

GUILHERME MIGUEL GREGÓRIO SILVA

**ABORDAGEM ÀS NEOPLASIAS VESICAIS NA
ESPÉCIE CANINA:
DESCRIÇÃO DE 3 CASOS CLÍNICOS**

Orientador: Professor Doutor Henrique Armés

Co-Orientador: Professor Doutor João Martins

Universidade Lusófona - Centro Universitário de Lisboa

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2023

GUILHERME MIGUEL GREGÓRIO SILVA

**ABORDAGEM ÀS NEOPLASIAS VESICAIS NA
ESPÉCIE CANINA:
DESCRIÇÃO DE 3 CASOS CLÍNICOS**

Relatório de estágio defendido em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa, no dia 3 de fevereiro de 2023, com o Despacho de nomeação Nº 60/2023, de 06 de janeiro de 2023 com a seguinte composição de júri:

Presidente: Professora Doutora Margarida Alves, por delegação da Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Carlos Viegas

Orientador: Professor Doutor Henrique Armés

Universidade Lusófona - Centro Universitário de Lisboa

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2023

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu Orientador, Professor Doutor Henrique Armés, por todo o apoio prestado, pelo saber que me transmitiu, nomeadamente na área da cirurgia, pela partilha de informação e de conhecimentos ao longo do estágio e pela oportunidade que me facultou de integrar a excelente equipa de trabalho do Hospital Veterinário de São Bento.

Ao meu Co-Orientador, Professor Doutor João Martins, pela sua pronta e total disponibilidade, pelas preciosas sugestões veiculadas e por todo o apoio prestado na revisão deste trabalho.

À Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e a todos os docentes da Faculdade de Medicina Veterinária, pela formação que me proporcionaram.

À minha família algarvia, por me terem dado a oportunidade de realizar este sonho de infância e por todo o apoio incondicional e incentivo ao longo desta caminhada.

À minha família alfacinha, pelo seu apoio, generosidade e carinho.

À minha namorada, por toda a dedicação, partilha, afeto e companheirismo.

Resumo

Este relatório de estágio foi elaborado no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e teve como objetivo o desenvolvimento do tema “Abordagem às neoplasias vesicais na espécie canina”. Inclui uma revisão bibliográfica sobre o tema e apresentação de três casos clínicos.

A bexiga é o local mais frequente para o aparecimento de neoplasias do trato urinário inferior em cães. Também é o local mais prevalente para o aparecimento de neoplasias de todo o sistema urinário. A neoplasia vesical mais comum é o carcinoma das células de transição.

Pretendeu-se com o presente relatório expor diferentes abordagens ao carcinoma das células de transição da bexiga.

Para tal, são apresentados três casos clínicos de cadelas com carcinoma das células de transição da bexiga. No caso clínico um realizou-se uma cistectomia radical e posterior anastomose ureterocolónica. No segundo caso clínico realizou-se uma cistectomia parcial e tratamento adjuvante com piroxicam. No último caso clínico foi realizada uma cistectomia radical com formação de uma neobexiga ortotópica, a partir de uma porção de cólon e terapia adjuvante com firocoxib.

O grande desafio em pacientes com esta neoplasia está relacionado com a sua deteção precoce e a escolha do tratamento mais adequado, daí a importância da realização de mais estudos para formulação de *guidelines* para prevenção, diagnóstico e tratamento do carcinoma das células de transição em cães.

Palavras-chave: Bexiga; Cão; Carcinoma das células de transição; Cirurgia; Derivação urinária.

Abstract

This internship report was prepared as part of the completion of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine at the Lusófona University of Humanities and Technologies and aimed to develop the theme "Approach to bladder neoplasia in canine species". It includes a literature review on the subject and the presentation of three clinical cases.

The bladder is the most frequent site for the appearance of lower urinary tract neoplasia in dogs. It is also the most prevalent site for the appearance of neoplasia of the entire urinary system. The most common bladder neoplasia is transitional cell carcinoma.

The purpose of this report is to expose different approaches to transitional cell carcinoma of the bladder.

With this purpose, three clinical cases of female dogs with transitional cell carcinoma of the bladder are presented. In clinical case one, a radical cystectomy and subsequent ureterocolonic anastomosis were performed. In the second clinical case a partial cystectomy and adjuvant treatment with piroxicam was performed. In the last clinical case, a radical cystectomy was performed with formation of an orthotopic neobladder from a portion of colon and adjuvant therapy with firocoxib.

The main challenge in patients with this neoplasia is related to its early detection and the choice of the most appropriate treatment, therefore the importance of further studies to formulate guidelines for prevention, diagnosis and treatment of transitional cell carcinoma in dogs.

Keywords: Bladder; Dog; Transitional cell carcinoma; Surgery; Urinary diversion.

Abreviaturas e siglas

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

ALKP – “Alkaline Phosphatase” / Fosfatase alcalina

BID – “*Bis in Die*” / Duas vezes ao dia

Bpm – Batimentos por minuto

CAMV – Centro de atendimento médico-veterinário

CCT – Carcinoma das células de transição

CI – Conduto ideal

COX – Ciclo-oxigenase

CR – Cistectomia Radical

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

HPCO – Higienizações profissionais da cavidade oral

HVSB – Hospital Veterinário de São Bento

IM – Intramuscular

IV – Endovenoso

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LR – Lactato de Ringer

NO – Neobexiga Ortotópica

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PO – “*Per Os*” / Oral

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* / Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

SC – Subcutâneo

SID – “*Semel in Die*” / Uma vez ao dia

TC – Tomografia Computorizada

TNM – “Tumor, Nodes, Metastasis” / Tumor, Linfonodos, Metástases

TPLO – Tibial Plateau Leveling Osteotomy

TRC – Tempo de repleção capilar

WHO / OMS – “World Health Organization” / Organização Mundial de saúde

Lista de Unidades e Símbolos

cm – Centímetros

Kg – Quilograma

mg – Miligrama

mg/kg – Miligrama por quilograma

ml – Mililitros

ml/kg/h – Mililitros por quilograma por hora

mm – Milímetros

% – Percentagem

°C – Graus Celsius

µg/kg – Micrograma por quilograma

Índice Geral

1	Introdução	17
1.1	<i>Sistema Urinário</i>	18
1.1.1	Rins.....	18
1.1.2	Ureteres	20
1.1.3	Bexiga	21
1.1.4	Uretra	22
1.2	<i>Trato intestinal</i>	23
1.2.1	Intestino	23
1.3	<i>Neoplasia vesical</i>	26
1.3.1	Carcinoma das células de transição	26
1.3.1.1	Etiologia	26
1.3.1.2	Sinais Clínicos.....	27
1.3.1.3	Exames complementares de diagnóstico	27
1.3.1.4	Diagnósticos Diferenciais.....	31
1.3.1.5	Diagnóstico Definitivo.....	31
1.3.1.6	Estadiamento.....	31
1.3.1.7	Metastização	32
1.3.1.8	Tratamento	33
1.3.1.8.1	Tratamento médico.....	34
1.3.1.8.2	Tratamento cirúrgico.....	36
1.3.1.8.3	Radioterapia	38
1.3.1.8.4	Terapia Intravesical	39
1.3.1.8.5	Novos tratamentos emergentes	39
1.3.2	Derivações urinárias.....	40
1.3.3	Derivação urinária ortotópica	41
1.3.4	Prognóstico	42
2	Materiais e Métodos.....	44
3	Caso clínico 1: Cistectomia total com transposição dos ureteres para o cólon	45
4	Caso clínico 2: Cistectomia parcial	53
5	Caso clínico 3: Cistectomia total com formação de neobexiga ortotópica	61
6	Discussão	75

7	Conclusão	84
8	Bibliografia	85

Índice de figuras

Figura 1 - Casuística, por espécie, dos animais presentes nas consultas	12
Figura 2 - Casuística, por sexo, dos animais presentes nas consultas	13
Figura 3 - Frequência relativa do tipo de cirurgias	14
Figura 4 - Frequência absoluta dos procedimentos efetuados	15
Figura 5 - Frequência absoluta dos exames complementares de diagnóstico	15
Figura 6 - Estruturas gerais do sistema urinário de um cão macho	18
Figura 7 - Rim esquerdo dissecado dorsalmente	19
Figura 8 - Bexiga de um cão macho	22
Figura 9 - Trato intestinal do cão	25
Figura 10 - Cistectomia radical com exérese de porção da uretra	49
Figura 11 - Após diérese dos ureteres, com suturas de fixação	49
Figura 12 - Anastomose do ureter ao cólon	50
Figura 13 - Encerramento do cólon	50
Figura 14 - Bexiga com massa vesical	51
Figura 15 - Bexiga com massa vesical	56
Figura 16 - Massa vesical	56
Figura 17 - Massa vesical hiperecogénica observada na cadela do presente caso clínico, obtida através de ecografia	63
Figura 18 - Massa vesical	65
Figura 19 - Segmento de cólon isolado	66
Figura 20 - Anastomose laterolateral com auxílio do agrafador cirúrgico	66
Figura 21 - Formação da neobexiga	67
Figura 22 - Transposição dos ureteres	68
Figura 23 - Bexiga com massa vesical	68
Figura 24 - Anastomose da porção caudal da neobexiga à uretra	69
Figura 25 - Deteção de <i>Klebsiella pneumoniae</i> numa amostra de urina e teste de sensibilidade aos antibióticos	72
Figura 26 - Deteção de <i>Escherichia Coli</i> numa amostra de urina e teste de sensibilidade aos antibióticos	73
Figura 27 – Análise urina tipo II 5 meses após o procedimento cirúrgico	74

Índice de tabelas

Tabela 1 - Casuística, por especialidade, dos animais presentes nas consultas	13
Tabela 2 - Classificação TNM	32
Tabela 3 - Análises sanguíneas no dia da admissão hospitalar	46
Tabela 4 - Análises sanguíneas no segundo dia pós-operatório	52
Tabela 5 - Análises sanguíneas ao sétimo dia pós-operatório.....	52
Tabela 6 - Análises sanguíneas no dia da consulta.....	54
Tabela 7 - Análises sanguíneas no dia da alta	58
Tabela 8 - Análises sanguíneas na primeira consulta de controlo	58
Tabela 9 - Análises sanguíneas um mês pós-cirúrgico.....	59
Tabela 10 - Análises sanguíneas dois meses pós-cirúrgico	59
Tabela 11 - Análises sanguíneas 3 meses pós-cirúrgico.....	59
Tabela 12 - Análises bioquímicas.....	63
Tabela 13 - Plano terapêutico durante o internamento	70
Tabela 14 - Análises bioquímicas, 5 meses após o procedimento cirúrgico	72
Tabela 15 - Hemograma 5 meses após o procedimento cirúrgico	73

Estágio Curricular

O estágio curricular decorreu no Hospital Veterinário de São Bento (HVSb) em Lisboa, sob a orientação do Professor Doutor Henrique Armés, tendo uma duração de seis meses. Teve início a 6 de setembro de 2021 e finalizou a 28 de fevereiro de 2022. No decorrer do estágio foram feitos turnos rotativos, entre consultas, internamento e cirurgia. Os turnos tinham uma duração de oito horas diárias de segunda a sexta, tendo uma hora disponível para almoço ou jantar e no sábado ou domingo uma duração de cinco horas. No final de cada mês efetuava-se a rotação entre as diferentes áreas.

No que concerne às consultas, no decorrer do estágio o autor acompanhou e auxiliou em dois turnos, de um mês cada, todos os médicos veterinários do HVSb responsáveis pelas mesmas. Deste modo, experienciou diversas abordagens clínicas e teve oportunidade de participar em diversas consultas.

Na figura 1 é possível observar a frequência relativa por espécie e na figura 2 é possível observar a frequência relativa por sexo dos animais que se apresentaram a consulta durante os turnos em que o autor participou e auxiliou.

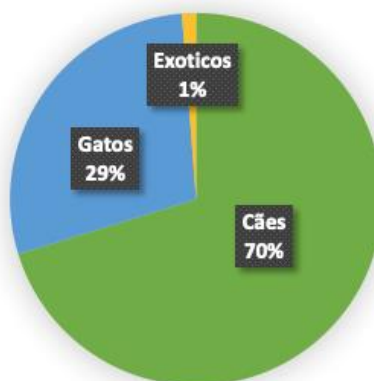


Figura 1 - Casuística, por espécie, dos animais presentes nas consultas

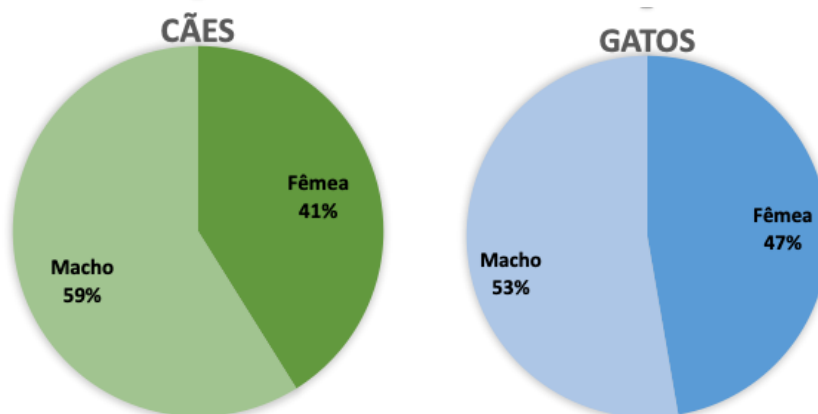


Figura 2 - Casuística, por sexo, dos animais presentes nas consultas

Ainda na área das consultas, como observado na tabela abaixo apresentada (Tabela 1), o autor teve oportunidade de acompanhar e auxiliar diversas áreas da clínica médica.

Tabela 1 - Casuística, por especialidade, dos animais presentes nas consultas

Consultas por Área	Frequência Relativa
Urgências	12,80%
Medicina Preventiva	12,30%
Dermatologia	8,70%
Gastroenterologia	7,10%
Fisioterapia e Reabilitação	7,10%
Urologia/Nefrologia	7,10%
Pneumologia	6%
Infeciosas e Parasitárias	5,30%
Endocrinologia	5,30%
Ortopedia	5,10%
Odontologia	4,40%
Oftalmologia	4,30%
Otorrinolaringologia	3,50%
Oncologia	3,50%
Neurologia	3,50%
Cardiologia	2,10%
Reprodução, Ginecologia e Obstetrícia	1,90%

No que diz respeito à área da cirurgia, o autor assistiu a diversos tipos de cirurgia, como é possível observar no gráfico abaixo apresentado (Figura 3). No que diz respeito a endoscopias, o autor presenciou endoscopias (10), toracoscopias (2), rinoscopias (2), artroscopias (2), broncoscopias (2) e cistoscopias (1). Dentro da cirurgia de tecidos moles, os procedimentos mais realizados foram orquiectomias convencionais (42), ovariectomias

laparoscópicas (38), laparotomias exploratórias (14), exérese de massas cutâneas (12) mastectomias (7). No que diz respeito a ortopedia, as cirurgias mais praticadas foram: Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO), resolução de fraturas e resolução de luxação da patela. Na categoria da odontologia os procedimentos mais realizados foram as higienizações profissionais da cavidade oral (HPCO) com, se necessárias, exodontias. Na área da neurologia o autor teve oportunidade de presenciar e auxiliar resolução cirúrgica de hérnias lombares (7), hérnias cervicais (7) e hérnias torácicas (2).

No decorrer dos 2 turnos de cirurgia o autor também teve oportunidade de preparar e administrar medicações pré-anestésicas, realizar entubações endotraqueais, tricotomias, antisepsias cirúrgicas, monitorizações anestésicas e auxiliar o médico cirurgião. Também realizou orquiectomias, HPCO e encerramento de feridas cirúrgicas, sob supervisão do médico veterinário responsável.

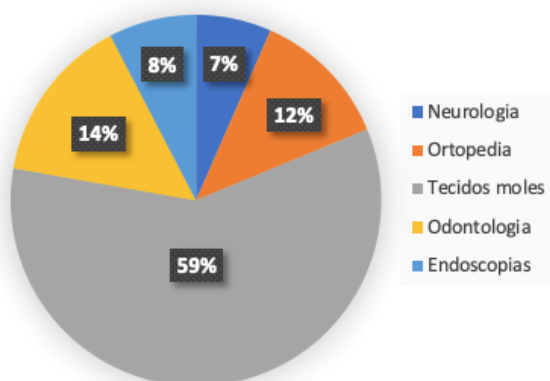


Figura 3 - Frequência relativa do tipo de cirurgias

Quanto ao internamento, o autor teve oportunidade de realizar exames físicos aos animais, colheitas de sangue, colocação de cateteres, colocação de algalias, realização de enemas e preparação e administração de medicações. No decorrer dos turnos foi possível interagir proactivamente com os médicos do internamento, colocando à prova o conhecimento e discutindo sobre casos e tratamentos realizados. No gráfico abaixo apresentado (Figura 4) pode observar-se os procedimentos efetuados durante o tempo decorrido no internamento.

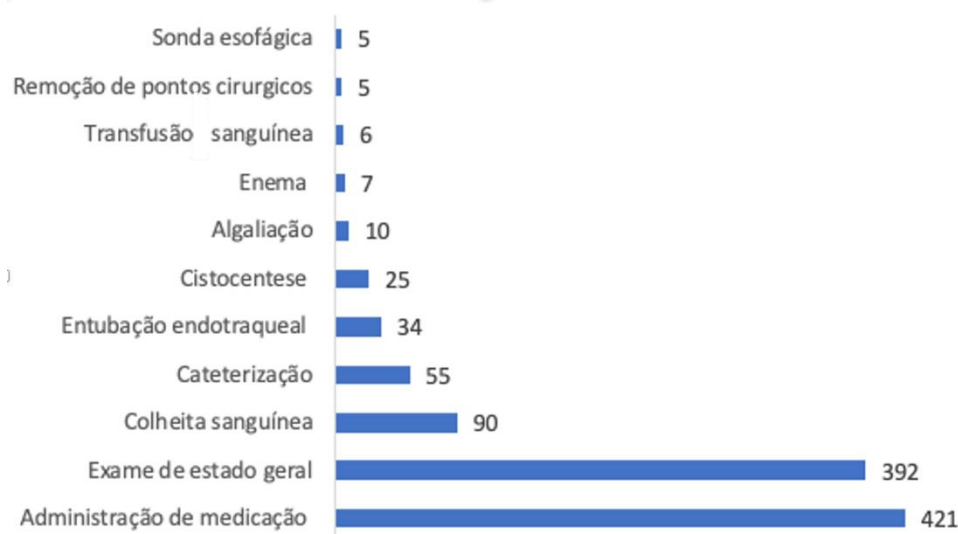


Figura 4 - Frequência absoluta dos procedimentos efetuados

No decorrer do internamento, cirurgias e consultas, o autor acompanhou a realização de inúmeros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente análises sanguíneas, esfregaços sanguíneos, análises urinárias, citologias, testes rápidos de diagnóstico, abdominocentese, cistocentese, toracocentese, algaliações, punções aspirativas por agulha fina (PAAF), radiografias, ecografias, tomografias computadorizadas, ecocardiografias e endoscopias. No gráfico abaixo (Figura 5) apresentado consta a frequência absoluta e relativa dos exames complementares de diagnóstico observados e realizados durante o estágio.

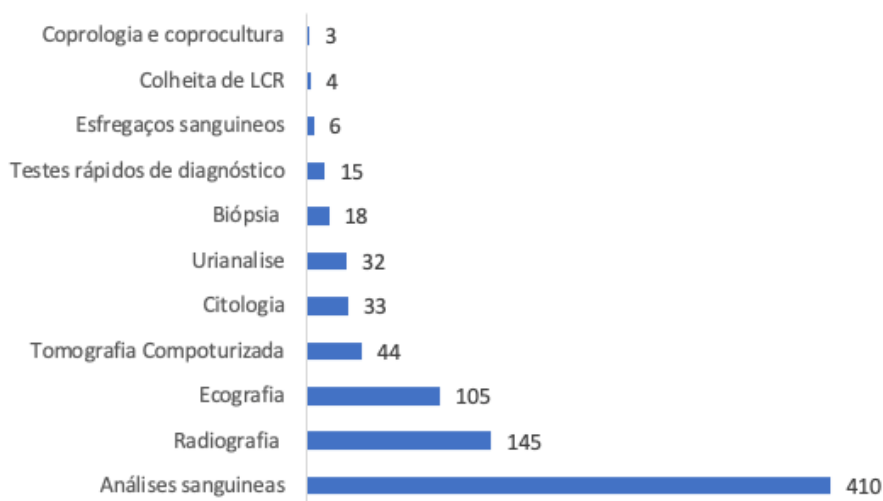


Figura 5 - Frequência absoluta dos exames complementares de diagnóstico

Para além de experienciar o trabalho diurno no hospital, foi possível ainda experienciar o trabalho noturno, uma vez que o autor teve a oportunidade de realizar noites. No decorrer destas noites o autor realizou exames físicos, preparação e administração de medicações, cuidados de saúde e bem-estar dos animais internados e ainda anamnese e recolha de dados de pacientes que surgiram em urgência.

Este estágio foi essencial para o autor adquirir e pôr em prática conhecimentos essenciais para o seu futuro profissional. Foi muito enriquecedor tanto a nível de aplicação de conhecimentos como a nível de desenvolvimento e consolidação de novas competências e também o ajudou a gerir a sua relação com os tutores e com futuros colegas.

