dia, foram realizadas análises de controlo (hemograma e bioquímicas). No hemograma, havia uma ligeira diminuição dos neutrófilos (3,85 K/ μ L) e as análises bioquímicas (creatinina e ureia) continuavam sem alterações dignas de registo.

3.1.3.5. Semana 13

A última sessão de quimioterapia foi realizada no dia 06 de fevereiro de 2023. Nesse dia, a Tika apresentava um peso de 14 kg, apresentando a perda de meio quilograma no espaço de um mês. Foi realizado um hemograma, onde se verificou uma persistência da neutropenia (3,35 K/ μ L), e bioquímicas (creatinina e ureia), cujos resultados apontavam para um ligeiro aumento da ureia (28 mg/dL), relativamente aos resultados anteriores (**Tabela 33**).

Nesse dia, a dose foi calculada para uma BSA de 0,581 m², correspondendo a uma dose de 1,45 mL de Mitoxantrona, via IV, no MAE.

3.1.3.6. Desfecho clínico

Após ter completado o plano de quimioterapia, a Tika voltou para estadiamento clínico no dia 27 de fevereiro de 2023. Nesse dia realizou uma radiografia torácica e abdominal, ecografia abdominal, análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas) e análise de urina tipo II.

Nas radiografias foi possível observar a presença de nódulos radiopacos, compatíveis com metástases (Figura 19). A ecografia demonstrou uma aparente remissão total da massa vesical na zona do trígono vesical (Figura 20).

No hemograma não existiam alterações dignas de registo, sendo que se notou uma subida nos resultados de neutrófilos (10,57 K/ μ L). Nas análises bioquímicas foi avaliada a função renal, hepática e sistémicas. Estas não apresentavam alterações dignas de registo, à exceção dos níveis de ureia que permaneciam ligeiramente aumentados (**Tabela 34**).

Tabela 34 - Resultados das análises bioquímicas da Tika (27/02/2023).

Bioquímicas		
Parâmetro	Resultado	Valor de Referência
Glucose (mg/dL)	112,0	70,0 – 143,0
SDMA (μ g/dL)	6,0	0,0 – 14,0
Creatinina (mg/dL)	1,2	0,5 – 1,8
Ureia (mg/dL)	28,0	7,0 – 27,0
Rácio Ureia/Creatinina	22,0	-
Fósforo (mg/dL)	2,7	2,5 – 6,8
Cálcio (mg/dL)	10,2	7,9 – 12,0
Proteínas Totais (g/dL)	6,5	5,2 – 8,2
Albumina (g/dL)	3,8	2,2 – 3,9
Globulinas (g/dL)	2,7	2,5 – 4,5
Rácio Albumina/Creatinina	1,4	-
ALT (U/L)	46,0	10,0 – 125,0
ALP (U/L)	72,0	23,0 – 212,0
GGT (U/L)	4,0	0,0 - 11,0
Bilirrubina (mg/dL)	0,2	0,0 – 0,9
Colesterol (mg/dL)	235,0	110,0 – 320,0



Figura 19 - Radiografia torácica da Tika no dia 27/02/2023. Imagem gentilmente fornecida pelo HVBJ.

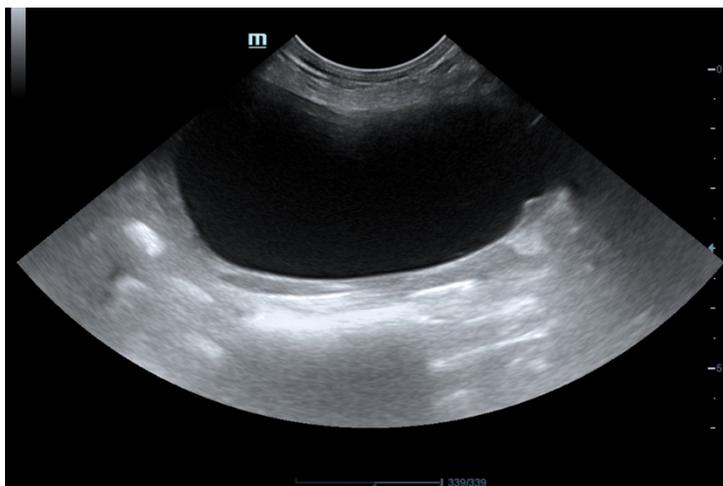


Figura 20 - Imagem ecográfica da bexiga da Tika, no dia 27/02/2023. Imagem gentilmente fornecida pelo HVBJ.

Na análise de urina tipo II, a urina, colhida por cistocentese, apresentava-se com uma cor amarelo-pálido, com ligeira turbidez, uma densidade de 1.048 e um pH de 9.0. O sedimento urinário apenas apresentou uma cristalúria ligeira (cristais de estruvite).

Tendo em conta a regressão completa do tumor, foi dada alta clínica e suspendeu-se a toma diária de piroxicam.

4. Discussão

O caso clínico exposto retrata uma cadela inteira de 15 anos de idade, da raça podengo, diagnosticada com carcinoma urotelial na bexiga, sem evidência de metastização regional, e carcinoma mamário, com evidência de metastização regional e distal.

No que toca à etiologia e fatores de risco característicos do UC, a Tika não se enquadra no grupo de raças predispostas e, tratando-se de uma cadela inteira, teoricamente menor seria o risco de desenvolvimento desta neoplasia. Ainda assim, a sua idade, associada ao facto de ser do sexo feminino, aumentam a probabilidade de desenvolver UC^{1,2,4,7,19}.

A Tika veio referenciada de uma clínica após visualização ecográfica de uma massa vesical, para realização de uma TC ao tórax e abdómen e citologia da massa. Quando chegou à consulta, vinha com sintomas de disúria e hematúria, sintomatologia mais frequentemente encontrada neste tipo de neoplasias do trato urinário inferior^{1,3,7}. O exame físico não apresentou grandes alterações a não ser um nódulo mamário na M5 direita.

A TC permitiu não só uma melhor visualização e caracterização da massa vesical, mas também o estadiamento da doença e localização da massa, visto que o UC é a neoplasia mais comum do trato urinário inferior, tanto em cães como em gatos, e possui um grande potencial de invasão e metastização, com cerca de 14% dos cães a possuírem metástases distantes na altura do diagnóstico^{6,7,79}.