1 Introdução

A bexiga é o local mais frequente para o aparecimento de neoplasias do trato urinário inferior e de todo o sistema urinário em cães (Valli *et al.*, 1995; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Choy & Fidel, 2016; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

A neoplasia vesical ou da bexiga compreende entre 1,5 a 2% das neoplasias malignas caninas, sendo a neoplasia vesical mais prevalente em cães o carcinoma das células de transição (CCT) (Valli *et al.*, 1995; Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Patrick *et al.*, 2006; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Leffler *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020). A progressão de tumores da uretra ou prostáticos para a bexiga ocorre frequentemente (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Em geral, na espécie canina, os CCT são altamente invasivos, agressivos e geralmente localizam-se a nível do trígono vesical (Knapp *et al.*, 2000; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Choy & Fidel, 2016; Griffin *et al.*, 2018).

Os sinais mais comumente associados ao CCT vesical incluem hematória, disúria e polaquiúria (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Qu & Lawrentschuk, 2019; Knapp *et al.*, 2020).

Através do uso de meios complementares de diagnóstico tais como ecografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e/ou cistoscopia, é possível a observação da massa vesical (Knapp & McMillan, 2012; Naughton *et al.*, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018), no entanto o diagnóstico definitivo só é possível através da análise histopatológica de uma amostra da massa (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Knapp *et al.*, 2020).

Os tratamentos descritos para cães com CCT vesical incluem: tratamento cirúrgico, tratamento médico (que inclui anti-inflamatórios não esteroides e/ou quimioterapia), radioterapia e terapia intravesical (Greene *et al.*, 2007; Naughton *et al.*, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020). Nos tratamentos cirúrgicos existem diversas técnicas tais como: cistectomia total com formação de derivação urinária, cistectomia parcial (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018), ureterostomia cutânea (Hupples *et al.*, 2017; Aminoltejari & Black, 2020), e anastomose ureterocolónica (Stone, *et al.*, 1988; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Hupples *et al.*, 2017). Nas técnicas de formação de derivações urinárias, os segmentos intestinais mais utilizados são o íleo e o cólon (Werntz *et al.*, 2017; Qu & Lawrentschuk, 2019; Zhao *et al.*, 2021).

1.1 Sistema Urinário

O sistema urinário é composto pelos rins, ureteres, bexiga e uretra (Figura 6) (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017). Este sistema tem como funções a eliminação de endoprodutos, regulação de eletrólitos, reabsorção de água e reabsorção de moléculas de baixo peso molecular com o objetivo de manter a homeostasia no organismo (König, Maierl & Liebich, 2014).

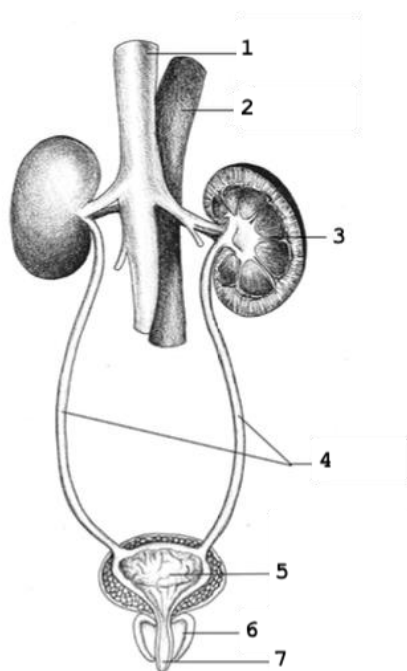


Figura 6 - Estruturas gerais do sistema urinário de um cão macho. Legenda: 1 – Veia cava caudal; 2 – Artéria aorta abdominal; 3 – Rim; 4 – Ureteres; 5 – Bexiga; 6 – Próstata; 7 – Uretra. Adaptado de (Sturtz & Asprea, 2012)

1.1.1 Rins

A principal função dos rins é manter, dentro de parâmetros fisiológicos, a composição dos fluidos corporais. Estes produzem urina a partir da corrente sanguínea através de processos de filtração, secreção, reabsorção e concentração. Outra função é a remoção de endoprodutos resultantes do metabolismo e excreção de substâncias do sangue, através da filtração do plasma (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Inicialmente é extraído um grande volume de fluido, chamado de urina primária ou ultrafiltrado. Este fluido é isosmótico e isotônico, tendo uma composição semelhante ao plasma com exceção das proteínas de elevado peso molecular (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017). O ultrafiltrado é sujeito a um processamento em que as substâncias úteis tais como a água, glucose, eletrólitos e aminoácidos, são reabsorvidos e as restantes substâncias (não úteis) são concentradas para posterior

excreção. Este fluido já é considerado como urina secundária no final deste processamento, este que tem apenas 1-2% do volume da urina primária (Konig, Maierl & Liebich, 2014).

Nas funções dos rins também se encontram funções endócrinas tais como a produção de renina (converte o angiotensinogénio em angiotensina I), produção de eritropoietina (regula a eritropoiese) (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017) e a produção de bradicinina (provoca dilatação dos vasos sanguíneos) (Konig, Maierl & Liebich, 2014).

Os rins estão situados junto à parede abdominal dorsal, em ambos os lados da coluna vertebral, na região lombar. No cão, o rim direito está localizado mais cranialmente em relação ao rim esquerdo. Cada rim está dentro da fáscia sublombar que contém uma porção de gordura, o que ajuda a proteger contra pressões exercidas pelos órgãos adjacentes (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

O rim é constituído pela cápsula fibrosa (camada mais externa) e pelo parênquima renal que se divide em córtex e medula (Figura 7). No córtex renal encontram-se os corpúsculos renais, o túbulo contornado proximal, a ansa de Henle e o túbulo contornado distal. Estas estruturas constituem a unidade funcional dos rins que são os nefrónios, sendo responsáveis pela produção de urina, que irá através dos túbulos coletores para a pélvis renal. Existem aproximadamente 400 000 a 500 000 nefrónios no rim de um cão (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

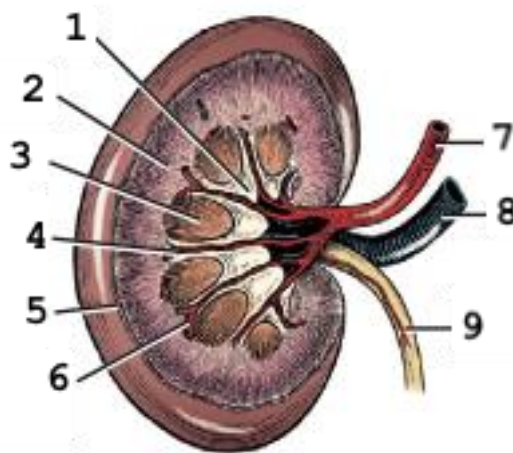


Figura 7 - Rim esquerdo dissecado dorsalmente. Legenda: 1 - Recesso pélvico; 2 - Córtex; 3 - Pirâmide renal; 4 - Artéria e veia interlobar; 5 - Cápsula renal; 6 - Artéria e Veia arqueadas; 7 - Artéria renal; 8 - Veia renal; 9 - Ureter. Imagem adaptada de Evans & Lahunta,(2013)

Cada nefrónio começa na cápsula glomerular ou cápsula de Bowman, que está rodeada por um novelo de capilares sanguíneos, provenientes da artéria aferente glomerular, a que se dá o nome de glomérulo. A restante porção do nefrónio é constituída por um tubo

contínuo, que pode ser dividido em segmentos sucessivos. Começa com o túbulo contornado proximal, este emerge da cápsula glomerular e vai diminuindo o seu diâmetro, gradualmente, até à ansa de Henle. No segmento seguinte o diâmetro volta a aumentar, formando o túbulo contornado distal, que por sua vez se une ao túbulo coletor (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Um túbulo coletor serve vários nefrónios, antes de se unir com outros túbulos coletores, formando o ducto papilar, que irá descarregar na pélvis renal, mais concretamente na área cribriforme (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A pélvis renal está localizada dentro do seio renal, encontrando-se ao redor da crista renal. A pélvis renal estende-se dorsalmente e ventralmente, formando os recessos da pélvis renal (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A este tipo de rim dá-se o nome de rim unilobar com superfície lisa e uma única papila renal, tratando-se do tipo de rim dos cães (König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Cada rim é irrigado pela artéria renal, que emerge da artéria aorta abdominal e que por sua vez divide-se em inúmeras artérias interlobares no hilo do rim. Posteriormente as artérias interlobares continuam a dividir-se entre os diferentes lóbulos até à junção corticomedular onde se ramificam em artérias arqueadas. Por fim, as artérias arqueadas ramificam-se e dão origem às artérias interlobulares, que se estendem para o córtex irrigando os lóbulos. As arteríolas aferentes emergem das artérias interlobulares e entram nos glomérulos onde formam novelos de capilares (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Estas espirais de capilares realinham-se dando origem às arteríolas eferentes que se afastam do corpúsculo (unidade formada pela cápsula de Bowman e pelo glomérulo) dando assim origem ao segundo plexo capilar em torno dos segmentos tubulares dos nefrónios. Este sistema capilar drena o sangue proveniente do córtex renal para as veias interlobulares, as veias arqueadas e as veias interlobares, que por sua vez, através das veias renais chegam à veia cava caudal (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A inervação dos rins deve-se a filamentos provenientes dos gânglios do plexo celíaco, que chegam ao órgão ao longo das artérias renais (König, Maierl & Liebich, 2014).

1.1.2 Ureteres

O ureter é um tubo muscular que se estende da pélvis renal e passa caudalmente no espaço retroperitoneal. Pode ser dividido numa parte abdominal e numa parte pélvica (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Ao chegar à cavidade pélvica, nas fêmeas entra no ligamento largo do útero e no macho cruza-se com o ducto deferente. De seguida insere-se na superfície dorsolateral da

bexiga, dentro do ligamento lateral da bexiga (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Entra na bexiga obliquamente e segue intramural, entre a camada muscular e a mucosa da bexiga, até se abrir no lúmen da bexiga (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

As artérias da pélvis renal derivam da artéria renal, o restante ureter é irrigado pelos ramos da artéria renal, pela artéria vesical cranial e pela artéria vaginal (fêmea) ou prostática (macho) (König, Maierl & Liebich, 2014).

Os linfonodos ureterais drenam para os linfonodos ilíacos mediais e para os linfonodos localizados ao longo da aorta. (König, Maierl & Liebich, 2014).

1.1.3 Bexiga

A bexiga é um órgão com lúmen, musculomembranoso que varia de forma, tamanho e posição, consoante a quantidade de urina que retém (Figura 8) (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Situa-se sobre os ossos da cintura pélvica e pode ser dividida num ápex cranial, um corpo central e um colo caudal, sendo o último contínuo com a uretra. A bexiga é suportada por camadas duplas de peritoneu, que ligam a sua superfície lateral e ventral às paredes da cavidade pélvica, formando assim o ligamento médio e o ligamento lateral da bexiga (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A parede da bexiga é formada pelo músculo detrusor, este que está disposto em três camadas: camada exterior longitudinal, camada circular média e camada interior longitudinal. A mucosa da bexiga é revestida por epitélio de transição. Quando a mucosa da bexiga está vazia forma dobras irregulares, estas desaparecem à medida que a bexiga se vai distendendo com a urina, com exceção de duas dobras que se estendem desde a abertura ureteral (orifício ureteral) até ao colo da bexiga, onde se unem e formam a crista uretral. A crista uretral, por sua vez, é contínua com a uretra (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

O trígono vesical é a área triangular delimitada pelos orifícios ureterais e o orifício uretral interno (Evans & Lahunta, 2013; König, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A bexiga é irrigada principalmente pelas artérias vesicais caudais, sendo estas ramos das artérias vaginais ou prostáticas (König, Maierl & Liebich, 2014).

Quanto aos linfonodos da bexiga, estes drenam para os linfonodos iliosacrais.

A inervação simpática deriva do nervo hipogástrico e a inervação parassimpática provém do nervo pudendo (König, Maierl & Liebich, 2014).

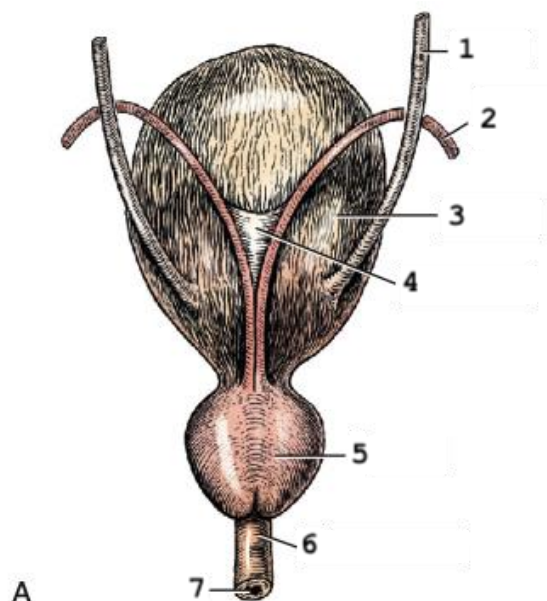


Figura 8 - Bexiga de um cão macho. Legenda: 1 - Uréter; 2 - Ducto deferente; 3 - Bexiga; 4 - Prega genital; 5 - Próstata; 6 - Músculo uretral; 7 - Uretra Imagem adaptada de (Evans & Lahunta, 2013)

1.1.4 Uretra

Nas fêmeas a uretra serve exclusivamente para conduzir a urina para o exterior, no entanto nos machos também conduz sémen e secreções seminais. A uretra nas fêmeas estende-se até ao trato reprodutivo sendo que penetra na parede da vagina obliquamente abrindo-se através do orifício uretral externo, ventralmente na interseção entre a vagina e o vestíbulo (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Maierl & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A uretra no macho estende-se desde uma abertura interna no colo da bexiga até ao orifício uretral externo no pénis. Esta pode ser dividida em quatro partes: parte pélvica, parte pré-prostática, parte prostática e parte peniana. A parte pélvica começa no orifício interno no colo da bexiga e prolonga-se como parte pré-prostática até ao colículo seminal, que é uma extensão da crista uretral. Os ductos deferentes e vesiculares juntam-se à parte prostática da uretra e atravessam a próstata. Por fim, a parte peniana inicia-se no arco isquiático e prolonga-se pelo pénis até à sua abertura para o exterior. A uretra contém um plexo venoso na sua submucosa que tem propriedades erécteis e auxilia na continência urinária (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Maierl & Liebich, 2014). Em grande parte da sua extensão, a uretra é envolvida pelo músculo uretral estriado, sendo que na zona do orifício externo da uretra o músculo uretral forma um esfíncter que permite a continência urinária. (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Maierl & Liebich, 2014). O controlo voluntário do músculo uretral é fornecido por fibras somáticas do nervo pudendo (Konig, Maierl & Liebich, 2014).

1.2 Trato intestinal

1.2.1 Intestino

O intestino é a porção caudal do tubo digestivo, sendo que começa no piloro e prolonga-se até ao ânus (Figura 9). Divide-se em intestino delgado, que é a porção desde o piloro até ao ceco, e em intestino grosso, que é a porção desde o ceco até ao ânus. Por sua vez, o intestino delgado é constituído por três regiões, o duodeno, o jejuno e o íleo. Já o intestino grosso é constituído pelo ceco, o cólon e o reto (Evans & Lahunta, 2013; König, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A parede intestinal pode ser dividida consoante as suas camadas, possuindo, de dentro para fora, uma camada mucosa, uma submucosa, uma muscular e uma serosa (König, Sautet & Liebich, 2014).

O intestino delgado tem como principais funções a digestão e a absorção. O epitélio da mucosa é constituído maioritariamente por vilosidades intestinais, essenciais na absorção, produção de muco e funções endócrinas (controlo da secreção pancreática). A absorção é facilitada pelo facto de cada vilosidade intestinal conter a sua própria rede capilar, que por sua vez drena na vénula situada na base da respetiva vilosidade (Evans & Lahunta, 2013; König, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017).

Também existe uma rede de capilares linfáticos que drenam os produtos da digestão de gorduras (König, Sautet & Liebich, 2014).

A diferença entre a mucosa do intestino delgado e a do grosso é que a do intestino delgado possui vilosidades intestinais, essenciais para a absorção, e que não se encontram presentes no intestino grosso (Evans & Lahunta, 2013; König, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017). Além da função de absorção, o epitélio da mucosa também produz muco (König, Sautet & Liebich, 2014).

Quanto à submucosa, é essencialmente constituída por tecido conjuntivo com pequenos vasos linfáticos e é onde se localiza o plexo nervoso Meissner. Este tem como principal papel a inervação das glândulas intramurais, o músculo liso e as paredes dos vasos. A camada muscular é constituída por uma camada longitudinal fina e uma camada circular externa mais grossa (König, Sautet & Liebich, 2014).

A camada serosa do intestino é proporcionada pela parte visceral do peritонеu, formando finas camadas de mesentério com o propósito de cobrir o intestino e servir de via para vasos linfáticos e nervos (König, Sautet & Liebich, 2014).

O sistema nervoso do intestino compreende um sistema complexo de gânglios intramurais que formam um plexo nas diferentes camadas do intestino. O plexo de Meissner e o plexo Auerbach (que se situa entre as duas camadas musculares), encontram-se conectados aos gânglios pré-vertebrais da cavidade abdominal e atuam tanto a nível

simpático como parassimpático, sendo responsáveis pela atividade muscular espontânea e pela atividade secretora do intestino (Konig, Sautet & Liebich, 2014).

A irrigação sanguínea do intestino é fornecida principalmente pelas artérias mesentéricas cranial e caudal, com exceção da porção proximal do duodeno (que é irrigada pelo ramo hepático da artéria celíaca) e a porção caudal do reto (que é irrigada pelos ramos retos da artéria pudenda interna). A artéria mesentérica cranial divide-se posteriormente em três ramos principais: artéria jejunal, artéria ileocólica e artéria cólica média (Konig, Sautet & Liebich, 2014).

O intestino delgado encontra-se conectado, em toda a sua extensão, à parede abdominal dorsal pelo mesentério. O duodeno é a porção inicial e mais aderente de intestino delgado, este estendendo-se desde o piloro, no estômago, até que se prolonga como jejuno. O jejuno é a porção mais extensa e móvel do intestino delgado e situa-se entre o duodeno e o íleo. O íleo é uma porção curta do intestino delgado, que se inicia na dobra ileocecal e termina na junção íleo-ceco-colónica (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017).

A função mais importante do intestino grosso é a reabsorção de água através da desidratação do conteúdo fecal (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017).

O intestino grosso inicia-se no ceco, esta estrutura nos cães é pequena e não tem ligação direta com o íleo, mas une-se ao cólon, que forma um tubo contínuo com o íleo. O cólon subdivide-se em cólon ascendente, cólon transverso e cólon descendente (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017).

No cão, o cólon ascendente é curto e passa cranialmente à direita, seguido do cólon transverso que se dirige da direita para a esquerda cranialmente à raiz do mesentério. Por fim, o longo cólon descendente passa caudalmente à raiz do mesentério onde, ao atingir a cavidade pélvica, prolonga-se como reto (Evans & Lahunta, 2013; Konig, Sautet & Liebich, 2014; Singh, 2017).

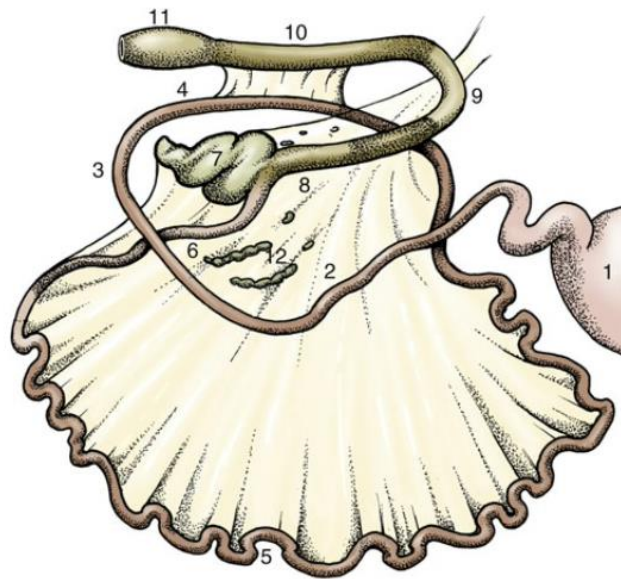


Figura 9 - Trato intestinal do cão. Legenda: 1 – Estômago; 2 – Duodeno descendente; 3 – Flexura caudal; 4 – Duodeno ascendente; 5 – Jejuno; 6 – Íleo; 7 – Ceco; 8 – Cólon ascendente; 9 – Cólon transverso; 10 – Cólon descendente; 11 – Ampola retal; 12 – Linfonodos jejunais. Imagem adaptada de Singh (2017)

1.3 Neoplasia vesical

A neoplasia vesical mais prevalente em cães é o carcinoma das células de transição (Valli *et al.*, 1995; Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Patrick *et al.*, 2006; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Leffler *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020)

Outros tipos de neoplasias vesicais que estão relatados menos frequentemente incluem o carcinoma das células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, rabdomiossarcoma, linfoma, hemangiossarcoma, fibroma, leiomioma e leiomiossarcoma (Knapp & McMillan, 2012; Burgess & DeRegis, 2019).

1.3.1 Carcinoma das células de transição

Em geral, nos cães, os CCT são agressivos, altamente invasivos e com predisposição para o trígono vesical. Estes podem ser divididos por padrão de crescimento, podendo ser papilares ou não papilares e infiltrativos ou não infiltrativos (Knapp *et al.*, 2000; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Choy & Fidel, 2016; Griffin *et al.*, 2018). Podem ainda ser divididos em primários (epiteliais ou mesenquimais), que representam mais de 80% das neoplasias vesicais em cães, ou secundários (Patrick *et al.*, 2006).

Nos cães, a maioria dos CCT do trato urinário inferior são classificados como sendo de elevado grau, papilares e infiltrativos (Knapp *et al.*, 2000; Hanazono *et al.*, 2014; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Já os CCT superficiais ou os de baixo grau são pouco comuns nesta espécie (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp *et al.*, 2014, Knapp *et al.*, 2020).

Verificou-se que a maioria dos CCT vesicais envolvem o trígono vesical, porém também têm uma elevada probabilidade de envolver a uretra (56%) e a próstata (29%) (Knapp *et al.*, 2000; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Foi realizado um estudo por Raghavan *et al.*, (2005) citado por Knapp & McMillan, (2012), Fulkerson & Knapp, (2015) que demonstrou uma potencial redução do risco de desenvolver CCT. Esta redução foi observada em animais suplementados com vegetais (pelo menos 3 vezes por semana) para além da sua dieta habitual.

1.3.1.1 Etiologia

A etiologia de CCT é considerada multifatorial (Knapp *et al.*, 2000; Fulkerson & Knapp, 2015). Os principais fatores de risco incluem a exposição a inseticidas, herbicidas, produtos químicos para tratamento de relvados, exposição a ciclofosfamida, o sexo, fêmeas esterilizadas, machos castrados, raças predispostas e obesidade (Knapp *et al.*, 2000;

Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

O rácio fêmea:macho em cães com CCT varia entre 1,71:1 a 1,95:1 (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Burgess & DeRegis, 2019; Knapp *et al.*, 2020).

As raças com maior predisposição para desenvolver esta neoplasia são: *Scottish Terriers*, *West Highland White Terriers*, *Wire Hair Fox Terrier*, *Keeshounds*, *Samoyeds* e *Beagles* (Knapp *et al.*, 2000; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Gustafson & Biller, 2019).

Usualmente, esta patologia afeta cães mais velhos entre os 9 e os 11 anos, sendo a idade média em que é diagnosticado os 11,05 anos (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

1.3.1.2 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos mais comuns associados ao CCT incluem hematúria, disúria e polaquiúria, podendo também apresentar outros sinais clínicos não tão comuns tais como tenesmo, letargia, claudicação e perda de peso. A duração dos sinais clínicos pode variar de semanas a meses antes do diagnóstico, tendo elevada tendência para se tornarem crónicos e podem resolver-se temporariamente com antibioterapia (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Qu & Lawrentschuk, 2019; Knapp *et al.*, 2020).

Estes sinais clínicos assemelham-se aos sinais clínicos de infeção do trato urinário. Uma vez que a vasta maioria dos cães com esta sintomatologia têm infeção urinária presente, é aconselhado resolver-se primeiro a infeção urinária (Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017).

As lesões papilares e o espessamento da parede da bexiga são comuns no CCT, sendo que podem levar a obstruções parciais ou totais do trato urinário (Knapp & McMillan, 2012).

1.3.1.3 Exames complementares de diagnóstico

Em cães com confirmação ou suspeita de CCT do trato urinário inferior deve ser realizada uma avaliação minuciosa do estado de saúde e deve-se realizar o estadiamento da doença. Após realização de um exame físico completo, é aconselhada a realização de um hemograma completo, painel de bioquímicas completo, análise urinária, urocultura,

radiografias torácicas, ecografia abdominal e outros estudos imagiológicos ao trato urinário inferior. Achados no exame retal podem incluir espessamento uretral, espessamento do trígono vesical, efeito massa e linfadenomegália sublombar (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

É aconselhada a realização de uma urocultura, uma vez que os cães com CCT têm maior predisposição para o desenvolvimento de infeções urinárias secundárias e devido à mimetização, por parte da neoplasia, dos sinais clínicos presentes numa infeção urinária (Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019).

A recolha de urina deve ser realizada através de esvaziamento mecânico da bexiga, micção espontânea ou algaliação. A cistocentese está desaconselhada devido ao risco de dispersão da neoplasia (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019).

Quanto à obtenção de amostras teciduais, Knapp & McMillan (2012) referem que em casos de CCT da bexiga a melhor técnica é através de algaliação traumática. Esta técnica consiste na inserção de uma algália através da uretra e com a extremidade da mesma recolher amostras da zona lesada (da parede da bexiga). Sendo que não se deve aplicar muita pressão para evitar perfuração acidental da parede da bexiga. Através deste método ainda se pode realizar um *flush* com soro para melhor recolha das amostras celulares, sendo que as amostras de maiores dimensões podem ser enviadas diretamente para avaliação histológica (Knapp & McMillan, 2012).

Está aconselhada a realização de um exame radiográfico ao tórax e um exame ecográfico do abdómen. Estes são considerados ferramentas importantes de estadiamento pois permitem avaliar a presença de metástases nos pulmões, linfonodos, fígado e abdómen. Caso o paciente apresente claudicação devem ser realizadas radiografias músculo-esqueléticas, TC ou cintigrafia com o objetivo de despiste de possíveis metástases ósseas (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019).

O estudo imagiológico do trato urinário inferior é essencial uma vez que permite determinar a localização da neoplasia, extensão, viabilidade da intervenção cirúrgica, atribuir um prognóstico e realizar medições para posterior monitorização da resposta ao tratamento. Este estudo pode ser realizado através de ecografia, cistografia (pode incluir cistograma com duplo contraste, urograma intravenoso e uretrocistograma retrógrado), TC e ressonância magnética (Knapp & McMillan, 2012; Naughton *et al.*, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

A ecografia é comumente utilizada para medição e monitorização tumoral em medicina veterinária (Hume *et al.*, 2010; Hanazono *et al.*, 2014; Leffler *et al.*, 2018; Burgess &

DeRegis, 2019). Esta é considerada a técnica imagiológica de primeira linha na avaliação dos órgãos abdominais, uma vez que se trata de uma técnica não invasiva e não requer anestesia (Naughton *et al.*, 2012; Hanazono *et al.*, 2014; Burgess & DeRegis, 2019). Estão reportadas alterações na precisão das medições tumorais consoante o grau de distensão da bexiga e consoante o operador imagiológico (Hume *et al.*, 2010; Burgess & DeRegis, 2019). No entanto, apesar destas limitações, a ecografia é considerada a ferramenta de diagnóstico e monitorização mais eficiente e eficaz em casos de CCT vesical (Naughton *et al.*, 2012; Burgess & DeRegis, 2019).

Está reportado que o uso de TC para efetuar medições tumorais apresenta valores mais consistentes e fiáveis do que a ecografia (Leffler *et al.*, 2018). Não obstante, esta requer sedação ou anestesia geral e algaliação (para distensão da bexiga), que está associada a risco de rutura vesical em cães com CCT (Naughton *et al.*, 2012).

A cistografia com duplo contraste é uma ferramenta de diagnóstico e observação do trato urinário inferior, aconselhada aquando da impossibilidade de realização de ecografia (Burgess & DeRegis, 2019). No entanto, esta requer anestesia geral e algaliação (Naughton *et al.*, 2012).

Independentemente do exame imagiológico utilizado, é essencial que exista um protocolo e que seja sempre o mesmo operador imagiológico, para monitorizar com precisão a evolução tumoral (Hume *et al.*, 2010; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015).

Assim sendo, a utilização de *guidelines* é essencial para se monitorizar a evolução tumoral e a resposta ao tratamento. As *guidelines* “*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*” (RECIST) utilizam medições lineares no segmento mais longo da neoplasia, para comparação com as medições futuras e avaliação da resposta ao tratamento. Considera-se progressão da neoplasia quando esta medição aumenta 20%, resposta parcial quando diminui 30% e estabilização tumoral quando ocorre um aumento de menos de 20% ou uma diminuição de menos de 30%. A remissão completa só é considerada quando se verifica a ausência completa da neoplasia (Leffler *et al.*, 2018).

Foram realizados diversos ensaios clínicos em diferentes tipos de tumor utilizando as *guidelines* RECIST para avaliar protocolos de quimioterapia e radioterapia. Contudo, devido ao formato irregular e inconsistente do CCT da bexiga, não foi possível chegar a resultados precisos nas medições efetuadas (Leffler *et al.*, 2018). Por isso considera-se que a utilização das orientações RECIST para avaliação e monitorização deste tipo de neoplasias não é indicada, pela falta de precisão nos resultados (Hume *et al.*, 2010; Leffler *et al.*, 2018).

A cistoscopia é outro método de diagnóstico, no qual o operador pode visualizar e inspecionar a uretra e a bexiga e possibilita a obtenção de amostras teciduais de modo minimamente invasivo. No entanto, através deste método não é possível efetuar medições

neoplásicas, sendo uma outra limitação a necessidade de anestesia geral para a sua realização (Knapp & McMillan, 2012; Naughton *et al.*, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019). A biopsia cistoscópica transuretral, através de cistoscopia, demonstrou uma precisão de 96% para diagnosticar CCT em cadelas, no entanto, apenas 65% dos machos, com CCT confirmado, foram diagnosticados através deste método, demonstrando assim falta de precisão em machos (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Embora uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou uma biopsia recorrendo ao uso de um cateter de biopsia percutâneo possam ser meios para chegar ao diagnóstico, estes métodos podem aumentar a probabilidade de dispersar o CCT no abdómen ou na parede abdominal, estando assim desaconselhado o seu uso (Knapp & McMillan, 2012; Higuchi *et al.*, 2013; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

A citologia urinária (pesquisa de células de transição malignas na urina) também demonstrou ter um papel importante no diagnóstico de CCT. No entanto, devido à possibilidade de resultados falsos negativos ou falsos positivos, estes devem ser analisados cuidadosamente e ponderados mediante o caso clínico (Griffin *et al.*, 2018). A nível celular, as células provenientes do CCT que se observam numa citologia são células redondas individualizadas com algumas células agrupadas em aglomerados celulares (*Clusters*). Os indicadores de malignidade incluem anisocitose e anisocariose marcadas, variações nas concentrações sódio/cálcio, basófilia marcada, aglomerados de cromatina e variações no tamanho e forma do núcleo (Knapp & McMillan, 2012).

O teste de antigénio de CCT da urina tem sido reportado como tendo uma sensibilidade de 90% e especificidade de 78% no diagnóstico de CCT, contudo apresentou resultados falsos positivos na presença de hematuria, proteinúria e glicosúria (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019). Assim, é recomendado o estudo detalhado do caso clínico, mesmo após um resultado positivo neste teste. (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Griffin *et al.*, 2018).

Também foi reportado um ensaio PCR para detetar a mutação de gene BRAF V595E em cães com CCT. Este demonstrou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 100% quando usado em amostras de urina de cães com carcinoma vesical e prostático, podendo considerar-se um meio de diagnóstico de CCT eficaz e minimamente invasivo (Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019).

Está descrito o uso de imunohistoquímica para deteção de uroplakin III (UPIII) para distinção entre CCT e outros carcinomas menos diferenciados. A UPIII expressa-se em mais de 90% dos CCT caninos (Higuchi *et al.*, 2013). Num estudo de Higuchi *et al.*, (2013) foi demonstrado que a UPIII pode servir de marcador de origem urotelial, sendo que, se detetada,

deverá proceder-se a uma pesquisa pela neoplasia do trato urinário. Também demonstrou ser importante, pois ao expressar UPIII podem ser desenvolvidos tratamentos direcionados a esta proteína (Higuchi *et al.*, 2013). Embora tenha sido considerado um marcador específico de CCT, já foi reportada a sua expressão em neoplasias prostáticas em cães (Knapp & McMillan, 2012; Higuchi *et al.*, 2013; Fulkerson & Knapp, 2015).

1.3.1.4 Diagnósticos Diferenciais

Muitas patologias podem mimetizar tanto os sinais clínicos de CCT, como a presença anômala de células epiteliais na urina e massas no trato urinário, sendo que os principais diagnósticos diferenciais de CCT do trato urinário em cães incluem cistite crónica, cistite polipoide, pólipos fibroepiteliais, cistite granulomatosa, uretrite granulomatosa, gossipiboma, cálculos urinários, pseudotumor inflamatório e outras neoplasias vesicais (adenocarcinoma, carcinoma das células escamosas, carcinoma indiferenciado, fibroma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, hemangioma, leiomioma, leiomiossarcoma, linfoma, mixoma, quemodectoma, rabdomiossarcoma) (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Gough, 2019).

1.3.1.5 Diagnóstico Definitivo

O diagnóstico definitivo de CCT do trato urinário inferior é essencial para definir o prognóstico e um guia de tratamento. Este é obtido a partir da histopatologia dos tecidos biopsiados através de cistoscopia, cistotomia ou algaliação traumática (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Knapp *et al.*, 2020).

Para além de método de diagnóstico definitivo, a histopatologia também ajuda na caracterização dos diferentes tipos patológicos de CCT (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015).

1.3.1.6 Estadiamento

Foi recomendada em conformidade com a “World Health Organization” (WHO/OMS) uma *guideline* para o estadiamento de neoplasias vesicais a fim de orientar a terapêutica e fornecer informação sobre o prognóstico (Patrick *et al.*, 2006; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). O grau de tumor na bexiga e a fase de TNM, de acordo com o sistema de classificação da OMS, tem demonstrado estar correlacionado com o prognóstico dos pacientes (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Segundo a classificação de tumores malignos TNM (*tumor, nodes, metastasis*), os tumores são classificados em superficiais (*Tis*,

Ta e T1), invasivos (T2, T3a e T3b), com invasão de estruturas adjacentes (T4), com invasão de linfonodos (N+) e presença de metástases distantes (M+) (Longo *et al.*, 2011).

Pode-se observar na Tabela 2 a classificação de tumores TNM, mais detalhadamente, segundo a OMS. Segundo esta classificação, 78% dos cães que são diagnosticados com CCT são classificados como estadio T2 e 20% são classificados como estadio T3 (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020). Ainda foi relatado o envolvimento dos linfonodos (N1 ou N2) em 16% e metástases distantes em 14% dos casos (M1) (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012).

Tabela 2 - Classificação TNM de tumores malignos. Adaptado de Knapp *et al.*, 2014)

T — Tumor primário	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T0	Sem evidência de um tumor primário
T1	Tumor papilar superficial
T2	Tumor invadindo a parede vesical com induração
T3	Tumor invadindo os órgãos adjacentes (próstata, útero, vagina e canal pélvico)
N — Linfonodos regionais (ilíacos interno e externo)	
N0	Sem envolvimento dos linfonodos
N1	Envolvimento dos linfonodos regionais
N2	Envolvimento dos linfonodos regionais e justaregionais
M — Metástases distantes	
M0	Sem evidência de metástases
M1	Presença de metástases distantes

1.3.1.7 Metastização

O CCT em canídeos tem elevada probabilidade de metastizar. Aquando do diagnóstico da neoplasia, foi relatada uma probabilidade de 16% de metastizar para os linfonodos (Knapp *et al.*, 2014; Griffin *et al.*, 2018; Gustafson & Biller, 2019; Knapp *et al.*, 2020), 15-20% de probabilidade de metastizar à distância (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Gustafson & Biller, 2019) e 10% de probabilidade de metastizar, em simultâneo, para os linfonodos e à distância (Griffin *et al.*, 2018).

A descoberta de metástases, na altura do diagnóstico do CCT está associada a um pior prognóstico (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

Foi reportado que 49-58% dos cães com CCT na altura da sua morte apresentavam metástases à distância (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

Apesar da elevada incidência de metástases, a progressão da neoplasia no local e subsequente obstrução do trato urinário é a principal causa de morte em cães com CCT, quando o tumor primário não foi controlado adequadamente. No entanto, quando o tumor primário é adequadamente controlado, associa-se uma maior incidência de metástases do que obstruções do trato urinário, na altura da sua morte. Esta descoberta demonstra a importância do tratamento local e sistémico nestes doentes, uma vez que a neoplasia é simultaneamente invasiva e agressiva localmente e tem uma elevada taxa de metástase (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Num estudo com 102 cães, as causas de morte foram 61% associadas ao tumor primário, 14% associadas a metástases e 25% associadas a problemas não relacionados com o CCT (Griffin *et al.*, 2018). Ainda neste estudo, 50 dos 102 cães foram submetidos a avaliação *post-mortem* sendo que foram detetadas metástases em inúmeras localizações. Estas localizações incluem 28% nos pulmões, 26% nos linfonodos regionais, 18% no fígado, 4% nos rins, 4% no baço, 4% no útero, 2% no ceco, 2% nos linfonodos mesentéricos, 2% nas vértebras, 2% nos linfonodos bronquiais, 2% no íleo, 2% na parede abdominal, 2% no diafragma, 2% no linfonodo renal e 2% na mucosa oral (Knapp *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003).

Noutro estudo com 137 cães com CCT que foram submetidos a necrópsia, 67% dos cães apresentavam metástases, sendo que de entre os que apresentavam metástases, 42% apresentavam metástases nos linfonodos, 29% apresentavam metástases regionais (abdominal, pélvicas ou inguinais), 58% apresentavam metástases à distância, 50% apresentavam metástases nos pulmões e 11% metástases nos ossos (Knapp *et al.*, 2014).

O local com maior prevalência de metástases é o pulmão, por isso a importância das radiografias torácicas para despiste do mesmo (Knapp *et al.*, 2014; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

1.3.1.8 Tratamento

Os tratamentos descritos para cães com CCT do trato urinário inferior incluem cirurgia, radioterapia, terapia médica (incluindo inibidores de ciclo-oxigenase 1 e 2 e quimioterapia) e terapia local intravesical (Greene *et al.*, 2007; Naughton *et al.*, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

Quanto aos tempos médios de sobrevivência, nos casos em que se realizou excisão tumoral através de cirurgia e se associou terapia médica, registou-se um tempo médio de sobrevivência de 272 dias, já nos casos em que se efetuou biopsia (para histopatologia) e terapia médica observou-se um tempo médio de sobrevivência de 195 dias e nos casos em que se realizou exclusivamente terapia médica estes demonstraram um tempo médio de sobrevivência de 150 dias (Marvel *et al.*, 2017).

1.3.1.8.1 Tratamento médico

Nos cães com CCT, as terapias sistémicas incluindo agentes quimioterápicos e anti-inflamatórios não esteroides (inibidores da cicloxigenase), são consideradas tratamentos de base desta patologia (Arnold *et al.*, 2011; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Gustafson & Biller, 2019; Knapp *et al.*, 2020).

Embora a terapia médica normalmente não seja curativa, esta pode resultar na remissão ou estabilização tumoral. No geral, o cão é considerado relativamente resistente à quimioterapia (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Múltiplos protocolos de quimioterapia têm sido estudados, nomeadamente: cisplatina, carboplatina, mitoxantrona, doxorubicina, vimblastina e gentamicina (Greene *et al.*, 2007; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Os fármacos mais usados têm sido a mitoxantrona, vimblastina e gentamicina, tendo demonstrado taxas de remissão em 35% dos casos e estabilização entre 40 e 50% dos casos, e geralmente são bem tolerados (Fulkerson & Knapp, 2015; Burgess & DeRegis, 2019).

O protocolo terapêutico mais comumente utilizado para CCT é a associação de mitoxantrona com piroxicam. Este está associado a taxas de estabilização da neoplasia em 46% dos casos e a um tempo médio de sobrevivência de 350 dias (Knapp & McMillan, 2012; Choy & Fidel, 2016).

Num estudo de Arnold *et al.*, (2011), foi demonstrado o efeito antitumoral da vimblastina, em cães com CCT, e foi relatada uma taxa de remissão tumoral de 36%. A vimblastina também demonstrou ser eficaz em casos clínicos nos quais já tinha sido previamente efetuado um tratamento com inibidores COX e mitoxantrona sem resposta positiva (Arnold *et al.*, 2011).

Os compostos de platina (cisplatina e carboplatina) apresentaram os melhores resultados antitumorais, no entanto apresentam efeitos secundários com maior frequência, nomeadamente elevada toxicidade renal (Fulkerson & Knapp, 2015; Knapp *et al.*, 2020).

Em cães, os inibidores COX, estão descritos como tendo uma elevada ação antitumoral como terapia de agente único e quando associados a quimioterápicos potenciam

a sua atividade (Arnold *et al.*, 2011; Knapp *et al.*, 2014). Os estudos de inibidores COX como único agente abrangeram o piroxicam (inibidor COX não seletivo), o deracoxib e o firocoxib, sendo estes dois últimos, agentes inibidores seletivos da COX-2 (Knapp *et al.*, 2014).

De acordo com um estudo de Knapp *et al.*, (2014) sobre o uso de piroxicam, como único agente, em 76 cães com CCT, observou-se a remissão tumoral completa em 2.6%, remissão parcial em 18.4%, estabilização tumoral em 59.2% e progressão tumoral em 19.7%. Para além disso, também se observou um tempo médio de sobrevivência de 244 dias (Knapp *et al.*, 2014). O piroxicam demonstrou poder ser utilizado como tratamento paliativo de CCT, demonstrando também uma ótima qualidade de vida (Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). No entanto, se surgir um quadro clínico de vômitos, melena e anorexia, é aconselhada a suspensão do tratamento, uma vez que está descrita toxicidade gastrointestinal e úlceras gástricas associadas ao tratamento com piroxicam (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015).

Num estudo de Knapp *et al.*, (2013) citado por Knapp *et al.*, (2014), Fulkerson & Knapp, (2015), Griffin *et al.*, (2018) foi testado o uso de firocoxib como potencial terapia de um só agente, em cães com CCT. Este demonstrou uma taxa de remissão tumoral parcial em 20% e a estabilização em 30% dos cães com CCT na bexiga.

Também está descrito que o deracoxib “*Per Os*” / Oral (PO), como terapia de um só agente, induziu a remissão tumoral em 17%, estabilização neoplásica em 71% e progressão da neoplasia em 13% dos animais. Foi relatado um tempo médio de sobrevivência, em cães com terapia única com deracoxib, de 323 dias (McMillan *et al.*, 2011). Este demonstrou ser bem tolerado, tendo demonstrado apenas um aumento das enzimas hepáticas e sinais gastrointestinais leves a moderados (McMillan *et al.*, 2011).