As imagens obtidas através da TC permitiram confirmar a localização da massa na região dorsolateral direita do colo vesical, perto do trígono vesical, localização preferencial do UC^{1,2,6}. Apesar da aparência invasiva, não existia evidência de metástases regionais, nem de obstrução uretral, no entanto, a localização e tamanho da massa poderia justificar a sintomatologia urinária apresentada pela Tika, nomeadamente disúria.

No caso da Tika, a análise citológica mostrou abundantes células epiteliais, compatíveis com células do epitélio de transição, que apresentavam características de malignidade como pleomorfismo nuclear moderado, com anisocitose e macronucleose, bem como vacuolização. Estas alterações são compatíveis com UC, no entanto, o resultado deve ser interpretado de forma cautelosa dado que, por vezes, existem processos inflamatórios decorrentes, responsáveis por causar atipias celulares^{2,53}.

Como a TC revelou e confirmou a presença de um nódulo mamário na M5 direita, procedeu-se à realização de uma PAAF para posterior análise citológica, compatível com carcinoma mamário. Os tumores mamários caninos representam cerca de 50% a 70% de todos os tumores em fêmeas inteiras¹⁵³.

Os nódulos pulmonares existentes no parênquima pulmonar direito eram compatíveis com metástases pulmonares, provavelmente resultantes da disseminação do carcinoma mamário, dado que este já se encontrava com sinais de metastização regional (linfadenopatia do linfonodo inguinal direito). Os pulmões são o local de metastização mais comum em tumores mamários, ocorrendo em 25% dos casos¹⁵⁴.

O tratamento de eleição para neoplasias mamárias é cirúrgico. Segundo a **Tabela 35**, o estadiamento do tumor mamário da Tika corresponderia a um estadio de grau V¹⁵⁵, o que exigiria a realização de uma mastectomia unilateral devido ao envolvimento do linfonodo inguinal superficial¹⁵⁴.

Tabela 35 - Classificação TNM tumores mamários em cães. **T1:** ≤ 3 cm; **T2:** 3 a 5 cm; **T3:** ≥ 5 cm; **N0:** sem metastização para os linfonodos; **N1:** metastização para os linfonodos; **M0:** sem metástases distantes; **M1:** com metástases distantes. Adaptado de Gundim *et al.* (2016)¹⁵⁵.

Sistema de estadiamento clínico (TNM) para tumores mamários em cães			
Estadio	Tumor primário (dimensões)	Metástases regionais	Metástases distantes
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Qualquer tamanho	N1	M0
V	Qualquer tamanho	N0 ou N1	M1

Não foram realizadas análises histopatológicas, dada a idade da cadela, os riscos anestésicos e o seu prognóstico.

Relativamente ao estadiamento da massa vesical, segundo a classificação TNM (**Tabela 28**), a Tika encontrava-se num estadio T2 N0 M0. Torna-se importante salientar que, dado não ter sido realizada qualquer análise histopatológica nem citologia dos linfonodos e nódulos pulmonares, os estadiamentos foram meramente presuntivos.

O plano de tratamento definido baseou-se num protocolo de quimioterapia com Mitoxantrona em associação com o Piroxicam, dirigido ao UC vesical, dado que este estava a causar sintomatologia urinária. Relativamente ao carcinoma mamário, por opção dos tutores, não foi realizado nenhum tratamento dirigido, dado que este não estava a causar nenhuma sintomatologia digna de registo, apesar de já se encontrar disseminado.

Antes de se iniciar o protocolo terapêutico, procedeu-se à realização de análises sanguíneas, que incluíam hemograma e análises bioquímicas, com vista a avaliar a existência de eventuais alterações no sangue, bem como avaliar funções renais, hepáticas e sistémicas. O hemograma mostrou apenas uma reticulocitose sem anemia e trombocitose com aumento do volume plaquetário. Este aumento da contagem de reticulócitos na ausência de anemia poderá indicar um estado regenerativo por parte da medula óssea, derivado de uma anemia recente¹⁵⁶. Já a trombocitose poderá ter uma componente reativa, derivado de um processo inflamatório/neoplasia, que estimulam a produção de plaquetas de maiores dimensões¹⁵⁷. Estes achados estão concordantes com a hematúria descrita na apresentação clínica da Tika. Nas análises bioquímicas não foram encontradas alterações dignas de registo.

Também foi realizada uma tira de urina, cuja amostra foi obtida por colheita livre, dado o risco de translocação tumoral para o abdómen ventral decorrente do uso do método de cistocentese^{1,5,36}. Nesta, foi detetada a presença de proteínas, o que poderá ser devido à presença de hematúria, com elevada turbidez. Dado o método de colheita utilizado, o resultado poderá não ser fiável devido ao maior risco de contaminação da amostra¹⁵⁸.

Para administração de Mitoxantrona procedeu-se à colocação de um cateter intravenoso no MAE, com posterior verificação do mesmo. A administração decorreu durante 20 minutos, na dose de 5 mg/m². A infusão intravenosa lenta ajuda a prevenir a toxicidade gastrointestinal (anorexia, náusea e vômitos), complicação relativamente comum associada à administração de quimioterápicos¹⁵⁹.

A ocorrência de extravasamentos de agentes quimioterápicos para os tecidos circundantes e/ou espaço subcutâneo durante infusões intravenosas, pode dar origem a complicações cuja severidade está dependente das características do agente a ser instilado. Os quimioterápicos utilizados na área de oncologia podem definir-se segundo três categorias: vesicante, isto é, fármacos capazes de causar dano tecidual severo e até

necrose; irritantes, fármacos capazes de causar reações inflamatórias; ou não irritantes^{160,161}.

A Mitoxantrona tem sido classificada como agente irritante, no entanto, segundo a literatura, esta poderá possuir propriedades vesicantes dependendo da sua concentração e volume^{160,162}. Assim, durante o processo de administração, é importante monitorizar o animal para eventuais reações adversas que possam ocorrer, bem como extravasamentos, muitas vezes acompanhados de sinais de dor, prurido, edema, eritema e dermatites^{135,159}. Para evitar ou minimizar a probabilidade de injeção extravascular de fármacos cáusticos, estes devem ser administrados através de um cateter de 22G a 23G¹⁵⁹. No caso de extravasamento da Mitoxantrona é aconselhada a aplicação local de compressas frias durante 20 a 30 minutos, quatro vezes por dia durante as primeiras 24 a 48 horas após extravasamento¹⁶³.