Existe, portanto, evidencia médica de que os inibidores seletivos COX-2, também têm efeito antitumoral em casos de CCT em cães (McMillan *et al.*, 2011; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015).

Num estudo de Gustafson & Biller, (2019) foi testado o toracenib, que é um inibidor do recetor da tirosina quinase e comumente utilizado no tratamento de mastocitomas em cães. Os resultados foram satisfatórios para cães com CCT tendo sido relatadas taxas de estabilização da neoplasia de 80% e 6,.7% de remissão parcial.

As taxas de remissão tumoral associadas ao tratamento com um único agente são tipicamente de 20-25%, por outro lado, as taxas quando se associa quimioterapia e inibidores ciclo-oxigenase sobem para valores entre os 35% e os 50% (McMillan *et al.*, 2011; Knapp *et al.*, 2014).

As terapias multimodais têm demonstrado um aumento no tempo de sobrevivência em cães com CCT, por exemplo cães submetidos a um tratamento com mitoxantrona e piroxicam apresentaram um tempo médio de sobrevivência de 291 dias (Griffin *et al.*, 2018).

Outro exemplo de terapia multimodal é a combinação de cisplatina com um inibidor de COX, nomeadamente o piroxicam, que demonstraram taxas de remissão entre 50 e 71%, no entanto a toxicidade renal, gastrointestinal e medular limitam o uso deste protocolo (Greene *et al.*, 2007; Fulkerson & Knapp, 2015; Knapp *et al.*, 2020), pelo que alguns autores desaconselham o uso desta terapia devido à toxicidade não aceitável (Greene *et al.*, 2007).

Num ensaio clínico também foi demonstrado que a taxa de remissão em cães que receberam vimblastina como único agente foi de 23%, comparando com a associação deste quimioterápico com piroxicam que elevou para 58% a taxa de remissão (Knapp *et al.*, 2020).

O hospital “*Purdue University Veterinary Teaching Hospital*” delineou uma abordagem que consiste num protocolo de tratamento médico com monitorização da resposta ao tratamento (através de medições da neoplasia) a cada 4 ou 8 semanas e subsequentes alterações no protocolo com base na resposta tumoral e tolerabilidade ao tratamento. Se a neoplasia progredir ou ocorrer toxicidade a um nível não aceitável, adapta-se a terapia e institui-se outro tratamento. Embora esta terapia médica não seja considerada curativa, tem demonstrado 75% de sucesso no controlo do CCT do trato urinário inferior em cães e um tempo médio de sobrevivência superior a 1 ano (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Atualmente, a terapia médica mais aceite e recomendada envolve a administração sequencial de múltiplos fármacos, incluindo agentes quimioterápicos e inibidores COX anti-inflamatórios não esteroides (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019; Gustafson & Biller, 2019).

1.3.1.8.2 Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica está indicada, nos cães com CCT, quando se pretende adquirir tecido para posterior diagnóstico, para excisão tumoral e para restauração ou manutenção do fluxo urinário (Arnold *et al.*, 2011; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

O papel da excisão tumoral é limitado, na maioria dos casos, devido à localização típica do tumor (trígono vesical), ao potencial envolvimento uretral, à elevada probabilidade de transformação maligna difusa do urotélio em resposta a carcinogénios na urina (efeito de campo) e pelo facto de ser frequentemente documentada a apresentação de metástases na altura do diagnóstico (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018).

Técnicas tais como a excisão do trígono, cistectomia parcial, cistectomia total e reconstrução da bexiga estão descritas em cães, mas são raramente usadas devido ao elevado risco de morbilidade e custos elevados (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018).

Uma das técnicas cirúrgicas para excisão tumoral é a cistectomia parcial. Os tempos médios de sobrevivência em cães submetidos a cistectomia parcial são de 106 a 125 dias (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Uma razão para estes resultados pode ser pelo potencial desenvolvimento de recidivas pós-operatórias ou difusão do CCT pela bexiga urinária devido ao “efeito de campo”, isto porque toda a superfície da bexiga sofre transformações malignas em resposta aos agentes neoplásicos ou por disseminação dentro do lúmen (Mutsaers *et al.*, 2003; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018).

A cistectomia total não é comumente realizada em cães devido à típica progressão neoplásica (para a uretra, próstata ou outros órgãos circundantes), à elevada morbilidade associada ao procedimento cirúrgico e ao elevado custo (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

Deve ter-se especial cuidado em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ao CCT do trato urinário inferior devido à potencial disseminação neoplásica (Higuchi *et al.*, 2013; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020). Num estudo foi documentado a disseminação do CCT para a parede peritoneal em 24 de 544 cães, sendo que a incidência de disseminação em cães que foram submetidos a cistectomia ou cistotomia foi de 10.2%, sendo elevada em comparação com 1.6% de incidência nos cães que não foram submetidos ao procedimento cirúrgico (Higuchi *et al.*, 2013). Quando detetada a disseminação da neoplasia na parede abdominal, esta demonstrou um crescimento agressivo, sem resposta a terapias (Higuchi *et al.*, 2013; Fulkerson & Knapp, 2015; Knapp *et al.*, 2020) e foi relatado um tempo médio de sobrevivência de apenas 57 dias (Fulkerson & Knapp, 2015).

Devido aos resultados historicamente desfavoráveis, o papel da cirurgia no manejo de cães com CCT no trato urinário inferior tornou-se essencialmente paliativo, focando-se mais na manutenção e restauração do fluxo do trato urinário, nomeadamente através da aplicação de *stents* ureterais ou uretrais (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019).

Os *stents* uretrais são mais comumente utilizados, comparando com tubos de cistotomia, para manter o fluxo urinário em situações de obstrução urinária em cães. Isto deve-se à redução das complicações associadas aos tubos de cistotomia e pelo facto de não existirem componentes externos que possam ser removidos pelo animal. (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Griffin *et al.*, 2018). Está descrito um tempo médio de sobrevivência

após aplicação de *stent* uretral de 78 dias (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018), no entanto este número aumenta para 251 dias quando se associa tratamentos adjuvantes tais como associação de anti-inflamatórios não esteroides e/ou associação de quimioterapia (Griffin *et al.*, 2018). Apesar dos *stents* uretrais terem uma elevada taxa de sucesso na desobstrução uretral, podem advir complicações associadas à sua colocação, tais como: incontinência urinária, migração ou reabsorção do *stent* devido ao aumento tumoral e aumento da predisposição para infeções urinárias (Fulkerson & Knapp, 2015).

A anastomose ureterocólica é uma técnica utilizada para formação de uma derivação urinária, que permite a continência através do esfíncter do ânus. Porém é considerada, por alguns autores, uma técnica de último recurso, devido às complicações que advinham da utilização da técnica, tais como: hiperamonemia grave, alcalose metabólica, diarreia, vômitos e complicações neurológicas resultantes da absorção de toxinas urémicas pela mucosa do cólon (Stone, *et al.*, 1988; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Hupples *et al.*, 2017). Estão descritos tempos médios de sobrevivência de 3 meses sendo que variam de 1 mês para 5 meses e meio. Apesar das complicações que advêm com o tempo, cerca de 90% dos tutores, classificou como aceitável a qualidade de vida após este procedimento (Stone, *et al.*, 1988).

Outros procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos incluem a recessão transuretral cistoscópica através do eletrocautério e a ablação cistoscópica transuretral através de laser de dióxido. O uso da técnica de recessão transuretral é limitado devido ao carácter invasivo do tumor nas paredes do trato urinário (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). O principal risco do uso de laser em CCT da bexiga é a alta possibilidade de poder provocar uma rutura. Além disso, o benefício do seu uso ainda não está totalmente definido (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015).

1.3.1.8.3 Radioterapia

A radioterapia é pouco usada no tratamento de CCT em cães (Mutsaers *et al.*, 2003; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019). De acordo com um estudo de Walker & Breider, (1987) citado por Mutsaers *et al.*, (2003), Griffin *et al.*, (2018), em que foi aplicada radioterapia intraoperatória em 11 cães com CCT vesical, depois da realização da excisão tumoral verificou-se que o tempo médio de sobrevivência foi de 15 meses e a recorrência tumoral foi documentada em 6/11 pacientes.

As complicações associadas a este procedimento incluem polaquiúria, incontinência urinária, cistite, estrangúria, colite, fibrose ureteral, fibrose vesical, estritura ureteral e hidronefrose (Mutsaers *et al.*, 2003; McMillan *et al.*, 2011; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Choy & Fidel, 2016; Griffin *et al.*, 2018). Ainda no estudo anterior de Walker

& Breider, (1987) citado por Mutsaers *et al.*, (2003), Griffin *et al.*, (2018) foi relatado que 4/11 dos cães foram eutanasiados devido às complicações associadas à radioterapia.

Estudos mais recentes demonstraram melhorias nos protocolos de radioterapia que permitem um tratamento mais preciso do local do tumor e uma irradiação reduzida nos tecidos normais (Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

1.3.1.8.4 Terapia Intravesical

Também foi relatada terapia intravesical em cães com CCT do trato urinário inferior. Um ensaio clínico de Abbo *et al.*, (2010) citado por Knapp & McMillan, (2012), Fulkerson & Knapp, (2015), Griffin *et al.*, (2018) documentou a administração intravesical de mitomycin C em cães com CCT, que embora tenha demonstrado remissão parcial em 5/13 cães e estabilização tumoral em 7/13 cães, foram relatados efeitos secundários sistêmicos severos, incluindo mielossupressão e sinais gastrointestinais, em 2/13 cães. Devido à potencial absorção a nível sistêmico e aos efeitos secundários adversos, o uso de mitomycin C não é recomendado (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

1.3.1.8.5 Novos tratamentos emergentes

Outros tratamentos emergentes em cães com CCT incluem quimioterapia metronômica, terapia citotóxica direcionada e agentes desmetilantes (Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

A quimioterapia metronômica consiste na administração regular de doses baixas de quimioterápicos com o objetivo de atrasar ou prevenir a progressão da neoplasia. Num estudo com clorambucil em doses metronômicas PO, em 31 cães com CCT, demonstrou-se uma taxa de remissão tumoral parcial de 3% e estabilização neoplásica em 67%. O tempo médio de sobrevivência após iniciar tratamento com clorambucil foi de 221 dias com uma excelente qualidade de vida e níveis de toxicidade mínimos (Knapp *et al.*, 2014).

Através da terapia citotóxica direcionada é esperado obter-se os maiores efeitos antitumorais com menor risco de toxicidade e promover um tratamento tumoral individualizado. Um exemplo desta terapia é a terapia direcionada aos recetores de ácido fólico. Esta aproveita a elevada absorção de ácido fólico (vitamina B9) em certos tumores que exprimem recetores de ácido fólico de alta afinidade (Fulkerson & Knapp, 2015).

De acordo com um ensaio clínico de Hahn *et al.*, (2012) citado por Knapp *et al.*, (2014), Fulkerson & Knapp, (2015) o agente desmetilador 5-azacitidina foi administrado SC cinco dias consecutivos uma a duas vezes por mês, observou-se a remissão parcial em 22,2%, a estabilização da neoplasia em 50% e a progressão da neoplasia em 22.2%.

1.3.2 Derivações urinárias

Quando se pondera a realização de uma cistectomia total é imperativo a implementação de uma alternativa cirúrgica para reestruturação do trato urinário de modo a restabelecer as suas funções (Hautmann *et al.*, 2007; Huppes *et al.*, 2017; Aminoltejari & Black, 2020).

Quando se efetua uma derivação urinária, o objetivo consiste na proteção do trato urinário superior, controlo da neoplasia, restauração anatômica e funcional o mais semelhante ao estado pré-operatório e proporcionar a melhor qualidade de vida possível (Hautmann *et al.*, 2007).

As derivações urinárias podem ser divididas em: derivação cutânea incontinente (usando um conduto ileal até à parede abdominal), derivação cutânea continente (usando uma bolsa intestinal) e derivação urinária ortotópica (anastomosada à restante porção da uretra) (Huppes *et al.*, 2017; Aminoltejari & Black, 2020).

Em geral, as técnicas de derivação continentes com formação de neobexiga são as mais usadas em pacientes estáveis, sendo que as técnicas de derivação incontinentes, tais como o conduto ileal, são aconselhados em idosos ou pacientes não estáveis, que não estejam aptos a procedimentos mais demorados e extensos (Huppes *et al.*, 2017; Aminoltejari & Black, 2020).

A ureterostomia cutânea tem sido relatada como uma alternativa ao conduto ileal em pacientes debilitados, reduzindo o risco de complicações e reduzindo o trauma cirúrgico. Este procedimento evita complicações metabólicas e cirúrgicas, tais como: obstruções no intestino delgado, íleo paralítico e ataxia (Huppes *et al.*, 2017; Aminoltejari & Black, 2020), no entanto tem caído em desuso devido ao risco de estritura no local do estoma (Aminoltejari & Black, 2020). Num estudo de Huppes *et al.*, (2017) foi demonstrado que esta técnica é viável em cães que foram submetidos a cistectomia total, promovendo uma boa qualidade de vida.

Também está descrita a utilização de bolsas reservatórias intestinais ou gástricas como substituição da bexiga em cães, mas levaram a complicações, tais como: alcalose metabólica hipoclorémica e pielonefrites provenientes de infeções ascendentes (Huppes *et al.*, 2017).

Estudos mais recentes descrevem a reimplantação dos ureteres na porção cranial da vagina (fêmeas) e prepúcio (machos). Embora este procedimento evite as complicações metabólicas anteriormente citadas, o uso desta técnica deve ser restrito e exclusivo a casos em que o ureter tem comprimento suficiente para ser reimplantado e é contraindicado em animais em que a neoplasia se estende para a porção distal da uretra ou da vagina (Huppes *et al.*, 2017).

1.3.3 Derivação urinária ortotópica

Uma derivação urinária ortotópica consiste na criação de um novo reservatório do trato urinário inferior (normalmente precedido por uma cistectomia total), a partir de um segmento gastrointestinal, que se posiciona no lugar da bexiga original (Nabi *et al.*, 2005; Werntz *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2021).

O procedimento de reconstrução de uma neobexiga ortotópica (NO) tem sido feito por todo o mundo, principalmente para o tratamento cirúrgico de neoplasia vesical em humanos. Esta técnica tem sofrido alterações e evoluções ao longo do tempo, incluindo o uso de robôs para a sua realização. Este procedimento, na sua grande maioria, é precedido pela realização de uma cistectomia radical (CR), deste modo requer a criação de um reservatório urinário permitindo um redireccionamento do trato urinário inferior. (Werntz *et al.*, 2017; Qu & Lawrentschuk, 2019; Zhao *et al.*, 2021).

Embora existam diversos procedimentos de derivação urinária, a NO poderá ser a primeira escolha, uma vez que permite manter a continência urinária e demonstrou melhores resultados de qualidade de vida comparando com outras derivações urinárias, como por exemplo a formação de um conduto ileal (CI). No entanto, este procedimento poderá não ser apropriado para todos os pacientes, tendo em conta que existem algumas contraindicações e considerações (Werntz *et al.*, 2017; Qu & Lawrentschuk, 2019; Aminoltejari & Black, 2020).

Em medicina humana as diversas *guidelines* publicadas sublinham as indicações para a realização deste procedimento cirúrgico. As principais indicações para a realização de RC e derivação urinária subsequente são: doença residual de alto grau T1 em tumores sem invasão muscular; doença com invasão muscular em ressecção; tratamento primário em doenças cT2-4a em conjunto com quimioterapia neoadjuvante e linfadenectomia pélvica (Qu & Lawrentschuk, 2019).

Existem diversas técnicas descritas para a formação de uma NO, sendo as mais importantes e aceites: “Kock”; “T-Punch”; “Studer”; “Hautmanm”; “Abol-Enein”; “Ghoneim”; “vescica ileal Padovana”. Também existem técnicas de formação de NO em que se utiliza outra porção de intestino, tais como a “Mainz pouch” que usa um segmento ileocolónico e a técnica de “Reddy pouch” em que é utilizado uma porção sigmoide para a formação da neobexiga (Qu & Lawrentschuk, 2019).

No geral, a porção terminal do íleo é a mais comumente utilizada devido à sua maior capacidade distensível e ao facto de conseguir aguentar maiores volumes (Qu & Lawrentschuk, 2019; Zhao *et al.*, 2021).

Uma vez utilizada para formação da NO, a mucosa sofre atrofia com o passar do tempo, diminuindo assim a troca de eletrólitos e subsequentes distúrbios metabólicos (Qu & Lawrentschuk, 2019).

Devido à forma tubular que o intestino apresenta, podem ser utilizadas diversas técnicas para a sua remodelação e formação de um reservatório esférico. Um reservatório esférico assegura uma pequena superfície e relação área-volume baixa, reduzindo assim os riscos de potologias metabólicas que advêm das trocas de eletrólitos (Werntz *et al*, 2017; Qu & Lawrentschuk, 2019; Zhao *et al.*, 2021).

Apesar de existirem diversas técnicas, os princípios gerais para a formação de uma NO são os mesmos. A técnica de “*Studer pouch*” consiste no isolamento de um segmento de íleo seguida da restauração da continuidade intestinal, recorrendo a anastomoses. De seguida realiza-se a diérese dos ureteres, que são anastomosados distalmente à parede lateral do segmento ileal isolado. Depois procede-se à reconstrução da porção de intestino num reservatório, com formato esférico. Após a formação do novo reservatório esférico, deixa-se uma saída caudal que irá ser anastomosada à membrana da uretra, mantendo assim o esfíncter uretral íntegro, para preservar a continência urinária. Deve ser colocado um tubo de cistotomia e um *stent* ureteral durante a realização do procedimento. Deste procedimento deve resultar um reservatório com até 500ml de capacidade (Werntz *et al*, 2017; Qu & Lawrentschuk, 2019; Zhao *et al.*, 2021).

Para além da formação de NO de forma aberta, como descrito anteriormente, existem outras técnicas em ascensão e a serem adotadas mundialmente, nomeadamente técnicas que envolvem assistência robótica e técnicas de mínima invasão por laparoscopia, para formação de uma NO (Qu & Lawrentschuk, 2019; Aminoltejari & Black, 2020). No entanto, a técnica com assistência de robôs ainda não demonstrou melhorias significativas (Aminoltejari & Black, 2020). Estas técnicas assemelham-se à técnica aberta, mas a formação da NO é feita intracorporalmente (Qu & Lawrentschuk, 2019; Aminoltejari & Black, 2020).

1.3.4 Prognóstico

A confirmação do diagnóstico de CCT é essencial para se definir o prognóstico, uma vez que no caso de cistite polipoide ou outras neoplasias benignas o prognóstico é favorável (Hanazono *et al.*, 2014).

Têm sido relatados inúmeros fatores que têm impacto no prognóstico, sendo que os principais fatores estão associados à classificação TNM, tais como: envolvimento de linfonodos, observação de metástases distantes e grau T3, estando associados a reduzidos tempos de sobrevivência (Burgess & DeRegis, 2019).

O tempo médio de sobrevivência tem demonstrado uma forte correlação com a fase TNM aquando do diagnóstico de CCT, sendo que um aumento do grau TNM está associado a uma maior invasão vascular e, consequentemente, a um pior prognóstico (Knapp & McMillan, 2012; Burgess & DeRegis, 2019).

Em adição aos achados imagiológicos usados para o estadiamento TNM (grau de invasão tecidual e estruturas adjacentes, se existe ou não invasão dos linfonodos e se estão presentes ou ausentes metástases) as características ultrassonográficas tais como o tamanho, a forma e a ecogenicidade da neoplasia são essenciais para estimar o prognóstico (Patrick *et al.*, 2006; Hanazono *et al.*, 2014).

A visualização de metástases, aquando do diagnóstico, também está associada a um pior prognóstico (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Está descrito que nos casos em que é observado envolvimento da parede da bexiga, o tempo médio de sobrevivência era significativamente menor (14,6 meses), estando assim associado a um pior prognóstico, em comparação com os casos em que não havia envolvimento da parede (38,3 meses) (Hanazono *et al.*, 2014).

Em termos de ecogenicidade foi documentado que ao exame ecográfico, a visualização da massa tumoral heterogénica está associada a um tempo médio de sobrevivência muito menor (10,7 meses) do que uma massa homogénea (23,2 meses) (Hanazono *et al.*, 2014).

Um importante fator de prognóstico é a localização tumoral, sendo que nos casos em que se localiza no trígono vesical está associado a um menor tempo médio de sobrevivência e, por conseguinte, a um pior prognóstico (Hanazono *et al.*, 2014; Marvel *et al.*, 2017).

A idade também demonstrou ser um fator de prognóstico importante, sendo que nos cães mais novos verificou-se um estadio neoplásico mais avançado que levou a um menor tempo de sobrevivência, podendo assim concluir-se que o desenvolvimento desta patologia em cães mais novos está associado a um pior prognóstico (Marvel *et al.*, 2017).

Outros estudos demonstraram que a tendência para invasão vascular aumenta proporcionalmente ao grau tumoral, estando assim associado a menores tempos de sobrevivência e, consequentemente, a um pior prognóstico (Marvel *et al.*, 2017).

2 Materiais e Métodos

Neste relatório de estágio são apresentados três casos clínicos de cadelas com neoplasia vesical, que deram entrada no HVSB onde foram diagnosticadas com CCT da bexiga. Foram intervencionadas e acompanhadas nas consultas de controlo, nesse mesmo hospital. As cadelas do primeiro e do segundo caso clínico foram eutanasiadas no decorrer do estágio do autor. Por outro lado, a cadela do terceiro caso clínico permanece em acompanhamento no HVSB até ao momento do término deste relatório.

Os dados aqui reportados foram complementados com o auxílio do programa Boommed®, onde foi possível aceder à ficha médica dos animais. No decorrer do período de estágio foi possível presenciar as cirurgias e as consultas das cadelas, sendo que a recolha dos dados foi realizada através da discussão e troca de informação com os médicos veterinários responsáveis pelos casos clínicos, não interferindo com o normal funcionamento do hospital. Ao longo do tratamento e evolução foram cumpridas todas as normas de ética e bem-estar animal.

Todos os procedimentos e exames complementares de diagnóstico foram realizados com uma finalidade, não tendo sido efetuado nenhum procedimento que não fosse considerado indispensável ao tratamento. Os dados, imagens e exames complementares de diagnóstico foram gentilmente cedidos pelo HVSB.

3 Caso clínico 1: Cistectomia total com transposição dos ureteres para o cólon

3.1 Anamnese

O paciente do caso clínico 1 é uma cadela esterilizada, de raça Jack Russell Terrier, com 11 anos. Tem a desparasitação interna e externa em dia, bem como vacinação core. É uma cadela *indoor* com acesso supervisionado à rua. Não coabita com outros animais. Apresentou-se no HVSB com queixa de incontinência urinária, anúria, estrangúria, disúria, poliúria e polidipsia.

3.2 História clínica

A extensa história clínica pregressa, da cadela, inclui a exérese de um sarcoma na base da cauda, exérese de um mastocitoma na pálpebra superior do olho direito e plastia dessa mesma pálpebra recorrendo a um *flap* de avanço, nodulectomia mamária bilateral, abordagem à catarata do olho esquerdo e inúmeras infeções recorrentes e multirresistentes do trato urinário inferior, responsivas temporariamente ao tratamento.

3.3 Exame de estado geral

A cadela apresentava uma condição corporal 2/5, 7,6 kg e um estado mental alerta, no entanto encontrava-se pouco reativa.

No exame de estado geral foi possível observar mucosas rosadas e húmidas com TRC < 2 segundos, sem sinais de desidratação e normotérmica (38.7°C).

Quanto à auscultação cardíaca, a frequência cardíaca era de 142 batimentos por minuto (bpm), encontrando-se dentro dos parâmetros fisiológicos. Pulso femoral rítmico, regular, concordante e síncrono.

Na auscultação pulmonar apresentava-se eupneica tendo apresentado uma frequência respiratória de 31 respirações por minuto (rpm).

No decorrer do exame físico foi possível observar-se uma doença periodontal grave, desconforto aquando da palpação abdominal e uma úlcera corneal no olho esquerdo.

Durante a consulta foi possível observar um ato de micção no qual se pode confirmar a presença de estrangúria e disúria.

No que se refere aos linfonodos poplíteos, mandibulares e pré-escapulares, encontravam-se simétricos, móveis e bem delimitados.

3.4 Lista de problemas

Pode incluir-se na lista de problemas: anúria, estrangúria, disúria, poliúria, polidipsia, doença periodontal grave e úlcera corneal no olho esquerdo.

3.5 Plano

Perante os sinais clínicos apresentados pela cadela e o exame de estado geral efetuado, considerou-se essencial a realização de análises sanguíneas.

Para investigação da causa subjacente procedeu-se à realização de uma ecografia abdominal, uma cistoscopia, uma TC, uma PAAF dos linfonodos e uma colheita de urina para análise urinária tipo III com urocultura.

3.6 Exames complementares

Foi colhida uma amostra sanguínea para a realização de análises bioquímicas e hemograma (Tabela 3). No hemograma todos os parâmetros se apresentavam dentro dos valores de referência, no entanto as análises bioquímicas revelaram uma azotemia moderada.

Tabela 3 - Análises sanguíneas no dia da admissão hospitalar

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	2,8	[0.40 - 1.40]
BUN (mg/dl)	47	[9.2 - 29.2]
ALKP (U/l)	< 10	[23 - 156]
GLU	115	[75 - 128]
Hematócrito (%)	44	35 - 55

Realizou-se uma ecografia abdominal, na qual foi possível observar múltiplas alterações, tais como: distensão da vesícula biliar, motilidade intestinal aumentada, alterações da arquitetura renal do rim esquerdo (dilatação piélica, alterações na zona medular e presença de estruturas hiperecogénicas na cavidade piélica), dilatação ureteral bilateral (4 mm) em quase toda a sua extensão, no rim direito também se encontraram estruturas hiperecogénicas na cavidade piélica com menor dilatação, obstrução quase total dos ureteres e bexiga com paredes muito espessadas. Por outro lado, aquando da observação do fígado, baço e linfonodos, não foram detetadas alterações dignas de registo.

Foi feita uma colheita de urina recorrendo à algaliação da cadela, que posteriormente foi enviada para análise urinária tipo III com urocultura. Na análise urinária todos os

parâmetros se encontravam dentro dos valores de referência e na urocultura não foi isolado nenhum organismo.

Realizou-se uma cistoscopia para melhor visualização da bexiga, no entanto detetou-se uma massa de grandes dimensões que se estendia desde a porção proximal da uretra até à bexiga, envolvendo o trígono vesical.

Após esta informação clínica, realizou-se uma TC para melhor visualização e localização da massa, na qual foi possível observar uma massa de grandes dimensões que envolvia grande parte da bexiga, incluindo o trígono vesical, e se estendia para a uretra proximal. Também foi possível observar cálculos renais em ambos os rins e uma dilatação da pélvis renal e dos ureteres, com obstrução na sua união com a bexiga. Por outro lado, não se encontraram alterações dignas de registo nos órgãos adjacentes (fígado, baço e linfonodos regionais) nem nos pulmões.

Foi ainda realizada uma PAAF dos linfonodos ilíacos (interno e externo), verificando que estes não apresentavam envolvimento neoplásico.

3.7 Diagnósticos diferenciais

Perante este quadro clínico e os exames efetuados, os principais diagnósticos diferenciais são: neoplasia vesical (adenocarcinoma, carcinoma das células escamosas, CCT, carcinoma indiferenciado, fibroma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, hemangioma, leiomioma, leiomiossarcoma, linfoma, mixoma, rabdomiossarcoma), cistite polipoide ou pólipo fibroepitelial.

3.8 Diagnóstico mais provável

O diagnóstico mais provável neste caso clínico é uma neoplasia vesical, sendo que a mais frequente nos cães é o CCT.

3.9 Procedimento cirúrgico

Procedeu-se ao estadiamento oncológico do paciente. Através da TC foi possível observar um elevado grau de infiltração na bexiga e envolvimento da uretra. Com o auxílio da TC e da ecografia foi possível verificar a não envolvimento dos órgãos adjacentes. Também se observou a ausência de metástases nos pulmões. Através da PAAF verificou-se a não envolvimento dos linfonodos ilíacos, tendo sido possível classificar como T3, N0, M0, segundo a escala TNM.

Foi discutido com os tutores as duas abordagens que poderiam ser efetuadas perante este caso clínico (anastomose ureterocolónica ou ureterostomia cutânea), sendo que estes optaram pela anastomose ureterocolónica.

Após o estadiamento oncológico procedeu-se à sua classificação segundo a escala “American Society of Anesthesiologists” (ASA), na qual foi classificada como ASA III, uma vez que se trata de uma cadela azotémica com 11 anos.

De seguida procedeu-se à anestesia do animal. Como pré-medicação foi utilizado dexmedetomidina (2 µg/kg) intramuscular (IM), metadona (0,3 mg/kg) IM e midazolam (0,3 mg/kg) IM. Para indução anestésica utilizou-se propofol (1 mg/kg) endovenoso (IV), sem demora procedeu-se à intubação da cadela e para manutenção anestésica utilizou-se isoflurano a 2%.

A cadela foi conectada ao ventilador mecânico controlado por pressão e foi monitorizado de forma contínua o eletrocardiograma, capnografia, pulsioximetria e a pressão arterial.

Foi ainda colocada uma taxa de fluidoterapia com lactato de ringer (LR) a 5 ml/kg/h.

Procedeu-se à tricotomia da zona abdominal com um formato retangular com a linha média no seu centro. A antisepsia consistiu em sucessivas lavagens circulares, de dentro para fora, e intercaladas de clorexidina 1% e álcool a 70%.

Deu-se início ao procedimento cirúrgico através de uma incisão, com o auxílio de um bisturi com uma lâmina 22 e uma tesoura de Metzenbaum, na linha média, entre a zona caudal ao umbigo e a zona do púbis.

De seguida, isolou-se a bexiga com o auxílio de uma sutura de fixação. Foi realizada uma cistectomia radical com exérese da porção proximal da uretra (Figura 10).

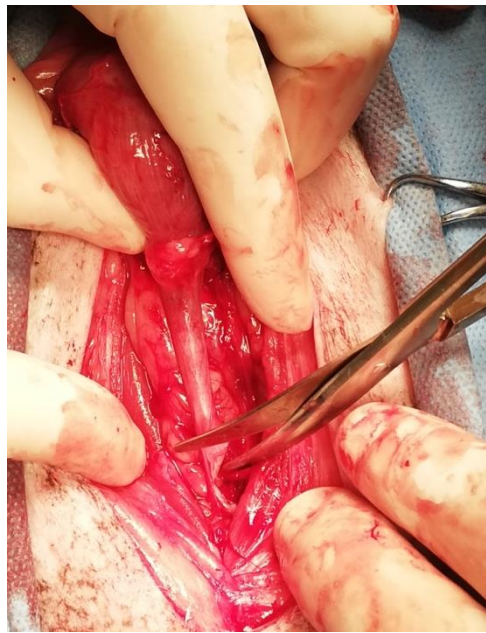


Figura 10 - Cistectomia radical com exérese de porção da uretra. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Após a finalização da cistectomia radical, realizou-se a diérese dos ureteres. Para facilitar a manipulação dos ureteres foram colocadas duas suturas de fixação (uma em cada ureter) (Figura 11).

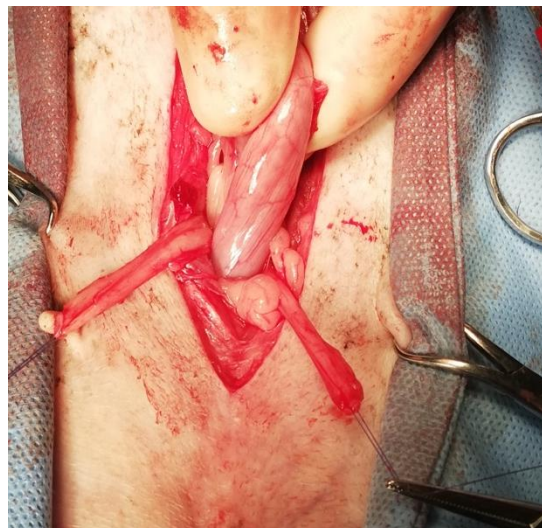


Figura 11 - Após diérese dos ureteres, com suturas de fixação. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

De seguida, isolou-se uma porção de cólon e realizou-se incisão, com aproximadamente 3 centímetros, no bordo anti-mesentérico, com uma tesoura de Metzenbaum. Também foram efetuadas duas incisões em ambas as paredes laterais,

atravessando todas as camadas de modo a perfurar até ao lúmen do cólon. Colocou-se uma algália em cada ureter para facilitar a sua manipulação no decorrer da anastomose no cólon (Figura 12).

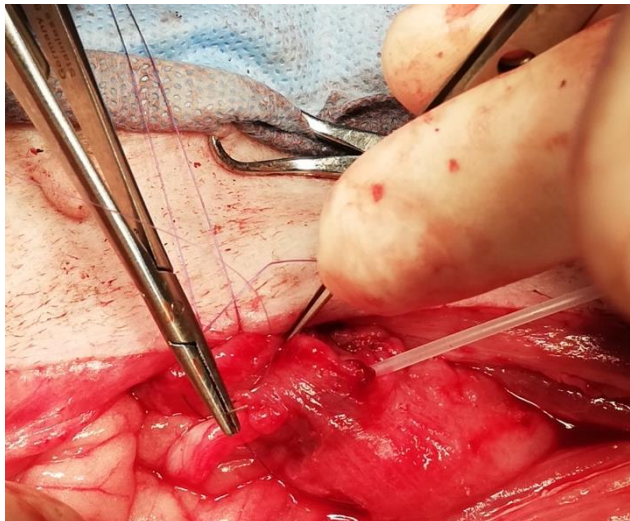


Figura 12 - Anastomose do ureter ao cólon. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Através das incisões previamente efetuadas no cólon foi possível reimplantar e anastomosar os ureteres, recorrendo a pontos simples com fio de sutura monofilamentar absorvível.

Após a anastomose dos ureteres no cólon, verificou-se a sua viabilidade e procedeu-se ao encerramento da incisão no cólon (Figura 13).

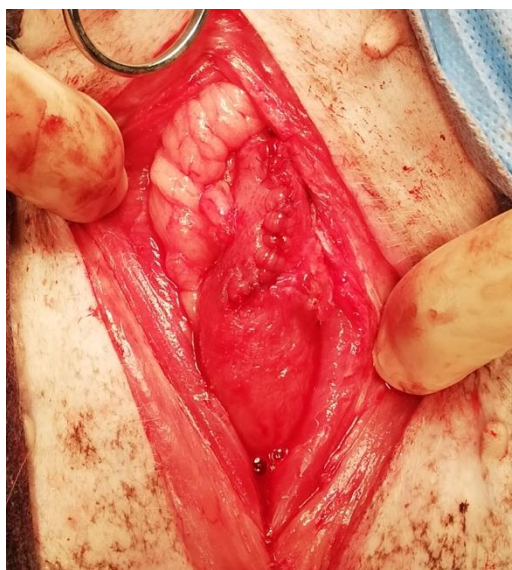


Figura 13 - Encerramento do cólon. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Por fim procedeu-se à lavagem da cavidade abdominal com soro fisiológico aquecido e realizou-se a celiorrafia recorrendo a uma sutura contínua utilizando fio de sutura monofilamentar absorvível para encerramento das camadas musculares e pontos simples com fio de sutura monofilamentar não absorvível para encerramento cutâneo.

Após o procedimento cirúrgico terminar, a massa vesical (Figura 14) foi enviada para análise histopatológica.



Figura 14 - Bexiga com massa vesical. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

3.10 Pós-operatório

O plano terapêutico no período pós-operatório consistiu na administração de ceftriaxona (20 mg/kg) IV BID e enrofloxacina (5 mg/kg) IV BID, durante 15 dias, como antibióticos e meloxicam (0,2 mg/kg) subcutâneo (SC) SID como anti-inflamatório. Foi ainda administrado buprenorfina (0,02 mg/kg) IV BID para reforço da analgesia. A taxa de fluidoterapia foi mantida a 5 mg/kg/h no internamento.

3.11 Evolução

O resultado da análise histopatológica veio a confirmar as suspeitas, pois tratava-se de um CCT da bexiga.

No segundo dia pós-operatório recolheu-se uma amostra sanguínea para repetir as análises bioquímicas e hematócrito (Tabela 4). Através da observação da tabela 4 conseguiu-se identificar azotemia grave.

Tabela 4 - Análises sanguíneas no segundo dia pós-operatório

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	6,3	[0.40 - 1.40]
BUN (mg/dl)	76	[9.2 - 29.2]
Hematócrito (%)	31	35 - 55

Nesse mesmo dia foi efetuada uma ecografia de controlo, na qual foi possível observar alguma dilatação da cavidade piélica, distensão dos ureteres e ausência de líquido livre.

No decorrer do internamento a cadela permaneceu pouco ativa, porém alerta, com as mucosas rosadas, TRC < 2 segundos, normotérmica, sem sinais de desidratação, eupneica e sem sinais de deiscência de sutura. No entanto, apresentava desconforto à palpação abdominal, as fezes eram moles, com constante saída de urina e rejeição de qualquer alimentação.

No sétimo dia pós-operatório voltou a colher-se uma amostra sanguínea para realização de análises bioquímicas e hematócrito. Através da análise da tabela 5, consegue-se concluir que a azotemia grave pós-renal continua presente. Suspendeu a buprenorfina nesse mesmo dia.

Tabela 5 - Análises sanguíneas ao sétimo dia pós-operatório

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	6,4	[0.40 - 1.40]
BUN (mg/dl)	83	[9.2 - 29.2]
Hematócrito (%)	44	35 - 55

Repetiu-se uma ecografia de controlo na qual se observou alguma reação mesentérica e manteve as informações clínicas ecográficas observadas na ecografia de controlo anterior.

A cadela teve alta paliativa com fluidoterapia SC em casa e consulta de reavaliação marcada para cinco dias depois.

Infelizmente, passado dois dias, os tutores regressaram ao HVSB com a cadela para realização de eutanásia devido ao agravamento do seu estado geral, nomeadamente estado convulsivo, anorexia, vômitos, prostração e letargia.

4 Caso clínico 2: Cistectomia parcial

4.1 Anamnese

O paciente do caso clínico 2 é uma cadela fêmea esterilizada, *Scottish Terrier*, com 11 anos. Tem a desparasitação interna e externa, bem como vacinações, todas em dia. É uma cadela indoor, com acesso ao exterior sob supervisão, e coabita com um gato macho europeu comum. A cadela foi diagnosticada com diabetes mellitus, sendo que anteriormente já esteve medicada para controlo da patologia, no entanto desregulou recentemente.

Apresentou-se no HVSB por queixas de hematúria, estrangúria, disúria e hiperglicemia.

4.2 História clínica

A cadela apresenta historial de múltiplos episódios de infeções urinárias, que respondiam ao tratamento, no entanto recidivam com frequência.

Na sua história clínica pregressa também estão reportados dois internamentos devido a episódios de cetoacidose diabética.

4.3 Exame de estado geral

Apresentava uma condição corporal de 5/5 pesando 11,4 kg. Apresentava estado mental alerta e ativa. No exame físico observou-se mucosas rosadas, sem sinais de desidratação, TRC <2 segundos e normotérmica (38,2 °C). Quanto à auscultação pulmonar, apresenta murmúrio vesicular bem audível, sem sinal de ruídos adventícios e uma frequência respiratória de 28rpm.

Na auscultação cardíaca, verificou-se uma ligeira taquicardia, uma vez que se encontrava com 166 bpm.

Na palpação abdominal não se verificou qualquer desconforto nem nenhuma alteração digna de registo.

No que se refere aos linfonodos poplíteos, pré-escapulares e mandibulares, encontravam-se simétricos e móveis.

4.4 Lista de problemas

Na lista de problemas inclui-se hematúria, estrangúria, disúria e hiperglicemia não responsiva ao tratamento.

4.5 Plano

A cadela foi hospitalizada para realização de uma curva de glicémia.

Perante os sinais clínicos apresentados e o exame de estado geral efetuado, considerou-se essencial a realização de análises sanguíneas.

Para investigação da causa subjacente procedeu-se à realização de uma ecografia abdominal, uma radiografia torácica, uma PAAF dos linfonodos e uma colheita de urina para posterior análise urinária tipo III com urocultura.

4.6 Exames complementares

Começou por se colher uma amostra sanguínea para realização de análises bioquímicas e hematócrito (Tabela 6).

Tabela 6 - Análises sanguíneas no dia da consulta

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
TP (g/dl)	6.0	[5.0 – 7.2]
ALP (U/l)	49	[13 - 83]
GLU (mg/dl)	538	[75 - 128]
GPT (U/l)	32	[17 - 78]
CRE (mg/dl)	1.1	[0.4 – 1.40]
BUN (mg/dl)	20	[9.2 – 29.2]
Hematócrito (%)	32	35 - 55

Durante os dias seguintes realizou-se uma curva de glicémia (medições da glicémia de duas em duas horas), de modo a tentar ajustar os níveis de insulina a administrar. Através desta, foi possível chegar à conclusão que a cadela tinha desenvolvido insulinoresistência, visto que manteve os valores de glicémia sempre entre 485 e 597 mg/dl antes e depois das administrações de insulina, mesmo após ajustes na quantidade de insulina administrada.

Foi realizada uma ecografia, na qual foi possível observar uma massa vesical com invasão tecidual, na região do corpo vesical cranial, com cerca de 15 mm de diâmetro. Também se observou algum sedimento no interior da bexiga e um ligeiro aumento da adrenal esquerda (4,1 mm). Aquando da observação do fígado e baço não se verificaram alterações dignas de registo. Foi ainda feita uma PAAF aos linfonodos ilíacos (interno e externo), na qual não se observaram células neoplásicas.

Foi também realizada uma colheita de urina, através da colocação de uma algália, para posterior análise urinária tipo III com urocultura. A urina apresentava-se ligeiramente

hematúrica. No resultado da análise urinária constatou-se a presença de eritrócitos na urina, presença de glicose (glicosúria) e os restantes parâmetros encontravam-se dentro dos valores de referência. Na urocultura não foi isolado nenhum microrganismo.

Realizou-se uma radiografia torácica com três projeções (dorsoventral, laterolateral direita e laterolateral esquerda) para despiste de possíveis metástases pulmonares.

4.7 Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais são: neoplasia vesical (adenocarcinoma, carcinoma das células escamosas, CCT, carcinoma indiferenciado, fibroma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, hemangioma, leiomioma, leiomiossarcoma, linfoma, mixoma, rabdomiossarcoma), pólipio fibroepitelial ou cistite polipoide.

4.8 Diagnóstico mais provável

Perante a sintomatologia relatada e os exames complementares de diagnóstico efetuados, o diagnóstico mais provável é uma neoplasia vesical, sendo que a mais frequente é o CCT.