A elevada taxa mitótica e taxa de crescimento das células da medula óssea, predis põem este órgão à toxicidade associada à administração de quimioterápicos. Os primeiros sinais de mielossupressão manifestam-se inicialmente através de neutropenias, devido ao tempo de semivida de apenas 4-8 horas dos granulócitos; seguida de trombocitopenia, tendo as plaquetas um tempo de semivida de 4 a 6 dias¹⁵⁹.

De modo a evitar a ocorrência de mielossupressão, o intervalo entre administrações de Mitoxantrona deverá ser de três semanas, visto os leucócitos atingirem um nadir aos sete a dez dias após a administração máxima tolerada, com recuperação por volta do 21º dia¹³⁵.

Efetivamente, na consulta de controlo, sete dias após a primeira administração de Mitoxantrona, o hemograma mostrou uma descida dos valores de leucócitos, nomeadamente de neutrófilos, cujos resultados mostraram uma descida de 8,78 K/ μ L para 3,38 K/ μ L. Tal como descrito na bibliografia¹³⁵, verificou-se uma subida dos valores por volta do 21º dia (28/11/2022), três semanas após a primeira administração de mitoxantrona, com os neutrófilos a 5,32 K/ μ L.

No terceiro ciclo de quimioterapia (semana 7), foram realizadas análises bioquímicas para controlo da função renal através dos parâmetros de creatinina e ureia, dado que está descrito o aparecimento de azotémia em 10% dos cães¹³⁴.

Apesar das ligeiras alterações nas analíticas (mielossupressão), durante o protocolo terapêutico, a Tika não mostrou sinais gastrointestinais, comuns em 18% dos cães³⁶.

Após ter completado o protocolo de quimioterapia definido, a Tika voltou passadas três semanas desde a última administração de Mitoxantrona (27/02/2023). Nessa consulta de controlo realizou ecografia abdominal, radiografia torácica, análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas) e análise de urina tipo II para estadiamento clínico.

A ecografia abdominal foi realizada como alternativa à TC devido à idade da cadela e a um maior risco anestésico. Nesta, não existiram evidências ecográficas de massa vesical na zona do trígono, pelo que foi considerada uma remissão total do tumor. Segundo Henry *et al.* (2003), a remissão ocorre em 35,4% dos cães, sendo que 2% apresentaram remissão completa¹³⁴. Apesar de ser um exame menos dispendioso, de menor duração e sem necessidade de sedação, a ecografia apresenta limitações, tais como: subjetividade do operador, pelo que é essencial que seja sempre o mesmo a realizar o exame; e a consistência de posição e distensão da bexiga entre exames¹⁶⁴.

Na radiografia torácica foi possível observar nódulos radiopacos a nível pulmonar, compatíveis com metástases distantes, anteriormente detetados na TC. Ainda assim, a Tika continuava sem sintomatologia respiratória associada.

As análises sanguíneas realizadas não mostraram sinais de mielossupressão, revelando uma atividade normal da medula óssea. Os níveis de ureia continuaram ligeiramente aumentados, estando no limite superior do intervalo de referência (28 mg/dL), no entanto, este parâmetro é influenciado por um grande número de variáveis como o jejum, níveis de proteína na dieta, hemorragias gastrointestinais, função hepática, diurese e hipertiroidismo. Isto, associado à elevada taxa de reabsorção tubular, limita a sua utilidade como marcador da taxa de filtração glomerular (TFG)¹⁶⁵.

A creatinina sérica é um bom indicador da TFG, dado ser filtrada a nível glomerular, sem reabsorção ou secreção tubular. No entanto, os seus valores também são influenciados pela variação da massa muscular, diminuindo com a idade. A Dimetilarginina simétrica (SDMA) sérica é um marcador da TFG cada vez mais usado na deteção precoce de doença renal crónica em animais, mais sensível do que a creatinina, cujos valores não são influenciados pela massa muscular¹⁶⁶. As análises da Tika

mostraram uma função renal normal, com a creatinina sérica (1,2 mg/dL) e a SDMA (6 µg/dL) dentro dos valores de referência.

Na urina já não existiam sinais de hematuria, tendo como alterações uma cristalúria (estruvite) ligeira, que poderá estar presente em indivíduos clinicamente saudáveis ou na presença de infeções do trato urinário¹⁵⁸. Como no sedimento urinário não existiam mais alterações, incluindo presença de bactérias ou leucócitos, esta cristalúria não foi valorizada.

Tendo em conta os exames realizados e a ausência de qualquer alteração digna de registo, foi dada alta médica à Tika. O seu prognóstico continua a ser reservado tendo em conta a existência de um tumor mamário disseminado, no entanto, através do protocolo instituído foi possível dar uma melhor qualidade de vida à Tika e aumentar o seu tempo de sobrevivência.

10. Conclusão

A expectativa de vida dos animais domésticos tem vindo a aumentar nos últimos anos, o que se traduziu num aumento da incidência de doenças oncológicas. Este facto leva a que haja uma procura e um interesse cada vez maior por parte dos tutores pela especialidade de oncologia, incentivando o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento. O papel do médico veterinário é essencial na deteção precoce deste tipo de tumores, na transmissão de informação aos tutores e sensibilização dos mesmos, bem como no desenvolvimento do protocolo terapêutico mais adequado para cada caso.

Por fim, o estágio curricular realizado no HVBJ permitiu à estagiária o contacto com diversos casos nas diferentes áreas da medicina veterinária e a aquisição de novas competências, tanto a nível pessoal como profissional.

11. Referências Bibliográficas

1. Fulkerson CM, Knapp DW. 30 - Tumors of the Urinary System. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, eds. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Sixth Edition)*. W.B. Saunders; 2019:645-656. doi:10.1016/B978-0-323-59496-7.00030-X
2. Meuten DJ, Meuten TLK. Tumors of the Urinary System. In: *Tumors in Domestic Animals*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016:632-688. doi:10.1002/9781119181200.ch15
3. Griffin MA, Culp WTN, Rebhun RB. Lower Urinary Tract Neoplasia. *Vet Sci*. 2018;5(4):96. doi:10.3390/vetsci5040096
4. Mutsaers AJ, Widmer WR, Knapp DW. Canine Transitional Cell Carcinoma. *J Vet Intern Med*. 2003;17(2):136-144. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02424.x
5. Serra JC, Hill T, Lawrence J. Canine transitional cell carcinoma: a review of current paradigms. *Companion Anim*. 2016;21(1):21-28. doi:10.12968/coan.2016.21.1.21
6. Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, Dhawan D, Bonney PL, Young KE. Urinary Bladder Cancer in Dogs, a Naturally Occurring Model for Cancer Biology and Drug Development. *ILAR J*. 2014;55(1):100-118. doi:10.1093/ilar/ilu018
7. Fulkerson CM, Knapp DW. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *Vet J*. 2015;205(2):217-225. doi:10.1016/j.tvjl.2015.01.017
8. Dyce K, Sack M, Wensing C. The Urogenital Apparatus. In: *Textbook of Veterinary Anatomy*. Fifth Edition. Elsevier; 2018:157-173.
9. Evans HE, Lahunta A. The Urogenital System. In: *Miller's Anatomy of the Dog*. Fourth Edition. Saunders; 2013:361-405.
10. Dyce K, Sack M, Wensing C. *Textbook of Veterinary Anatomy*. Fifth Edition. Elsevier; 2018.
11. O'Dowd G, Bell S, Wright S. 7. Dysplasia and neoplasia. In: *Wheater's Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. Sixth Edition. Elsevier; 2020:71-91.
12. Beal A. The Urinary System. In: *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*. Third Edition. Elsevier; 2016:445-463.

13. Liebich HG. Urinary System (organa urinaria). In: *Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds*. 5th Edition. ; 2019:258-275.
14. Liebich HG. *Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds*. 5th Edition.; 2019.
15. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Chapter 16: Urinary System. In: *Wheater's Functional Histology*. 6th Edition. Churchill Livingstone; 2014:292-317.
16. Bodes FJS, Martínez FJP. Epithelial Tissue. In: *Aughey and Frye's Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. 2nd Edition. ; 2023:17-25.
17. Liebich HG. Epithelial tissue (textus epithelialis). In: *Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds*. 5th Edition. ; 2019:39-61.
18. Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH, Glickman LT. Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227(1):94-100. doi:10.2460/javma.2005.227.94
19. Kutzler MA. Possible Relationship between Long-Term Adverse Health Effects of Gonad-Removing Surgical Sterilization and Luteinizing Hormone in Dogs. *Anim Open Access J MDPI*. 2020;10(4):599. doi:10.3390/ani10040599
20. Raghavan M, Knapp DW, Dawson MH, Bonney PL, Glickman LT. Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;225(3):389-394. doi:10.2460/javma.2004.225.389
21. Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224(8):1290-1297. doi:10.2460/javma.2004.224.1290
22. Dw K, Wa P, A C, et al. Detection of herbicides in the urine of pet dogs following home lawn chemical application. *Sci Total Environ*. 2013;456-457. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.03.019
23. Lopez-Beltran A, Paner GP, Montironi R, Raspollini MR, Cheng L. Iatrogenic changes in the urinary tract. *Histopathology*. 2017;70(1):10-25. doi:10.1111/his.13090
24. Best MP, Fry DR. Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in dogs receiving cyclophosphamide orally for three days without concurrent furosemide as part of a

- chemotherapeutic treatment for lymphoma: 57 cases (2007–2012). *J Am Vet Med Assoc*. 2013;243(7):1025-1029. doi:10.2460/javma.243.7.1025
25. Setyo L, Ma M, Bunn T, Wyatt K, Wang P. Furosemide for prevention of cyclophosphamide-associated sterile haemorrhagic cystitis in dogs receiving metronomic low-dose oral cyclophosphamide. *Vet Comp Oncol*. 2017;15(4):1468-1478. doi:10.1111/vco.12292
26. Chan CM, Frimberger AE, Moore AS. Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in tumor-bearing dogs concurrently treated with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy and furosemide: 55 cases (2009-2015). *J Am Vet Med Assoc*. 2016;249(12):1408-1414. doi:10.2460/javma.249.12.1408
27. Smith N, Luethcke KR, Craun K, Trepanier L. Risk of bladder cancer and lymphoma in dogs associated with pollution indices by county of residence. *Vet Comp Oncol*. 2022;20(1):246-255. doi:10.1111/vco.12771
28. Brambilla E, Govoni VM, Cavalca AMB, Laufer-Amorim R, Fonseca-Alves CE, Grieco V. Grading Systems for Canine Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Comparative Overview. *Animals*. 2022;12(11):1455. doi:10.3390/ani12111455
29. Valli VE, Norris A, Jacobs RM, et al. Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. *J Comp Pathol*. 1995;113(2):113-130. doi:10.1016/S0021-9975(05)80027-1
30. Patrick DJ, Fitzgerald SD, Sesterhenn IA, Davis CJ, Kiupel M. Classification of Canine Urinary Bladder Urothelial Tumours Based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification. *J Comp Pathol*. 2006;135(4):190-199. doi:10.1016/j.jcpa.2006.07.002
31. Owen LN, Unit WHOVPH, Oncology WCC for C. *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/ Edited by L.N. Owen*. World Health Organization; 1980. Accessed May 30, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68618>
32. Dobson JM. Clinical staging and the TNM classification. In: Lascelles BDX, ed. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Third Edition. BSAVA; 2016:20-29.
33. Borrego JF. Chapter 351: Urogenital and Mammary Gland Tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Eight Edition. Elsevier; 2016:5136-5166.
34. Budreckis D m., Byrne B a., Pollard R e., Rebhun R b., Rodriguez Jr C o., Skorupski K a. Bacterial Urinary Tract Infections Associated with Transitional Cell

- Carcinoma in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(3):828-833. doi:10.1111/jvim.12578
35. Nolan MW, Gieger TL, Vaden SL. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: Important challenges to consider. *Vet J.* 2015;205(2):126-127. doi:10.1016/j.tvjl.2015.03.022
 36. Henry CJ. Management of transitional cell carcinoma. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2003;33(3):597-613. doi:10.1016/S0195-5616(03)00032-9
 37. Pollard RE, Phillips KL. Diagnostic imaging of the urinary tract. In: Elliott J, Grauer GF, Westropp JL, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. Third Edition. BSAVA; 2017:84-115.
 38. Marolf AJ. Urinary Bladder. In: *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. Seventh Edition. Elsevier; 2018:846-864.
 39. Holloway A. Contrast Radiography. In: Holloway A, McConnell JF, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Radiography and Radiology - A Foundation Manual*. BSAVA; 2013:74-108.
 40. Huynh E. Urogenital Tract. In: Berry CR, Nelson NC, Winter MD, eds. *Atlas of Small Animal Diagnostic Imaging*. Wiley Blackwell; 2023:720-757.
 41. Barrett E. Bladder and urethra. In: Barr F, Gaschen L, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography*. ; 2011:155-164.
 42. White RN, Brearley M. Tumours of the urogenital system. In: Dobson JM, Lascelles BDX, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Third Edition. BSAVA; 2016:248-264.
 43. Macrì F, Di Pietro S, Mangano C, et al. Quantitative evaluation of canine urinary bladder transitional cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasonography. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):84. doi:10.1186/s12917-018-1384-5
 44. Lisciandro SC, Young S. POCUS: Urinary Bladder. In: Lisciandro GR, ed. *Point-of-Care Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Second Edition. Wiley Blackwell; 2021:211-224.
 45. Sutherland-Smith J, Penninck D. Bladder and Urethra. In: Penninck D, d'Anjou MA, eds. *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Second Edition. Wiley Blackwell; 2015:363-385.
 46. Pollard RE, Watson KD, Hu X, Ingham E, Ferrara KW. Feasibility of quantitative contrast ultrasound imaging of bladder tumors in dogs. *Can Vet J.* 2017;58(1):70-72.