4.9 Procedimento cirúrgico

Procedeu-se à realização do estadiamento oncológico. Com o auxílio da ecografia foi possível observar uma massa com elevado grau de infiltração tecidual, no entanto esta não se estendia para outros órgãos adjacentes (T2). Através das projeções radiográficas e da observação ultrassonográfica do fígado e baço, pode-se verificar que não existiam metástases (M0). Através do resultado da PAAF dos linfonodos ilíacos, pode-se classificar como N0.

Antes de se proceder à anestesia da cadela, esta foi classificada com ASA II por ser uma cadela com 11 anos.

Como pré-medicação foi utilizado dexmedetomidina (2 µg/kg) IM, metadona (0,3 mg/kg) IM e midazolam (0,3 mg/kg) IM. Para a indução utilizou-se propofol (5 mg/kg) e para a manutenção anestésica foi utilizado isoflurano a 2%. Sem demora procedeu-se à intubação endotraqueal, conexão à torre anestésica e aos aparelhos de monitorização. A monitorização anestésica incluiu o eletrocardiograma, capnógrafia, pulsioximetria e pressão arterial. Também foi colocada uma taxa constante de fluidoterapia a 5ml/kg/h de lactato de ringer.

Procedeu-se à tricotomia e antisepsia da região abdominal, num formato retangular tendo como centro a linha média da parede abdominal. A antisepsia consistiu em sucessivas lavagens intercaladas de clorexidina 1% e álcool a 70%.

Realizou-se celiotomia na linha média, desde o umbigo até à zona do púbis, utilizando um bisturi com uma lâmina 22 e uma tesoura de Metzenbaum. De seguida isolou-se a bexiga e colocou-se uma sutura de fixação no ápex vesical (Figura 15).

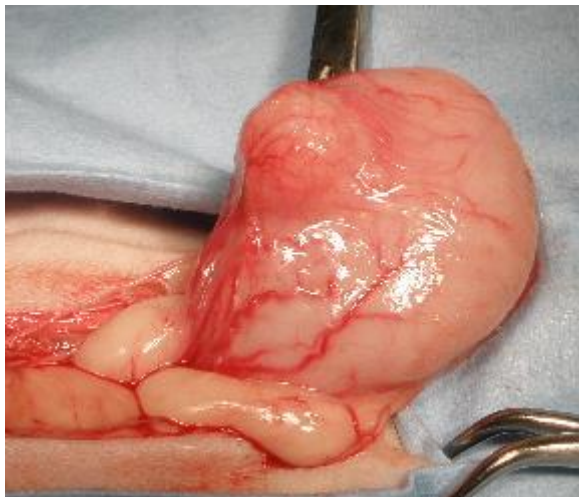


Figura 15 - Bexiga com massa vesical. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Após esse passo deu-se início à cistectomia parcial. Deixando uma margem de 5mm da extremidade da massa, foi realizada uma incisão em seu redor, resultando na exérese total da massa (Figura 16).



Figura 16 - Massa vesical. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Após exérese da massa, procedeu-se ao encerramento da bexiga recorrendo a uma sutura contínua com fio de sutura monofilamentar absorvível. Verificou-se a integridade da

bexiga através da sua instilação com soro fisiológico. Por fim, procedeu-se à celiorrafia recorrendo a uma sutura simples contínua com fio de sutura monofilamentar absorvível, para encerramento das camadas musculares, e pontos simples com nylon para encerramento cutâneo.

Posteriormente enviou-se a massa vesical para análise histopatológica.

4.10 Pós-operatório

No período pós-operatório a cadela permaneceu com fluidoterapia IV numa taxa de 5 ml/kg/h. A analgesia foi reforçada, nos dois primeiros dias pós-cirúrgico, através da administração de buprenorfina (0,02 mg/kg) IV BID. Iniciou-se um ciclo de quinze dias de antibiótico no qual foi administrado enrofloxacin (5 mg/kg) IV BID e ceftriaxona (20 mg/kg) IV BID. Como anti-inflamatório foi usado o meloxicam (0,3 mg/kg) SC SID. Foram também efetuadas medições regulares da glicémia.

4.11 Evolução

No segundo dia pós-cirúrgico, foi realizada uma ecografia de controlo na qual foi possível observar uma pequena quantidade de líquido livre na cavidade abdominal, alguma reatividade peritoneal e as paredes da bexiga apresentavam-se espessadas. Também se constatou que os tecidos em redor da sutura se apresentavam edemaciados, mas sem exsudação.

Uma vez que os valores de glicémia da cadela estavam elevados, decidiu-se repetir uma nova curva de glicémia com acerto da dose de insulina.

Entretanto chegou o resultado da análise histopatológica, que veio a confirmar o diagnóstico mais provável, pois tratava-se de um CCT da bexiga.

No sexto dia pós-cirúrgico, voltou-se a repetir uma ecografia de controlo, sendo que já não era visível líquido livre na cavidade abdominal, no entanto, ainda se verificava espessamento da parede da bexiga no local. Nesse mesmo dia, adicionou-se ao plano terapêutico o piroxicam (0,3 mg/kg) PO a cada 48 horas.

Antes da cadela receber alta médica, ao oitavo dia pós-cirúrgico, voltou a repetir-se uma ecografia de controlo e nesta não se observou líquido livre e a parede da bexiga estava ligeiramente menos espessada. Recolheu-se uma amostra sanguínea para análises bioquímicas e hematócrito (Tabela 7). Através da análise da tabela 7, pode-se observar uma ligeira diminuição do hematócrito e um ligeiro aumento da ureia, no entanto não tem expressão clínica relevante. Como plano terapêutico para casa, foi receitado com piroxicam (0,3 mg/kg) PO a cada 48 horas, até indicação contrária. Foi abordada com os tutores a possibilidade de

associação de piroxicam com um agente quimioterápico, no entanto, os tutores não demonstraram interesse na quimioterapia. Ficou agendada consulta de controlo de quinze em quinze dias, sendo que, pelo menos uma vez por mês, repetiam-se as análises sanguíneas (função renal).

Tabela 7 - Análises sanguíneas no dia da alta

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	0.6	[0.4 – 1.40]
BUN (mg/dl)	30	[9.2 – 29.2]
Hematócrito (%)	30	35 - 55

Na primeira consulta de controlo, cerca de duas semanas após a alta médica, repetiu-se as análises bioquímicas e uma ecografia de controlo. Na tabela 8 pode observar-se o resultado das análises sanguíneas, sem alterações dignas de registo.

Na ecografia foi possível observar algum sedimento na bexiga, porém as paredes já se encontravam menos espessadas.

Tabela 8 - Análises sanguíneas na primeira consulta de controlo

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	0.4	[0.4 – 1.40]
BUN (mg/dl)	24	[9.2 – 29.2]
Hematócrito (%)	30	35 - 55

Na segunda consulta de controlo, cerca de 1 mês após a alta médica, tornou-se a repetir uma ecografia, na qual se observou sedimento na bexiga e uma estrutura hiperecogénica, junto à mucosa vesical, e um ligeiro aumento da espessura da parede. Tornou-se a repetir as análises sanguíneas para verificar a função renal (Tabela 9), sendo possível observar um ligeiro aumento da ureia e uma ligeira diminuição do hematócrito, não sendo, no entanto, estes valores clinicamente relevantes.

Tabela 9 - Análises sanguíneas um mês pós-cirúrgico

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	0.5	[0.4 – 1.40]
BUN (mg/dl)	36	[9.2 – 29.2]
Hematócrito (%)	29	35 - 55

Um mês depois, na terceira consulta de controlo, aquando da ecografia, foi possível observar uma massa com 0,3 mm aderente à mucosa da parede vesical, espessamento na parede cranial da bexiga e uma pequena quantidade de sedimento. O resultado das análises sanguíneas pode ser observado na tabela 10, sendo que é possível observar um ligeiro aumento da ureia e uma ligeira diminuição do hematócrito, no entanto estes valores não têm expressão clínica relevante. Também foi efetuada uma radiografia torácica laterolateral, na qual se puderam observar inúmeras massas radiopacas de pequenas dimensões.

Tabela 10 - Análises sanguíneas dois meses pós-cirúrgico

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	0.9	[0.4 – 1.40]
BUN (mg/dl)	42	[9.2 – 29.2]
Hematócrito (%)	31	35 - 55

Cerca de três meses após o procedimento cirúrgico, a cadela apresentou-se no HVSB para consulta de controlo. Nesta consulta, realizou-se outra colheita sanguínea para realização de análises bioquímicas e hematócrito (Tabela 11), nas quais se observaram as mesmas alterações das análises anteriores.

Tabela 11 - Análises sanguíneas 3 meses pós-cirúrgico

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
CRE (mg/dl)	1	[0.4 – 1.40]
BUN (mg/dl)	40	[9.2 – 29.2]
Hematócrito (%)	30	35 - 55

Também foi realizada uma ecografia de controlo, na qual se verificou um ligeiro aumento do tamanho de ambos os rins com aumento da ecogenicidade, tanto a nível cortical como medular, espessamento da parede cranial da bexiga, aumento da quantidade de sedimento vesical, presença de uma massa aderente à mucosa da parede vesical, adenomegália regional e uma massa hepática hiperecogénica de pequenas dimensões.

A consulta de controlo seguinte ocorreu cinco meses após a abordagem cirúrgica à neoplasia vesical. A cadela desenvolveu um quadro clínico de vômitos, hematúria e diarreia. Decidiu-se suspender o tratamento com piroxicam até a sintomatologia estar resolvida. Introduziu-se um probiótico e metronidazol (15 mg/kg) PO BID. Nessa mesma consulta foi realizada uma ecografia, onde se puderam observar inúmeras massas hiperecogénicas em diversos órgãos abdominais, incluindo uma massa heterogénea, de grandes dimensões, caudal à bexiga (43 mm), uma massa na parede cranial da bexiga (22 mm), uma massa de grandes dimensões aderente ao baço (42 mm) e várias massas aderentes ao fígado (10 – 15 mm).

Ainda se realizou uma radiografia torácica, na qual se pôde observar o aparecimento de novas massas radiopacas pulmonares, sendo que as observadas anteriormente estavam consideravelmente aumentadas.

O quadro de diarreia, hematúria e vômitos resolveu-se em cinco dias e reintroduziu-se no plano terapêutico o piroxicam (0,3 mg/kg) PO a cada 48 horas, até indicação contrária.

Apesar das inúmeras massas observadas, a cadela recebeu alta paliativa.

Cerca de 7 meses após o procedimento cirúrgico, a cadela entrou de urgência no HVSB. Apresentava-se em estupor, dispneica, hipotensa e hipotérmica (37,2 °C). Ao exame físico, as massas abdominais previamente detetadas por ecografia eram detetáveis através da palpação.

Perante este quadro clínico, os tutores optaram pela eutanásia.

5 Caso clínico 3: Cistectomia total com formação de neobexiga ortotópica

5.1 Anamnese

O paciente do caso clínico 3 é uma cadela esterilizada de raça Bulldog Francês, com nove anos. Foi adotada seis meses antes de se ter dirigido ao HVSB, sem história médica pregressa conhecida. Vacinação core e desparasitação interna e externa em dia. É uma cadela *indoor* com acesso controlado à rua, sem outros coabitantes. Apresentou-se no HVSB com queixa de polaquiúria, hematúria, estrangúria, disúria e incontinência urinária. O tutor referiu ainda que a cadela já apresentava estrangúria desde a altura da adoção.

5.2 História Clínica

Os tutores desconhecem a história pregressa e problemas anteriores à adoção. Posteriormente à adoção, dirigiram-se a um centro de atendimento médico-veterinário (CAMV), com queixa de estrangúria, onde foi realizada uma ecografia abdominal. Através da ecografia foi possível observar uma massa polipoide na parede ventral da bexiga. Com esta sintomatologia e com a imagem ecográfica observada, assumiu-se como possível cistite polipoide, tendo sido prescrito um tratamento com amoxicilina e ácido clavulânico com uma dose de 12.5 mg/kg PO BID e firocoxib 5mg/kg PO SID.

Os tutores, após realização da medicação prescrita, notaram uma melhoria na sintomatologia previamente descrita. No entanto, após conclusão da terapêutica médica, ocorreu uma recidiva da sintomatologia, o que os fez retornar ao CAMV. No CAMV, assumiu-se novamente o mesmo diagnóstico, repetindo-se o plano terapêutico previamente realizado. Os tutores voltaram a notar uma melhoria da sintomatologia, no entanto a sintomatologia recidivou novamente quando a medicação terminou.

Os tutores notaram o aparecimento de três novos sinais clínicos que a cadela não apresentava anteriormente, que eram poliúria, hematúria e incontinência urinária. Decidiram então dirigir-se ao HVSB.

5.3 Exame de estado geral

Apresentava condição corporal 3/5 e peso 14,2 kg. A cadela apresentava estado mental alerta, mucosas rosadas e húmidas, tempo de repleção capilar (TRC) inferior a 2 segundos e sem sinais de desidratação ao efetuar a prega de pele. Apresentava uma temperatura retal de 38.9°C, encontrando-se assim normotérmica.

À auscultação cardíaca não foram audíveis sopros nem arritmias e verificou-se uma frequência cardíaca (FR) de 160 batimentos por minuto (bpm), o que significa uma ligeira

taquicardia, podendo ser justificada pelo stresse de se apresentar em consulta. Pulso femoral regular, rítmico, concordante e síncrono.

Quanto à auscultação respiratória, murmúrio vesicular audível em ambos os hemitórax (esquerdo e direito), sem audição de ruídos adventícios e uma frequência respiratória (FR) de 40 respirações por minuto (rpm), ou seja, taquipneico.

Apresentou grande desconforto à palpação abdominal, sendo de notar a prensa abdominal efetuada pelo paciente aquando da palpação, não sendo possível a correta palpação.

Os linfonodos poplíteos, mandibulares e pré-escapulares encontravam-se simétricos, móveis e bem delimitados.

Ainda durante a consulta foi possível observar um episódio de incontinência urinária, em que se confirmou a presença de sangue na urina (hematúria).

5.4 Lista de problemas

Na lista de problemas pode incluir-se incontinência urinária, estrangúria, polaquiúria, disúria, desconforto abdominal, hematúria e história de massa vesical.

5.5 Plano

Considerou-se essencial a realização de análises sanguíneas e para investigação da causa subjacente procedeu-se à realização de uma ecografia abdominal, uma PAAF dos linfonodos, uma radiografia torácica e uma colheita de urina para posterior análise urinária tipo III com urocultura.

5.6 Exames complementares

Foi colhida uma amostra sanguínea para realização de um microhematócrito e análises bioquímicas. Como é possível observar na tabela abaixo (Tabela 12), os valores apresentam-se dentro dos parâmetros normais.

Tabela 12 - Análises bioquímicas

Parâmetro	Valor	Valores de Referência
TP (g/dl)	7.0	[5.0 - 7.2]
ALP (U/l)	59	[13 - 83]
GLU (mg/dl)	120	[75 - 128]
GPT (U/l)	55	[17 - 78]
CRE (mg/dl)	0.80	[0.40 - 1.40]
BUN (mg/dl)	16.5	[9.2 - 29.2]
Hematócrito (%)	50	35 - 55

Foi realizada uma ecografia abdominal, Figura 17, na qual foi possível confirmar a presença de uma massa vesical, anteriormente observada no outro CAMV. Esta massa hiperecogénica de grandes dimensões localizava-se junto da parede vesical na região do trígono vesical e verificou-se invasão das camadas constituintes da bexiga. Restante exame abdominal sem alterações ecográficas dignas de registo.

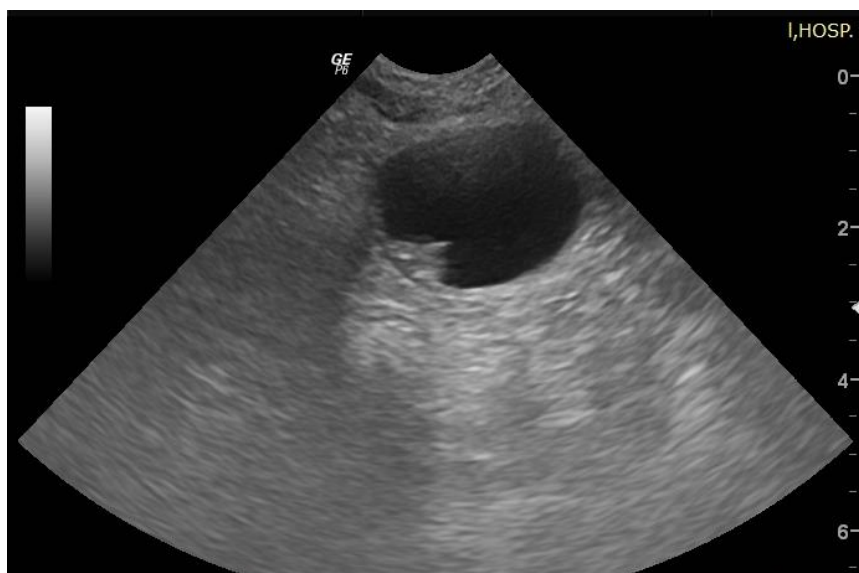


Figura 17 - Massa vesical Hiperecogénica observada na cadela do presente caso clínico, obtida através de ecografia. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Foi realizada uma radiografia torácica com três projeções (ventrodorsal, laterolateral esquerda e laterolateral direita), para despiste de possíveis metástases, caso se tratasse de uma neoplasia. Nas imagens radiográficas não foi possível observar a presença de metástases e não se evidenciaram alterações dignas de registo.

Também foi realizada uma PAAF aos linfonodos ilíacos (interno e externo), na qual não foram observadas células neoplásicas.

Ainda foi colhida urina por esvaziamento mecânico da bexiga, para realização de urocultura. Esta amostra foi posteriormente enviada para laboratório.

5.7 Diagnósticos diferenciais

Consoante os exames realizados e as informações recolhidas, os principais diagnósticos diferenciais são: neoplasia vesical (adenocarcinoma, carcinoma das células escamosas, CCT, carcinoma indiferenciado, fibroma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, hemangioma, leiomioma, leiomiossarcoma, linfoma, mixoma, rabdomiossarcoma), cistite polipoide, pólopo fibroepitelial, cistite crónica e urolitíase vesical.

5.8 Diagnostico mais provável

Associando a sintomatologia apresentada e a presença de uma massa de grandes dimensões com invasão das camadas constituintes da bexiga, assumiu-se que se tratava de uma neoplasia vesical, sendo que a neoplasia vesical mais frequente, com localização típica no trígono vesical e com carácter invasivo, é o CCT.

5.9 Procedimento cirúrgico

Quanto ao estadiamento oncológico, classificou-se como T2, N0, M0, segundo a escala TNM. O grau T2 deveu-se ao elevado grau de invasão da massa na parede da bexiga. Através da ecografia abdominal, verificou-se a integridade dos órgãos adjacentes à bexiga, do fígado e do baço. Com o auxílio da radiografia torácica foi possível observar a ausência de metástases a nível pulmonar. Associando os resultados da ecografia e da radiografia pode-se atribuir o grau M0. O grau N0 foi atribuído uma vez que não se verificou a presença de células neoplásicas na PAAF dos linfonodos.

De seguida, avaliou-se o estado fisiológico da cadela usando a escala “American Society of Anesthesiologists” ASA, tendo sido classificada como ASA II pelo facto de se tratar de uma cadela com 9 anos de raça braquicefálica.

Iniciou-se a pré-medicação com dexmedetomidina (2 µg/kg) intramuscular (IM), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg). Procedeu-se à indução anestésica com propofol (1 mg/kg) e de imediato realizou-se a intubação endotraqueal e manutenção anestésica com isoflurano 2%. Sem demora, conectou-se o paciente ao ventilador mecânico controlado por pressão e colocou-se a taxa de fluidoterapia, com lactato de ringer (LR), para

5 ml/kg/h. Procedeu-se à conexão do paciente aos aparelhos de monitorização, incluindo o eletrocardiograma, capnógrafia, pulsioximetria e pressão arterial.

De seguida realizou-se a tricotomia da região abdominal, com um formato retangular centrado na linha média. Depois da tricotomia procedeu-se à limpeza seguindo o protocolo de antisepsia cirúrgica do HVSB, constituído por lavagens circulares de dentro para fora, sucessivas e intercaladas de clorexidina 1% e álcool a 70%.

O procedimento de laparotomia exploratória iniciou-se através do acesso à cavidade abdominal feito através de uma incisão na linha média, com início na zona caudal ao umbigo e término na zona do púbis, esta foi feita com o auxílio de um bisturi com lâmina 22 e uma tesoura de Metzenbaum. No decorrer da laparotomia exploratória não se encontraram outros órgãos abdominais lesados a não ser a bexiga, por isso procedeu-se ao isolamento da mesma.

Realizou-se uma cistotomia para melhor visualização da massa (Figura 18), que se encontrava tanto a nível do trígono vesical como na parede ventral e dorsal da bexiga.



Figura 18 - Massa vesical. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

De seguida, os tutores foram contactados intraoperatoriamente e informados acerca da situação, pelo que concordaram com a realização de uma cistectomia radical com formação de uma neobexiga ortotópica.

Após o contacto telefónico, procedeu-se à formação de uma derivação urinária, que virá a substituir a bexiga e a sua função reservatória. Optou-se pela formação de uma neobexiga ortotópica (NO). O procedimento de formação da NO teve início com o isolamento de um segmento de cólon descendente (Figura 19) que, com o auxílio de um agrafador

cirúrgico, foi seccionado cranial e caudalmente, procedendo-se assim a uma enterectomia mantendo a irrigação da porção de cólon seccionada.