47. Wisner E, Zwingerberger A. Urinary Tract. In: *Atlas of Small Animal CT and MRI*. First Edition. Wiley Blackwell; 2015:584-603.
48. Adams L. Cystoscopy. In: Elliott J, Grauer GF, Westropp JL, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. Third Edition. BSAVA; 2017:116-121.
49. Childress MO, Adams LG, Ramos-Vara JA, et al. Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003-2008). *J Am Vet Med Assoc*. 2011;239(3):350-356. doi:10.2460/javma.239.3.350
50. McCarthy TC. Chapter 4 - Cystoscopy. In: McCarthy TC, Constantinescu GM, eds. *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner*. W.B. Saunders; 2005:49-135. doi:10.1016/B978-0-7216-3653-5.50009-4
51. Messer JS, Chew DJ, McLoughlin MA. Cystoscopy: Techniques and clinical applications. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2005;20(1):52-64. doi:10.1053/j.ctsap.2004.12.008
52. Tams TR, Rawlings CA. Chapter 17 - Cystoscopy. In: Tams TR, Rawlings CA, eds. *Small Animal Endoscopy (Third Edition)*. Mosby; 2011:507-554. doi:10.1016/B978-0-323-05578-9.10017-8
53. Lopez J, Norman BC. Ultrasound-guided urinary bladder biopsy through a urinary catheter in a bitch. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2014;50(6):414-416. doi:10.5326/JAAHA-MS-6068
54. Knoll JS, Labato MA. Urinary Bladder. In: *Veterinary Cytology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020:466-479. doi:10.1002/9781119380559.ch38
55. Archer J. Cytology of the Urinary Tract. In: *Manual of Diagnostic Cytology of the Dog and Cat*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014:161-173. doi:10.1002/9781118823040.ch10
56. Vignoli M, Rossi F, Chierici C, et al. Needle tract implantation after fine needle aspiration biopsy (FNAB) of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and adenocarcinoma of the lung. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2007;149(7):314-318. doi:10.1024/0036-7281.149.7.314
57. Nyland TG, Wallack ST, Wisner ER. Needle-tract implantation following ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*.

2002;43(1):50-53. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb00443.x

58. Lipscomb VJ. Bladder. In: *Veterinary Surgery, Small Animal*. Second Edition. Elsevier; 2018:2219-2233.

59. Borjesson DL, DeJong K. Chapter 10 - Urinary Tract. In: Raskin RE, Meyer DJ, eds. *Canine and Feline Cytology (Third Edition)*. W.B. Saunders; 2016:284-294. doi:10.1016/B978-1-4557-4083-3.00010-3

60. Mochizuki H, Shapiro SG, Breen M. Detection of BRAF Mutation in Urine DNA as a Molecular Diagnostic for Canine Urothelial and Prostatic Carcinoma. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144170. doi:10.1371/journal.pone.0144170

61. Rasteiro AM, Sá E Lemos E, Oliveira PA, Gil da Costa RM. Molecular Markers in Urinary Bladder Cancer: Applications for Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Vet Sci*. 2022;9(3):107. doi:10.3390/vetsci9030107

62. Mochizuki H, Kennedy K, Shapiro SG, Breen M. BRAF Mutations in Canine Cancers. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129534. doi:10.1371/journal.pone.0129534

63. Yamasaki H, Uematsu Y, Okano K, et al. Establishment and characterization of urothelial carcinoma cell lines with and without BRAF mutation (V595E) in dogs. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2022;58(10):898-911. doi:10.1007/s11626-022-00736-0

64. Grassinger JM, Merz S, Aupperle-Lellbach H, Erhard H, Klopffleisch R. Correlation of BRAF Variant V595E, Breed, Histological Grade and Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Transitional Cell Carcinomas. *Vet Sci*. 2019;6(1):31. doi:10.3390/vetsci6010031

65. Breen M. Cytogenetics. In: *Veterinary Cytology*. Wiley; 2020:85-93.

66. Guillen A, Smallwood K, Killick DR. Molecular pathology in the cancer clinic – where are we now and where are we headed? *J Small Anim Pract*. 2021;62(7):507-520. doi:10.1111/jsap.13330

67. Henry CJ, Tyler JW, McEntee MC, et al. Evaluation of a bladder tumor antigen test as a screening test for transitional cell carcinoma of the lower urinary tract in dogs. *Am J Vet Res*. 2003;64(8):1017-1020. doi:10.2460/ajvr.2003.64.1017

68. Kaji K, Yonezawa T, Momoi Y, Maeda S. Detection of Canine Urothelial Carcinoma Cells in Urine Using 5-Aminolevulinic Acid. *Anim Open Access J MDPI*. 2022;12(4):485. doi:10.3390/ani12040485

69. McCleary-Wheeler AL, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Evaluation of an in

- vitro telomeric repeat amplification protocol assay to detect telomerase activity in canine urine. *Am J Vet Res.* 2010;71(12):1468-1474. doi:10.2460/ajvr.71.12.1468
70. Ramos-Vara JA, Miller MA, Boucher M, Roudabush A, Johnson GC. Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Vet Pathol.* 2003;40(1):55-62. doi:10.1354/vp.40-1-55
71. Khan KNM, Knapp DW, Denicola DB, Harris RK. Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *Am J Vet Res.* 2000;61(5):478-481. doi:10.2460/ajvr.2000.61.478
72. Sledge DG, Patrick DJ, Fitzgerald SD, Xie Y, Kiupel M. Differences in Expression of Uroplakin III, Cytokeratin 7, and Cyclooxygenase-2 in Canine Proliferative Urothelial Lesions of the Urinary Bladder. *Vet Pathol.* 2015;52(1):74-82. doi:10.1177/0300985814522819
73. HANAZONO K, FUKUMOTO S, KAWAMURA Y, et al. Epidermal growth factor receptor expression in canine transitional cell carcinoma. *J Vet Med Sci.* 2015;77(1):1-6. doi:10.1292/jvms.14-0032
74. Kessler M, Kandel-Tschiederer B, Pfleghaar S, Tassani-Prell M. Primary malignant lymphoma of the urinary bladder in a dog: longterm remission following treatment with radiation and chemotherapy. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2008;150(11):565-569. doi:10.1024/0036-7281.150.11.565
75. Woldemeskel M. Primary Urinary Bladder Osteosarcoma in a Dog. *J Comp Pathol.* 2017;157(2):141-144. doi:10.1016/j.jcpa.2017.07.003
76. Lee SW, Baek SM, Lee AR, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour in the Urinary Bladder of a Dog. *J Comp Pathol.* 2020;175:64-68. doi:10.1016/j.jcpa.2019.12.005
77. Michishita M, Ishizaki Y, Konnai M, et al. Primary Lymphangiosarcoma of the Urinary Bladder in a Dog. *J Comp Pathol.* 2020;179:31-35. doi:10.1016/j.jcpa.2020.06.014
78. Hu SP, Zhang Z, Xiao F, et al. Paraganglioma of the Urinary Bladder in a Dog. *J Comp Pathol.* 2022;195:1-6. doi:10.1016/j.jcpa.2022.04.002
79. Deschamps JY, Roux FA. Extravesical textiloma (gossypiboma) mimicking a bladder tumor in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2009;45(2):89-92. doi:10.5326/0450089
80. Butty EM, Hahn S, Labato MA. Presumptive malignant transformation of chronic

- polypoid cystitis into an apical transitional cell carcinoma without BRAF mutation in a young female dog. *J Vet Intern Med.* 2021;35(3):1551-1557. doi:10.1111/jvim.16107
81. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Egevad L. Tumour-like lesions of the urinary bladder. *Pathology (Phila).* 2021;53(1):44-55. doi:10.1016/j.pathol.2020.08.005
82. Knapp DW, Dhawan D, Ramos-Vara JA, et al. Naturally-Occurring Invasive Urothelial Carcinoma in Dogs, a Unique Model to Drive Advances in Managing Muscle Invasive Bladder Cancer in Humans. *Front Oncol.* 2020;9:1493. doi:10.3389/fonc.2019.01493
83. Johnston SA, Tobias KM. Surgery of the Bladder and Urethra. In: *Veterinary Surgery, Small Animal.* Second Edition. Elsevier; 2018:678-719.
84. Ribeiro JO, Wittmaack MCN, Gomide PRS, et al. Partial cystectomy and bilateral ureteroneocystostomy for resection of invasive transitional cell carcinoma involving the trigone area of the bladder in a dog - Case report. *Arq Bras Med Veterinária E Zootec.* 2018;70:661-666. doi:10.1590/1678-4162-9957
85. Boston S, Singh A. Total Cystectomy for Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urethra and Bladder Trigone in a Dog. *Vet Surg.* 2014;43(3):294-300. doi:10.1111/j.1532-950X.2014.12104.x
86. Marvel SJ, Séguin B, Dailey DD, Thamm DH. Clinical outcome of partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the canine bladder. *Vet Comp Oncol.* 2017;15(4):1417-1427. doi:10.1111/vco.12286
87. Stone EA, George TF, Gilson SD, Page RL. Partial cystectomy for urinary bladder neoplasia: surgical technique and outcome in 11 dogs. *J Small Anim Pract.* 1996;37(10):480-485. doi:10.1111/j.1748-5827.1996.tb01745.x
88. Kropp BP, Rippy MK, Badylak SF, et al. Regenerative urinary bladder augmentation using small intestinal submucosa: urodynamic and histopathologic assessment in long-term canine bladder augmentations. *J Urol.* 1996;155(6):2098-2104. doi:10.1016/s0022-5347(01)66117-2
89. Bradbury ML, Mullin CM, Gillian SD, et al. Clinical outcomes of dogs with transitional cell carcinoma receiving medical therapy, with and without partial cystectomy. *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* 2021;62(2):133-140.
90. Saeki K, Fujita A, Fujita N, Nakagawa T, Nishimura R. Total cystectomy and subsequent urinary diversion to the prepuce or vagina in dogs with transitional cell

carcinoma of the trigone area: a report of 10 cases (2005-2011). *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* 2015;56(1):73-80.

91. Ricardo Hupples R, Crivellenti LZ, Barboza De Nardi A, et al. Radical Cystectomy and Cutaneous Ureterostomy in 4 Dogs with Trigonal Transitional Cell Carcinoma: Description of Technique and Case Series. *Vet Surg VS.* 2017;46(1):111-119. doi:10.1111/vsu.12583

92. Cerf DJ, Lindquist EC. Ultrasound-Guided Endoscopic Laser Ablation for Transitional Cell Carcinoma in Dogs. In: *Veterinary Image-Guided Interventions.* John Wiley & Sons, Ltd; 2015:398-409. doi:10.1002/9781118910924.ch37

93. Weisse C, Berent A, Todd K, Clifford C, Solomon J. Evaluation of palliative stenting for management of malignant urethral obstructions in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;229(2):226-234. doi:10.2460/javma.229.2.226

94. Blackburn AL, Berent AC, Weisse CW, Brown DC. Evaluation of outcome following urethral stent placement for the treatment of obstructive carcinoma of the urethra in dogs: 42 cases (2004–2008). *J Am Vet Med Assoc.* 2013;242(1):59-68. doi:10.2460/javma.242.1.59

95. Bray JP, Doyle RS, Burton CA. Minimally Invasive Inguinal Approach for Tube Cystostomy. *Vet Surg.* 2009;38(3):411-416. doi:10.1111/j.1532-950X.2009.00510.x

96. Beck AL, Grierson JM, Ogden DM, Hamilton MH, Lipscomb VJ. Outcome of and complications associated with tube cystostomy in dogs and cats: 76 cases (1995–2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2007;230(8):1184-1189. doi:10.2460/javma.230.8.1184