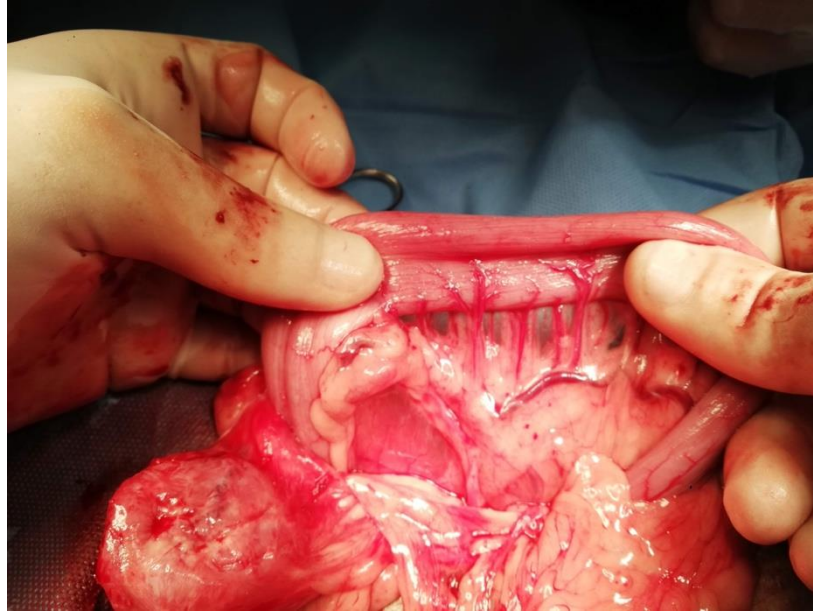


Figura 19 - Segmento de cólon isolado. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Após a realização da enterectomia, realizou-se uma anastomose laterolateral das duas porções de cólon, utilizando o agrafador cirúrgico, nas extremidades antimesentéricas do cólon adjacentes uma à outra (Figura 20). De seguida, realizou-se uma nova anastomose, utilizando o agrafador cirúrgico, na extremidade aberta, de modo a selar as extremidades cortadas e anastomosadas do cólon.



Figura 20 - Anastomose laterolateral com auxílio do agrafador cirúrgico. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Após verificação da integridade das anastomoses efetuadas, envolveu-se a região anastomosada com omento e suturou-se com pontos simples com fio de sutura monofilamentar absorvível.

Uma vez restabelecida a continuidade intestinal, iniciou-se a formação da neobexiga. Realizou-se a diérese da extremidade caudal da porção de intestino enterectomizada, uma vez que esta extremidade se encontrava selada pelos agramos cirúrgicos. Manteve-se a extremidade cranial selada pelos agramos cirúrgicos e procedeu-se a uma lavagem com soro fisiológico da nova bexiga (neobexiga) (Figura 21).

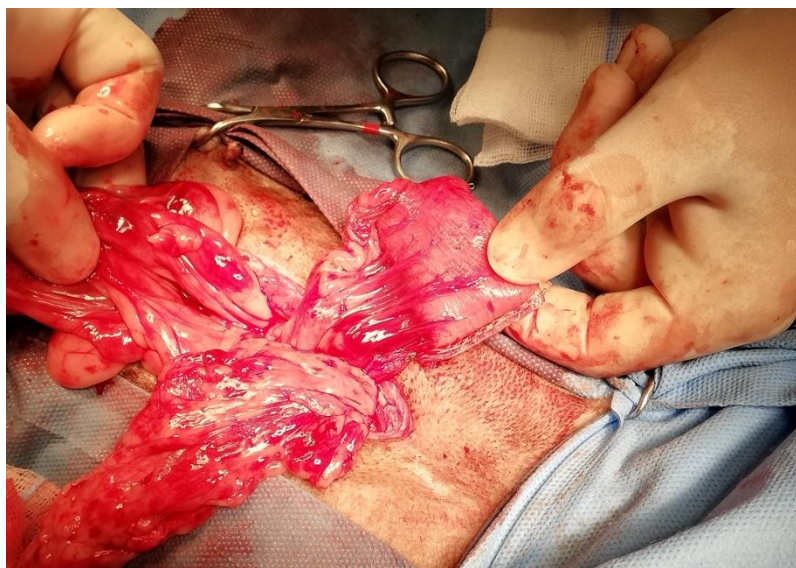


Figura 21 - Formação da neobexiga. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

De seguida realizaram-se duas pequenas incisões paralelas na parede da neobexiga. Os ureteres esquerdo e direito, depois da sua diérese, são anastomosados às incisões esquerda e direita, respetivamente, utilizando fio de sutura monofilamentar absorvível (Figura 22).

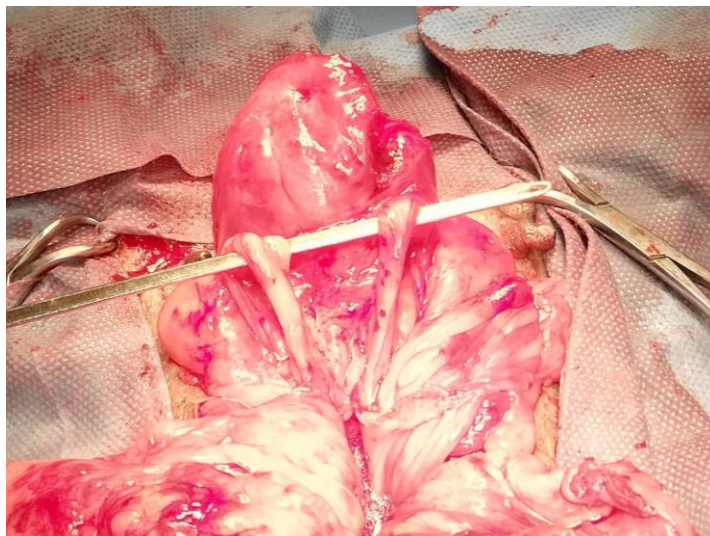


Figura 22 - Transposição dos ureteres. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

De imediato procedeu-se à realização da cistectomia total, na qual com o auxílio de suturas de fixação (para facilitar a manipulação da bexiga) se prolongou a incisão de cistotomia, até visualização completa do trígono vesical. Após a visualização do trígono vesical, procedeu-se à diérese da uretra (que aparentava não ter envolvimento tumoral) e à colocação de uma algália. Sem demora procedeu-se à remoção total da bexiga.

Após a cistectomia radical estar realizada, colheu-se uma amostra da zona afetada pela massa vesical para posterior análise histopatológica (Figura 23).

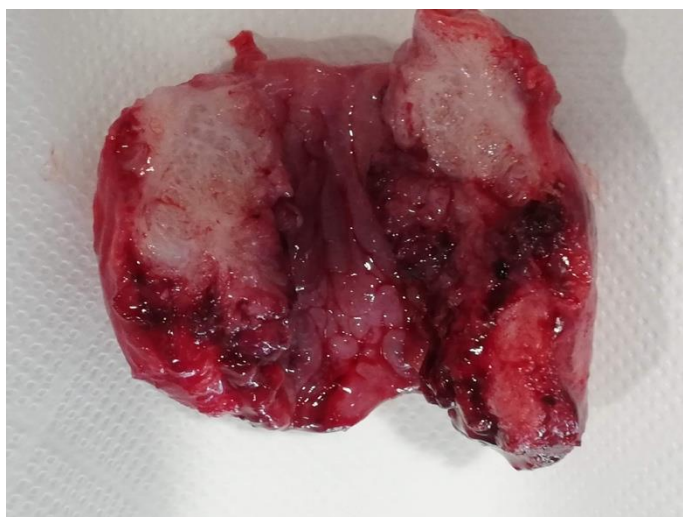
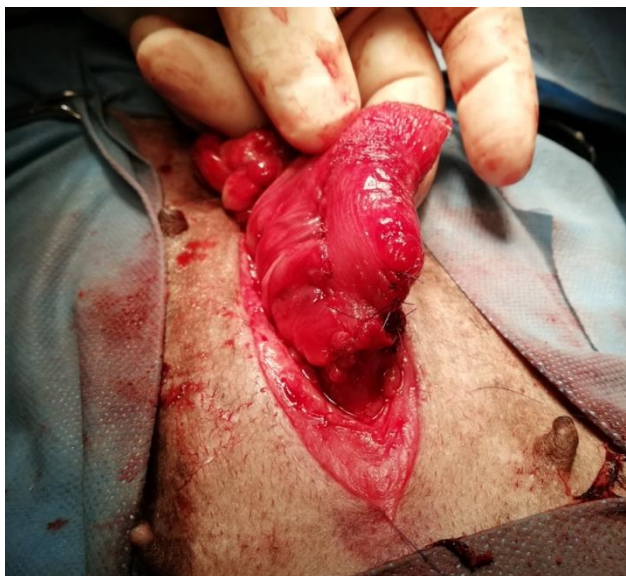


Figura 23 - Bexiga com massa vesical. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Para terminar a formação da neobexiga, efetuou-se a anastomose da porção caudal da neobexiga à uretra, recorrendo a pontos simples com fio de sutura monofilamentar

absorvível (Figura 24). Para avaliar a integridade e a capacidade reservatória da neobexiga formada, esta foi instilada com soro fisiológico.



*Figura 24 - Anastomose da porção caudal da neobexiga à uretra.
Imagem gentilmente cedida pelo HVSB*

Uma vez formada uma neobexiga integra, procedeu-se à lavagem da cavidade abdominal com soro fisiológico aquecido. De seguida efetuou-se o encerramento da cavidade abdominal, no começo com suturas simples contínuas para encerramento das camadas musculares com fio de sutura monofilamentar absorvível, seguido de encerramento da camada cutânea com pontos simples e com fio de sutura monofilamentar não absorvível.

5.10 Pós-operatório

No período pós-operatório foi administrado meloxicam (0,2 mg/kg) SC SID como anti-inflamatório. Como antibioterapia foi administrada ceftriaxona (20 mg/kg) IV BID, enrofloxacina (5mg/kg) IV BID e gentamicina (5mg/kg) IV SID. Ainda foi administrado buprenorfina (0,02mg/kg) IV BID para reforço analgésico. De seguida, a cadela foi internada no internamento do HVSB e colocada a fluidos IV com lactato de ringer (2ml/kg/h)

5.11 Evolução

A cadela permaneceu internada no HVSB durante quinze dias para acompanhamento e monitorização. O plano terapêutico do internamento encontra-se representado na tabela 13.

Tabela 13 - Plano terapêutico durante o internamento

Medicação	Dose	Via	Frequência	Duração
Meloxicam	0,1 mg/kg	SC	SID	2 dias
Ceftriaxona	20 mg/kg	IV / IM	BID	15 dias
Enrofloxacin	5 mg/kg	IV / PO	BID	15 dias
Gentamicina	5 mg/kg	IV / IM	SID	12 dias
Buprenorfina	0,02 mg/kg	IV	BID + SID	2 dias + 2 dias

A taxa de fluidoterapia manteve-se 2 ml/kg/h durante os dois dias seguintes à cirurgia. Nas primeiras 24 horas após a intervenção cirúrgica, a cadela apresentou hematuria, que acabou por estabilizar 48 horas após o procedimento. Foram efetuadas instilações regulares, com pequenas quantidades de soro fisiológico, através da algália. Esta permaneceu aberta de modo a impedir tensão na bexiga.

Ainda no primeiro dia pós-cirúrgico, ficou a saber-se o resultado da histopatologia da massa, que confirmou tratar-se de um CCT da bexiga de elevado grau de malignidade.

No segundo dia pós-cirúrgico, a cadela iniciou um quadro de melena e hematoquécia, tendo sido introduzido no seu plano terapêutico metronidazol (10mg/kg) IV BID durante 14 dias. Nesse mesmo dia, realizou-se uma ecografia de controlo na qual foi possível observar uma pequena reação mesentérica em torno da neobexiga, presença de conteúdo anecoico no interior da neobexiga e uma pequena quantidade de líquido livre. Ainda no segundo dia pós-cirúrgico, a cadela urinou sem estrangúria e controlando o esfíncter uretral, deste modo optou-se por não algaliar novamente.

Após o quadro de melena e hematoquécia ter estabilizado, adicionou-se firocoxib (5mg/kg) ao seu plano terapêutico, sendo este um anti-inflamatório não esteroide da classe dos inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX 2).

No terceiro dia pós-operatório realizaram-se análises bioquímicas e um microhematócrito (46%), sendo que se encontrava tudo dentro dos parâmetros normais. No dia seguinte, realizou-se uma ecografia de controlo em que se tornou a visualizar uma pequena quantidade de líquido livre e uma reação mesentérica menos intensa em torno da neobexiga. No entanto, observou-se distensão do ureter proximal ao rim esquerdo e fluido subcapsular no rim esquerdo.

No quinto e sexto dia pós-operatório, tornou-se a realizar uma ecografia de controlo, visualizou-se uma menor quantidade de líquido livre e uma reação mesentérica decrescente.

A partir do sétimo dia pós cirúrgico, deixou de se observar líquido livre ou reação mesentérica nas ecografias diárias de controlo.

No dia da alta médica, a cadela encontrava-se ativa, alerta, com mucosas rosadas e húmidas, com o TRC inferior a 2 segundos, normotérmica, a urinar normalmente e a sutura encontrava-se com bom aspeto. Fez uma toma única de cefovecina (8mg/kg) SC, o qual voltará a repetir quando retornar para a consulta de controlo em 15 dias. Foi também receitado enrofloxacina (5mg/kg) PO SID e firocoxib (5mg/kg) PO SID como protocolo terapêutico durante 10 dias em casa.

Na primeira consulta de controlo, os tutores referiram que a cadela se encontrava melhor da polaquiúria e da incontinência urinária, no entanto relataram que a cadela apresentava noctúria e saída de muco na urina. Recomendou-se o uso de fraldas durante a noite, devido à noctúria. Nesse mesmo dia foi feita ecografia em que se viram estruturas hiperecogénicas não aderentes, sendo compatíveis com muco produzido pelo cólon. Ainda durante a consulta repetiu-se a administração de cefovecina (8mg/kg) SC, prolongou-se a toma de enrofloxacina (5mg/kg) PO SID por mais 15 dias e a toma de firocoxib (5mg/kg) PO SID até indicação contrária.

Na segunda consulta de controlo, os tutores relataram que a cadela já se encontrava com perdas mínimas de urina durante a noite e demonstraram-se muito satisfeitos com a recomendação das fraldas para a noite. Foi repetida a administração de cefovecina (8mg/kg) SC. Repetiu-se também a ecografia de controlo e verificou-se que a neobexiga continua com a estratificação em camadas, conseguindo identificar-se mucosa, submucosa, muscular e serosa (do cólon).

Na terceira consulta de controlo, os tutores demonstraram enorme satisfação com a evolução da cadela. Esta mantém perdas urinárias mínimas à noite e já é mínima a saída de muco pela urina. Nesta consulta já não se repetiu a toma de cefovecina, mas permaneceu com firocoxib (5mg/kg) PO SID em casa. Foi realizada uma ecografia de controlo e já não se observaram partículas hiperecogénicas em suspensão. Uma vez que se queria evitar a cistocentese, pediu-se aos tutores para recolher uma amostra de urina, o mais assético possível, para posterior análise urinária tipo III com urocultura e teste de sensibilidade aos antibióticos.

Na quarta consulta de controlo, os tutores relataram que a saída de muco na urina já era impercetível. Entretanto chegou o resultado da análise urinária previamente realizadas, na qual, como se pode observar na figura 25, foi detetada a bactéria *Klebsiella pneumoniae* e o respetivo teste de sensibilidade aos antibióticos.

MICROBIOLOGIA**UROCULTURA****EXAME BACTERIOLÓGICO CULTURAL**

Microrganismo isolado

Klebsiella pneumoniae

Contagem de colónias

10⁶

UFC/mL

TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS

Sensível (S):

Imipenem, Amicacina, Neomicina, Nitrofurantoína, Cloranfenicol

Resistente (R):

Ampicilina, Cefalexina, Cefalotina, Cefpodoxima, Cefovecina, Ceftiofur, Gentamicina, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Pradofloxacin, Doxiciclina, Tetraciclina, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Amoxicilina, Cefadroxil

Intermédio (I):

Amoxicilina+Ácido Clavulânico

Figura 25 - Detecção de Klebsiella pneumoniae numa amostra de urina e teste de sensibilidade aos antibióticos. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

No entanto, optou-se por não se iniciar antibioterapia para a bactéria detetada, uma vez que a cadela se apresentava assintomática. Repetiu-se a ecografia de controlo e nesta voltou a observar-se a estratificação em camadas da porção do cólon constituinte da neobexiga. Também foi possível observar que o conteúdo do lúmen se encontrava hipoecóico (líquido), sem presença de estruturas hiperecogénicas em suspensão. Permanece com firocoxib (5mg/kg) PO SID em casa.

A quinta consulta de controlo foi realizada cinco meses após o procedimento cirúrgico. Realizou-se uma radiografia torácica, uma ecografia de controlo, um hemograma completo e análises bioquímicas. Nem na radiografia torácica nem na ecografia foram observadas metástases. As análises bioquímicas foram realizadas para controlo e despiste de possível lesão renal e todos os parâmetros encontravam-se dentro dos valores de referência, com exceção da creatinina que se encontrava ligeiramente aumentada, como é possível constatar pela análise da tabela 14. Na tabela 15, pode observar-se o hemograma realizado nesse mesmo dia.

Tabela 14 - Análises bioquímicas, 5 meses após o procedimento cirúrgico

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TP (g/dl)	6.7	[5.0 - 7.2]
ALP (U/l)	92	[13 - 83]
GLU (mg/dl)	100	[75 - 128]
GPT (U/l)	67	[17 - 78]
CRE (mg/dl)	1.56	[0.40 - 1.40]
BUN (mg/dl)	28.4	[9.2 - 29.2]
BUN/CRE (mg/mg)	18.2	[12.5 - 31.8]

Tabela 15 - Hemograma 5 meses após o procedimento cirúrgico

Parâmetro	Valor	Valor de referência
WBC	12.64	[6.00 - 17.00]
BAS	0.01	[0.00 - 0.12]
NEU	10.70	[3.62 - 12.30]
EOS	0.22	[0.04 - 1.62]
LYM	1.40	[0.83 - 4.91]
MON	0.31	[0.14 - 1.97]
RBC	6.78	[5.10 - 8.50]
HGB	177	[110 - 190]
MCV	72.7	[60.0 - 76.0]
MCH	26.1	[20.0 - 27.0]
MCHC	358	[300 - 380]
RDW-CV	0.126	[0.125 - 0.172]
RDW-SD	35.4	[33.2 - 46.3]
HCT	0.493	[0.330 - 0.560]
PLT	535	[117 - 490]
MPV	7.6	[8.0 - 14.1]
PDW	15.1	[12.0 - 17.5]
PCT	4.04	[0.90 - 5.80]

Nessa mesma consulta, ainda se recolheu uma amostra de urina, o mais assético possível, sem recorrer a cistocentese, que foi enviada para o laboratório para análise urinária tipo III com urocultura.

Entretanto, recebeu-se os resultados da urocultura e da análise urinária, sendo que na urocultura foi identificada a presença de *Escherichia Coli* e respetivo teste de sensibilidade aos antibióticos, como se pode observar na figura 26.

MICROBIOLOGIA

UROCULTURA

EXAME BACTERIOLÓGICO CULTURAL

Microrganismo isolado

Escherichia coli

Contagem de colónias

10⁶

UFC/mL

TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIOTICOS

Sensível (S):

Imipenem, Amicacina, Gentamicina, Neomicina, Marbofloxacina, Pradofloxacina, Nitrofurantoína

Resistente (R):

Ampicilina, Amoxicilina+Ácido Clavulânico, Cefalexina, Cefalotina, Cefpodoxima, Cefovecina, Ceftiofur, Tetraciclina, Cloranfenicol, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Amoxicilina, Cefadroxil

Intermédio (I):

Enrofloxacina, Doxiciclina

Figura 26 - Detecção de *Escherichia Coli* numa amostra de urina e teste de sensibilidade aos antibióticos. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Já na figura 27 é possível observar a análise urinária, apresentando indícios de proteinúria e hipostenúria.

URINAS

URINA TIPO II (Espectrofot. de reflectância/Microscopia)

CARACTERES GERAIS

Cor	Amarelo claro
Aspecto	Ligeiramente Turvo
Cheiro	Activo
Sedimento	Com sedimento macroscópico

Bioquímica Urinária

Glucose	Negativo	Negativo
Bilirrubina	Negativa	Negativo
Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
Densidade	1010	1.012-1.050
pH	7,0	5,0-7,0
Proteínas	Indícios	Negativo
Urobilinogénio	Negativo	0,2-1
Nitritos	Negativo	Negativo

EXAME MICROSCÓPICO DO SEDIMENTO

Leucocitos	>100	0-5/campo
Eritrócitos	6-20	0-5/campo
Cel. Epiteliais	Raras	Raras
Cilindros	Ausentes	Ausentes
Cristais	Ausentes	Ausentes
Muco	Positivo	Ausente
Bactérias	Moderadas	Ausentes

OBSERVAÇÕES:

Células epiteliais transicionais

Figura 27 - Análise urinária tipo II 5 meses após o procedimento cirúrgico. Imagem gentilmente cedida pelo HVSB

Tendo em conta os sinais de uma possível lesão renal, incluindo a creatinina aumentada, hipostenúria e proteinúria, optou-se pela redução do firocoxib (5mg/kg) PO SID, tornando a toma de firocoxib em dias alternados.

Até ao momento da realização deste relatório, a cadela continua a ser acompanhada no HVSB.