97. McMillan SK, Knapp DW, Ramos-Vara JA, Bonney PL, Adams LG. Outcome of urethral stent placement for management of urethral obstruction secondary to transitional cell carcinoma in dogs: 19 cases (2007–2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2012;241(12):1627-1632. doi:10.2460/javma.241.12.1627

98. Upton ML, Tangner CH, Payton ME. Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228(4):549-552. doi:10.2460/javma.228.4.549

99. Cerf DJ, Lindquist EC. Palliative ultrasound-guided endoscopic diode laser ablation of transitional cell carcinomas of the lower urinary tract in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2012;240(1):51-60. doi:10.2460/javma.240.1.51

100. Choy K, Fidel J. Tolerability and tumor response of a novel low-dose palliative

radiation therapy protocol in dogs with transitional cell carcinoma of the bladder and urethra. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc.* 2016;57(3):341-351. doi:10.1111/vru.12339

101. DeLuca AM, Johnstone PAS, Ollayos CW, et al. Tolerance of the bladder to intraoperative radiation in a canine model: A five-year follow-up. *Int J Radiat Oncol.* 1994;30(2):339-345. doi:10.1016/0360-3016(94)90013-2

102. Walker M, Breider M. Intraoperative Radiotherapy of Canine Bladder Cancer. *Vet Radiol.* 1987;28(6):200-204. doi:10.1111/j.1740-8261.1987.tb00053.x

103. Withrow SJ, Gillette EL, Hoopes PJ, McChesney SL. Intraoperative irradiation of 16 spontaneously occurring canine neoplasms. *Vet Surg VS.* 1989;18(1):7-11. doi:10.1111/j.1532-950x.1989.tb01035.x

104. Anderson CR, McNiel EA, Gillette EL, Powers BE, LaRue SM. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc.* 2002;43(2):187-192. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb01668.x

105. Nieset JR, Harmon JF, Johnson TE, Larue SM. Comparison of adaptive radiotherapy techniques for external radiation therapy of canine bladder cancer. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc.* 2014;55(6):644-650. doi:10.1111/vru.12163

106. Nolan M w., Kogan L, Griffin L r., et al. Intensity-Modulated and Image-Guided Radiation Therapy for Treatment of Genitourinary Carcinomas in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26(4):987-995. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00946.x

107. Curry SL, Cogar SM, Cook JL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005;41(5):298-309. doi:10.5326/0410298

108. McMillan SK, Boria P, Moore GE, Widmer WR, Bonney PL, Knapp DW. Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;239(8):1084-1089. doi:10.2460/javma.239.8.1084

109. Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res.* 1999;59(22):5647-5650.

110. Yoshimura R, Sano H, Masuda C, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in

- prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;89(3):589-596.
111. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer*. 2000;89(12):2637-2645. doi:10.1002/1097-0142(20001215)89:12<2637::aid-cnrcr17>3.0.co;2-b
112. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, et al. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*. 1994;8(4):273-278. doi:10.1111/j.1939-1676.1994.tb03232.x
113. Mohammed SI, Bennett PF, Craig BA, et al. Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res*. 2002;62(2):356-358.
114. Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TC. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992;29(3):214-218. doi:10.1007/BF00686255
115. Fosslie E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci*. 2000;30(1):3-21.
116. Knapp DW, Glickman NW, Mohammed SI, et al. Antitumor effects of piroxicam in spontaneous canine invasive urinary bladder cancer, a relevant model of human invasive bladder cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2002;507:377-380. doi:10.1007/978-1-4615-0193-0_58
117. Knapp D w., Henry C j., Widmer W r., et al. Randomized Trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin/Firocoxib in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med*. 2013;27(1):126-133. doi:10.1111/jvim.12013
118. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc*. 1996;209(9):1588-1591.
119. Knapp DW, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2000;5(2):47-59. doi:10.1016/S1078-1439(99)00006-X
120. Moore AS, Cardona A, Shapiro W, Madewell BR. Cisplatin (cisdiamminedichloroplatinum) for treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder or urethra. A retrospective study of 15 dogs. *J Vet Intern Med*. 1990;4(3):148-

152. doi:10.1111/j.1939-1676.1990.tb00888.x
121. Amable L, Reed E, Chabner B. Platinum Analogues. In: *Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy*. 6th edition. ; 2019:234-248.
122. Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, et al. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(3):221-226. doi:10.1007/s002800000147
123. Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, Bonney PL, Knapp DW. Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc*. 2007;231(7):1056-1060. doi:10.2460/javma.231.7.1056
124. Henry CJ, Flesner BK, Bechtel SA, et al. Clinical Evaluation of Tavocept to Decrease Diuresis Time and Volume in Dogs with Bladder Cancer Receiving Cisplatin. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):370. doi:10.1111/jvim.14848
125. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, et al. Phase II Clinical Trial of Carboplatin in Canine Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med*. 1997;11(5):279-283. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00465.x
126. Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, et al. Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Vet Comp Oncol*. 2005;3(2):73-80. doi:10.1111/j.1476-5810.2005.00070.x
127. Coffee C, Roush JK, Higginbotham ML. Carboplatin-induced myelosuppression as related to body weight in dogs. *Vet Comp Oncol*. 2020;18(4):804-810. doi:10.1111/vco.12622
128. Dominguez P a., Dervis N g., Cadile C d., Sarbu L, Kitchell B e. Combined Gemcitabine and Carboplatin Therapy for Carcinomas in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2009;23(1):130-137. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0248.x
129. Marconato L, Zini E, Lindner D, Suslak-Brown L, Nelson V, Jeglum AK. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc*. 2011;238(8):1004-1010. doi:10.2460/javma.238.8.1004
130. Galvao JF de B, Kisseberth WC, Murahari S, Sutayatram S, Chew DJ, Inpanbutr N. Effects of gemcitabine and gemcitabine in combination with carboplatin on five canine transitional cell carcinoma cell lines. *Am J Vet Res*. 2012;73(8):1262-1272.

doi:10.2460/ajvr.73.8.1262

131. Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):783-791. doi:10.1111/jvim.15414
132. Robat C, Burton J, Thamm D, Vail D. Retrospective evaluation of doxorubicin–piroxicam combination for the treatment of transitional cell carcinoma in dogs. *J Small Anim Pract.* 2013;54(2):67-74. doi:10.1111/jsap.12009
133. Lawson HC, Musser ML, Regan R, et al. Toxicity, outcome, and management of anthracycline overdoses in 16 dogs. *J Vet Intern Med.* 2022;36(1):234-243. doi:10.1111/jvim.16325
134. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, et al. Clinical Evaluation of Mitoxantrone and Piroxicam in a Canine Model of Human Invasive Urinary Bladder Carcinoma¹. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):906-911.
135. Dobson JM, Lana E. S. Principles of Chemotherapy. In: Dobson JM, Lascelles BDX, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Third Edition. BSAVA; 2016:60-79.
136. Dhawan D, Ramos-Vara JA, Stewart JC, Zheng R, Knapp DW. Canine invasive transitional cell carcinoma cell lines: in vitro tools to complement a relevant animal model of invasive urinary bladder cancer. *Urol Oncol.* 2009;27(3):284-292. doi:10.1016/j.urolonc.2008.02.015
137. LeBlanc AK, Atherton M, Bentley RT, et al. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2021;19(2):311-352. doi:10.1111/vco.12677
138. Arnold E j., Childress M o., Fourez L m., et al. Clinical Trial of Vinblastine in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med.* 2011;25(6):1385-1390. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00796.x
139. Knapp DW, Ruple-Czerniak A, Ramos-Vara JA, Naughton JF, Fulkerson CM, Honkisz SI. A Nonselective Cyclooxygenase Inhibitor Enhances the Activity of Vinblastine in a Naturally-Occurring Canine Model of Invasive Urothelial Carcinoma. *Bladder Cancer.* 2016;2(2):241-250. doi:10.3233/BLC-150044
140. Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, et al. Metronomic administration of

- chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;242(11):1534-1538. doi:10.2460/javma.242.11.1534
141. Leach TN, Childress MO, Greene SN, et al. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol.* 2012;10(2):102-112. doi:10.1111/j.1476-5829.2011.00280.x
142. Muraro E, Vinante L, Fratta E, et al. Metronomic Chemotherapy: Anti-Tumor Pathways and Combination with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers.* 2023;15(9):2471. doi:10.3390/cancers15092471
143. Abbo A h., Jones D r., Masters A r., Stewart J c., Fourez L, Knapp D w. Phase I Clinical Trial and Pharmacokinetics of Intravesical Mitomycin C in Dogs with Localized Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med.* 2010;24(5):1124-1130. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0569.x
144. Lucroy MD, Ridgway TD, Peavy GM, et al. Preclinical evaluation of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for canine transitional cell carcinoma. *Vet Comp Oncol.* 2003;1(2):76-85. doi:10.1046/j.1476-5829.2003.00010.x
145. Guimarães TG, Cardoso KM, Marto CM, et al. Oncological Applications of Photodynamic Therapy in Dogs and Cats. *Appl Sci.* 2022;12(23):12276. doi:10.3390/app122312276
146. Dhawan D, Ramos-Vara JA, Naughton JF, et al. Targeting folate receptors to treat invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res.* 2013;73(2):875-884. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-2101
147. Dhawan D, Ramos-Vara JA, Hahn NM, et al. DNMT1: an emerging target in the treatment of invasive urinary bladder cancer. *Urol Oncol.* 2013;31(8):1761-1769. doi:10.1016/j.urolonc.2012.03.015
148. Fulkerson CM, Dhawan D, Jones DR, et al. Pharmacokinetics and toxicity of the novel oral demethylating agent zebularine in laboratory and tumor bearing dogs. *Vet Comp Oncol.* 2017;15(1):226-236. doi:10.1111/vco.12159
149. Hahn NM, Bonney PL, Dhawan D, et al. Subcutaneous 5-Azacitidine Treatment of Naturally Occurring Canine Urothelial Carcinoma: A Novel Epigenetic Approach to Human Urothelial Carcinoma Drug Development. *J Urol.* 2012;187(1):302-309. doi:10.1016/j.juro.2011.09.010
150. Hanazono K, Fukumoto S, Endo Y, Ueno H, Kadosawa T, Uchide T.

Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc.* 2014;55(1):79-84. doi:10.1111/vru.12085

151. Dobson JM, Lascelles BDX, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Third Edition. BSAVA; 2016.

152. Appendix 2 - Chemotherapy protocols. In: *Saunders Solutions in Veterinary Practice - Small Animal Oncology*. 1st edition. Saunders; 2010:195-197.

153. Valdivia G, Alonso-Diez Á, Pérez-Alenza D, Peña L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. *Front Vet Sci.* 2021;8. Accessed July 21, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.623800>

154. Dobson JM, Lascelles BDX, eds. Tumours of the mammary glands. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Third Edition. BSAVA; 2016:237-247.

155. Gundim LF, de Araújo CP, Blanca WT, Guimarães EC, Medeiros AA. Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. *Can J Vet Res.* 2016;80(4):318-322.

156. Hematology: Anemia - Regeneration. eClinpath. Accessed July 23, 2023. <https://eclinpath.com/hematology/anemia/assessment-regeneration/>

157. Hemostasis disorders: Platelet number. eClinpath. Accessed July 23, 2023. <https://eclinpath.com/hemostasis/disorders/platelet-numbers/>

158. Skeldon N, Ristić J. Urinalysis. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. third edition. ; 2016:183-218.

159. Nelson RW, Couto CG. Complications of Cancer Chemotherapy. In: *Small Animal Internal Medicine*. Fifth Edition. Elsevier; 2014:1144-1153.

160. Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(4):242-246. doi:10.1007/s11912-010-0110-7

161. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO--EONS clinical practice guidelines. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc.* 2012;16(5):528-534. doi:10.1016/j.ejon.2012.09.004

162. Chang A. A case of mitoxantrone extravasation. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2020;26(5):1270-1273. doi:10.1177/1078155219893736

163. AAHA. Chemotherapy Extravasation Management. American Animal Hospital

Association. Accessed August 28, 2023. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/oncology-configuration/implementation-toolkit/chemotherapy-extravasation-management/>

164. Naughton JF, Widmer WR, Constable PD, Knapp DW. Accuracy of three-dimensional and two-dimensional ultrasonography for measurement of tumor volume in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Vet Res.* 2012;73(12):1919-1924. doi:10.2460/ajvr.73.12.1919

165. Syme HM. Laboratory evaluation of renal disorders. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology.* ; 2016:219-236.

166. Finch N, Heiene R. Early detection of chronic kidney disease. In: Elliott J, Grauer GF, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* Third Edition. BSAVA; 2017:130-142.