6 Discussão

As cadelas dos casos clínicos 1 (Jack Russell Terrier) e 3 (Bulldog Francês) não pertencem às raças descritas com predisposição para o desenvolvimento de CCT vesical, no entanto, pelo facto de serem fêmeas, esterilizadas, com 11 e 9 anos, respetivamente, coloca-as na população de risco de desenvolver esta patologia (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Por outro lado, a cadela do caso clínico 2 é uma Scottish Terrier, tendo esta raça maior predisposição para o desenvolvimento de CCT o que, somado ao facto de ser uma fêmea, esterilizada, com uma condição corporal acima do desejado e com 11 anos, coloca-a num grupo de risco acrescido de desenvolver CCT (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

A sintomatologia apresentada pela cadela do caso clínico 1 inclui incontinência urinária, estrangúria e disúria. A cadela do caso clínico 2 apresentava hematória, estrangúria e disúria. Já a cadela do caso clínico 3 apresentava estrangúria, disúria, hematória, incontinência urinária e polaquiúria. Todos os sinais clínicos referidos nos três casos coincidem com a sintomatologia descrita em casos de CCT vesical (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Está descrito que os cães com CCT têm uma maior predisposição para desenvolver infeções urinárias, com a particularidade de que estas respondem ao tratamento, mas quando este é suspenso voltam a recidivar (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019). Está relatado que o uso de antibioterapia em casos de CCT pode resultar numa redução ou resolução temporária dos sinais clínicos (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019). Verificou-se que na história clínica pregressa das três cadelas do presente relatório, estavam descritas inúmeras ocorrências de infeções urinárias, que respondiam ao tratamento, mas acabavam por recidivar. A acrescentar à história clínica pregressa de infeções urinárias, na cadela do caso clínico 3 já havia sido identificada uma massa vesical noutra CAMV.

Perante a sintomatologia e a história clínica pregressa, optou-se, nos três casos clínicos, pela realização de uma ecografia. A ecografia está reportada como a ferramenta de diagnóstico mais eficiente e eficaz em casos de CCT vesical (Naughton *et al.*, 2012; Burgess & DeRegis, 2019). No caso clínico 1 foi possível observar uma obstrução dos ureteres na sua entrada na bexiga e as paredes da bexiga apresentavam-se de tal modo espessadas que dificultaram a visualização do seu interior. Através da ecografia, no caso clínico 2, foi possível observar uma massa de 15 mm na região do corpo vesical cranial, que se encontrava tanto a nível do lúmen vesical como a nível do meio exterior da bexiga, demonstrando elevado grau de invasão tecidual. Já no caso clínico 3 foi possível confirmar a presença da massa vesical

(previamente observada no outro CAMV), situada na região do trígono vesical e com elevado grau de invasão dos tecidos.

Optou-se pela realização de uma radiografia torácica uma vez que se poderia tratar de um CCT, aumentando a probabilidade de se encontrar metástases na altura do diagnóstico (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Foram realizadas radiografias torácicas (dorsoventral, laterolateral esquerda e laterolateral direita) nas cadelas dos casos clínicos 2 e 3, nestas não se encontraram nenhuma alteração digna de registo (nem metástases).

Na cadela do caso clínico 1, devido à impossibilidade de visualização do interior da bexiga por ecografia, recorreu-se a uma cistoscopia. Esta técnica é considerada um importante método de diagnóstico minimamente invasivo, de CCT, uma vez que é possível observar e recolher amostras da massa (Knapp & McMillan, 2012; Naughton *et al.*, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018; Burgess & DeRegis, 2019). No entanto, ao atingir a porção proximal da uretra verificou-se a presença de uma massa de grandes dimensões que se estendia para a bexiga. Devido às grandes dimensões desta massa não foi possível progredir com a ótica para observar a extensão total da mesma, tendo sido também impossível realizar uma biopsia de forma minimamente invasiva, devido à estenose do meato. Decidiu-se avançar para TC. Nesta, foi possível verificar com precisão a extensão total da massa, a sua envolvimento nas estruturas adjacentes e também permitiu efetuar medições tumorais. Segundo estudos, a TC, relativamente a medições tumorais, apresenta valores mais consistentes e fiáveis comparando com a ecografia (Leffler *et al.*, 2018). A massa observada na TC, além de apresentar elevado grau de invasão tecidual, localizava-se maioritariamente na zona do trígono vesical e estendia-se para a uretra. Estas características são frequentemente documentadas nos CCT da bexiga (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018). A imagem obtida pela TC foi também utilizada para despiste de metástases, uma vez que em casos de CCT são frequentemente encontradas metástases aquando do seu diagnóstico (Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Não foi evidenciada a presença de metástases à distância ou regionais.

Também foram realizadas análises sanguíneas nas três cadelas do presente relatório. No caso clínico 1 verificou-se a presença de azotemia (pós-renal). Os parâmetros das análises das cadelas dos casos clínicos 2 e 3 encontravam-se sem alterações dignas de registo, com exceção da presença de hiperglicemia na cadela do caso clínico 2, justificada pela diabetes mellitus desregulada.

Decidiu-se efetuar, nos três casos clínicos, uma análise urinária tipo III com urocultura para descartar possível infeção urinária concomitante, uma vez que os cães com CCT têm

maior predisposição para o desenvolvimento de infeções urinárias (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). A colheita de urina deve ser realizada com recurso à algaliação, esvaziamento mecânico da bexiga ou micção espontânea, uma vez que está desaconselhada a cistocentese em casos de suspeita de CCT (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). No caso clínico 1 (recolhida por algaliação) e 3 (recolhida por esvaziamento mecânico) todos os parâmetros avaliados na análise urinária encontravam-se dentro dos valores de referência. Quanto ao caso clínico 2 (recolhida por algaliação), na análise urinária, a deteção de eritrócitos é justificada pela hematúria e a glicosúria é justificada pelo facto de se encontrar com a diabetes mellitus descontrolada. Nos restantes parâmetros não existiram alterações dignas de registo. Nas uroculturas dos três casos clínicos não se detetou nenhum microrganismo, podendo assim descartar infeção urinária concomitante.

Foi ainda realizada PAAF dos linfonodos ilíacos (interno e externo) nas três cadelas do presente relatório. Através destas foi possível concluir que ainda não se verificava invasão neoplásica dos linfonodos, em nenhum dos casos clínicos.

Associando os achados nos exames complementares de diagnóstico, a história de infeções urinárias recorrentes e os sinais clínicos, elencou-se uma lista de diagnósticos diferenciais, na qual o CCT da bexiga ocupava o primeiro lugar (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). No entanto, a única maneira de obter um diagnóstico definitivo desta patologia é através de análise histopatológica do tecido lesado (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015).

Procedeu-se ao estadiamento oncológico. No caso clínico 2 e 3, utilizando a escala TNM da OMS, foi possível classificar e estadiar a neoplasia em T2, N0, M0 (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). T2 uma vez que se trata de um tumor com elevado grau de invasão tecidual. N0 deve-se ao facto de, aquando da PAAF dos linfonodos ilíacos, não se ter observado qualquer envolvimento dos mesmos. M0 justifica-se pelo facto de não terem sido observadas metástases aquando das projeções radiográficas. Por outro lado, no caso clínico 1, utilizando a mesma escala (TNM), foi possível classificar a neoplasia como T3, N0, M0 (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Não apresentava invasão dos linfonodos (confirmado através de PAAF), nem metástases à distância (confirmado através de TC), no entanto, apresentava invasão vesical que se estendia para a uretra, com invasão da uretra proximal (T3).

No caso clínico 1, uma vez que a cadela apresentava azotemia pós-renal e uma das potenciais causas da obstrução dos ureteres poderia dever-se às dimensões da massa, optou-se por avançar para cirurgia. A obstrução dos ureteres está descrita como uma complicação em casos mais avançados de CCT da bexiga (Marvel *et al.*, 2017).

Neste caso clínico poderia ter sido efetuada uma ureterostomia cutânea, no entanto os tutores não demonstraram interesse nessa abordagem uma vez que requeria um estoma e maiores cuidados higiénicos.

Apesar das possíveis complicações metabólicas, associadas à anastomose ureterocolónica, os tutores optaram por esse procedimento cirúrgico. Está descrito que a médio-longo prazo as complicações associadas a uma anastomose ureterocolónica incluem: hiperamonemia grave, alcalose metabólica, diarreia, vômitos e complicações neurológicas (Stone, *et al.*, 1988; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Hupples *et al.*, 2017).

Devido à localização da massa, às suas dimensões e ao envolvimento uretral, realizou-se uma cistectomia radical, com exérese da porção afetada da uretra. Após a cistectomia radical, procedeu-se à reimplantação dos ureteres numa porção do cólon (anastomose ureterocolónica).

Enviou-se uma amostra da massa para análise histopatológica, para se obter um diagnóstico definitivo (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015). O resultado da análise histopatológica veio a confirmar que se tratava de um CCT da bexiga.

No período pós-cirúrgico, a cadela encontrou-se estável em termos de estado geral, defecou fezes menos consistentes, justificado pelo facto de terem sido realizadas anastomoses dos ureteres ao cólon, fazendo com que a urina e as fezes estivessem a ser excretadas pelo reto. Não obstante, os valores de creatinina e ureia continuavam elevados (azotemia) e a cadela recusava alimentação.

Uma semana após a realização do procedimento cirúrgico, a cadela teve alta paliativa e, numa tentativa de reduzir os valores de creatinina e ureia, iniciou-se soro SC e alimentação forçada com dieta rica em proteína (20%) e fibra.

Infelizmente, dois dias depois, os tutores regressaram ao HVSB para realizar a eutanásia da cadela devido ao aparecimento de um quadro clínico de anorexia, vômitos, prostração e letargia. Este quadro clínico pode ter ocorrido devido à elevada concentração de ureia e creatinina (azotemia) séricos.

Apesar de não existirem casos descritos que sejam semelhantes ao caso clínico acima apresentado, os casos clínicos relatados por Stone *et al.*, (1988), de anastomose ureterocolónica em dez cães com CCT da bexiga, demonstraram que a técnica pode ser utilizada como derivação urinária. Um dos cães do estudo faleceu por causas indeterminadas, aos sete dias após o procedimento cirúrgico, mas pensa-se que terá sido resultado de um desequilíbrio eletrolítico ou de um desequilíbrio ácido-base. Apesar de cinco dos dez cães nesse estudo terem sido eutanasiados devido à sintomatologia nervosa ou gastrointestinal desenvolvida pós-operatoriamente, os cães demonstraram uma qualidade de vida aceitável e

apresentaram uma esperança de vida variável entre um mês e meio e cinco meses e meio (Stone *et al.*, 1988).

Os casos descritos por Stone *et al.*, (1988) não foram avaliados quando à escala TNM e, por conseguinte, não se consegue fazer uma comparação de resultados.

A cadela do presente caso clínico aparentava encontrar-se num estadio avançado da neoplasia, uma vez que já havia invasão da bexiga e uretra e apresentava análises bioquímicas compatíveis com uma lesão renal (azotemia grave). Posto isto, não se justificava a utilização de quimioterapia ou quimioterapia metronómica, devido à toxicidade que advém da sua utilização e ao estadio avançado da patologia (Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015).

No caso clínico 2, uma vez que se tratava de uma massa vesical bem delimitada, sem envolvimento do trígono vesical e que poderia ser removida com margens, optou-se pela realização de uma cistectomia parcial para excisão da massa. Após exérese da massa, esta foi enviada para análise histopatológica. O resultado da análise histopatológica veio confirmar que se tratava de um CCT da bexiga e que a exérese tumoral foi corretamente efetuada (com margens).

No decorrer do internamento pós-cirúrgico, foram efetuadas ecografias de controlo diárias, nas quais, como expectável, se observou alguma reação peritoneal, presença de uma pequena quantidade de líquido livre, sendo que as paredes da bexiga encontravam-se muito espessadas. Porém, estes achados ecográficos foram-se resolvendo com o passar do tempo.

Aquando da sua alta paliativa, foi adicionado ao seu plano terapêutico piroxicam (0,3 mg/kg) PO a cada 48 horas. O seu uso está descrito como uma das principais terapias médicas aplicadas em cães com CCT vesical (Greene *et al.*, 2007; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Esta terapia médica está reportada como terapia adjuvante (associada a cirurgia ou quimioterapia) e como terapia de um único agente, tendo demonstrado bons resultados no prolongamento do tempo de sobrevivência em cães com CCT (McMillan *et al.*, 2011; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2020).

Ficou agendada uma consulta de reavaliação de 15 em 15 dias, para se efetuar o controlo da função renal e ecografias de controlo, pois está descrito que o uso prolongado de piroxicam pode levar ao síndrome da erosão-ulceração gástrica (Greene *et al.*, 2007; Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Foi abordada a possibilidade de adicionar um agente quimioterápico ao piroxicam, porém os tutores quiseram realizar terapia exclusivamente com piroxicam, uma vez que não queriam submeter a cadela a quimioterapia. Está descrito que a associação de um AINE (inibidor de ciclooxigenase) com um agente quimioterápico, nomeadamente mitoxantrona, pode

prolongar o tempo sobrevivência dos pacientes, comparando com uma terapia de um só agente (McMillan *et al.*, 2011; Knapp *et al.*, 2014; Griffin *et al.*, 2018).

Cerca de um mês após o procedimento cirúrgico, observou-se uma estrutura hiperecogénica junto à mucosa vesical. O aparecimento desta estrutura pode-se justificar como sendo uma recidiva tumoral devido à transformação maligna difusa do urotélio vesical (efeito campo), transformação esta que é frequentemente relatada em casos de CCT vesical (Mutsaers *et al.*, 2003; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018).

Foi também possível observar a presença de algumas massas radiopacas nos pulmões, aquando da realização da radiografia de controlo. Estas estruturas são compatíveis com metástases pulmonares, uma vez que além deste carcinoma ter elevada probabilidade de metastizar para outros órgãos, o órgão com maior incidência de metástases é o pulmão (Knapp, *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp, *et al.*, 2014; Griffin *et al.*, 2018; Knapp, *et al.*, 2020).

Com o avançar do tempo, as estruturas radiopacas anteriormente identificadas foram aumentando de dimensão e foram identificadas novas massas em locais distintos, incluindo no fígado, baço e linfonodos regionais. Estes locais estão descritos como os locais mais frequentes, depois dos pulmões, para o aparecimento de metástases, em casos de CCT vesical (Knapp, *et al.*, 2000; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp, *et al.*, 2014; Griffin *et al.*, 2018).

Cerca de 215 dias (sete meses) após o diagnóstico de CCT vesical, a cadela foi eutanasiada devido a um quadro de estupor, dispneia, hipotensão e hipotermia.

Segundo um estudo de Marvel *et al.*, (2017), realizado numa amostra com 37 cães com CCT vesical diagnosticado, o tempo médio de sobrevivência ao realizar apenas cistectomia parcial como tratamento da neoplasia foi de 235 dias. Por outro lado, Knapp, *et al.*, (2000), relata um tempo médio de sobrevivência de 106 dias em cães submetidos exclusivamente a cistectomia parcial.

Segundo um estudo realizado por Marvel *et al.*, (2017), o tempo médio de sobrevivência ao associar uma terapia adjuvante à realização de cistectomia parcial foi de 348 dias. No entanto, em 76% destes casos, a administração da terapia adjuvante com piroxicam foi complementada com quimioterapia.

Num estudo de Knapp, *et al.*, (2000) foi relatado um tempo médio de sobrevivência de 180 dias, em cães em que é administrado piroxicam (0,3 mg/kg), a cada 48 horas, como monoterapia.

Neste caso clínico, relatou-se um tempo de sobrevivência de 215 dias após abordagem cirúrgica, sendo que foi efetuada uma cistectomia parcial, com exérese da neoplasia com margens e foi associado como terapia adjuvante o piroxicam (0,3 mg/kg), a cada 48 horas. No entanto, não é possível comparar os resultados deste caso clínico com o

estudo de Marvel *et al.*, (2017), uma vez que, no referido estudo, além de ter associado a cistectomia parcial com a administração de piroxicam, também foi adicionada quimioterapia em 76% dos casos.

Knapp, *et al.*, (2000), relatam um tempo médio de sobrevivência de 272 dias numa amostra de 25 cães que fizeram cistectomia radical e associaram quimioterapia e/ou piroxicam. No entanto, não é possível comparar com o presente caso clínico, uma vez que não é especificada a percentagem dos animais que recebeu quimioterapia e a que recebeu piroxicam.

Não obstante, é possível afirmar que o tratamento realizado no presente caso clínico (cistectomia parcial com piroxicam) demonstrou um maior tempo de sobrevivência do que quando se realiza só cistectomia radical ou só tratamento com piroxicam (Knapp, *et al.*, 2000).

No caso clínico 3, optou-se pela realização de uma laparotomia exploratória com cistectomia para excisão tumoral e colheita de amostras para análise histopatológica (Knapp *et al.*, 2000; Higuchi *et al.*, 2013; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018). Os objetivos pretendidos nesta intervenção cirúrgica incluem a aquisição de amostras para análise histopatológica, excisão tumoral e restaurar o fluxo urinário. Estes coincidem com as potenciais indicações para a realização de intervenções cirúrgicas em cães com CCT (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

No decorrer da laparotomia exploratória não se encontraram outros órgãos abdominais lesados a não ser a bexiga. Após visualização da massa tumoral, verificou-se que esta apresentava elevado grau de infiltração tecidual, um aspeto papilar, grandes dimensões e encontrava-se tanto a nível do trígono vesical como também na parede ventral e dorsal da bexiga. Depois de se verificar que não existia envolvimento uretral, uma vez que é frequentemente observado o envolvimento uretral em CCT da bexiga (Knapp & McMillan, 2012; Knapp *et al.*, 2014; Fulkerson & Knapp, 2015; Marvel *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2018), optou-se pela exérese cirúrgica, dado que se considerou a melhor abordagem para este caso clínico. Num estudo de Knapp *et al.*, (2000) em 102 cães com CCT da bexiga, a maioria envolvia o trígono vesical, mas também envolvia a uretra em 56% dos cães e a próstata em 29% dos cães machos. Devido à localização da massa e ao não envolvimento da uretra, realizou-se uma cistectomia total com formação de uma neobexiga a partir de uma porção de intestino, mais concretamente de cólon.

Na medicina humana esta técnica cirúrgica é considerada a técnica de eleição para casos de CCT vesical (Mandhani, *et al.* 2010; Qu & Lawrentschuk, 2019).

A possibilidade de realização deste procedimento cirúrgico, apesar de descrito na medicina veterinária, é raramente utilizado, essencialmente devido aos elevados custos e à morbilidade a ele associados (Fulkerson & Knapp, 2015; Griffin *et al.*, 2018).

Deste modo, a aplicação desta técnica neste caso clínico, considera-se uma opção de carácter inovador em cães.

Optou-se pela realização de cistectomia total em prol da cistectomia parcial porque foi relatado num estudo com 102 cães com CCT submetidos a cistectomia parcial que apenas 2 apresentaram recessão tumoral completa (Griffin *et al.*, 2018). Foram relatados tempos médios de sobrevivência de 106 a 125 dias em dois estudos com cães que realizaram cistectomia parcial (Griffin *et al.*, 2018).

Foi ainda colocada uma algália, para auxílio na formação e evitar criar tensão na neobexiga.

No final da cirurgia, procedeu-se ao envio da bexiga para análise histopatológica, de modo a obter-se o diagnóstico definitivo e verificar se a excisão da massa foi completa (Knapp & McMillan, 2012; Fulkerson & Knapp, 2015).

O plano terapêutico pós-operatório consistiu na administração de meloxicam (0,1 mg/kg) SC SID, ceftriaxona (20 mg/kg) IV BID, enrofloxacina (5 mg/kg) IV BID e gentamicina (5 mg/kg) IV SID. Ainda se associou buprenorfina (0,02 mg/kg) IV BID para manutenção e reforço da analgesia, uma vez que se trata de uma cirurgia dolorosa e invasiva. Depois de se resolver um quadro de melena e hematoquézia, adicionou-se firocoxib (5mg/kg) PO SID, encontrando-se descrito o seu uso em animais com CCT e é considerado um tratamento de base nestes casos (Knapp *et al.*, 2014). Um estudo de Knapp *et al.*, (2013) citado por Knapp *et al.*, (2014), Fulkerson & Knapp, (2015), Griffin *et al.*, (2018) demonstra o potencial efeito do firocoxib como terapia de um só agente em cães com CCT e relata indução parcial da remissão tumoral em 20% dos casos e estabilização tumoral em 30% com CCT da bexiga. Considerou-se, portanto, uma boa terapia adjuvante à cirurgia efetuada neste caso clínico.

Foram efetuadas ecografias de controlo diárias, durante o período de internamento que durou cerca de quinze dias. Todas as ecografias foram realizadas pelo mesmo clínico de modo a aumentar a precisão da monitorização e para reduzir as possíveis variações entre operadores (Leffler *et al.*, 2018). Nas primeiras ecografias de controlo observou-se uma reação mesentérica em torno da neobexiga, a presença de estruturas hiperecogénicas no interior da neobexiga, compatíveis com o muco produzido pelo cólon, uma pequena quantidade de líquido livre, distensão do ureter proximal ao rim esquerdo e fluido subcapsular no rim esquerdo. Esta sintomatologia acabou por se resolver ao longo da sua estadia no internamento. Foram ainda efetuadas análises sanguíneas para controlo da função renal e nestas encontravam-se todos os parâmetros dentro do normal.

O resultado da análise histopatológica da massa vesical permitiu confirmar que se tratava de um CCT da bexiga com alto grau de malignidade. Através do resultado da análise histopatológica também foi possível confirmar que a excisão tumoral foi completa.

As consultas de controlo consistiram na avaliação da função renal através de análises sanguíneas, realização de ecografias de controlo, radiografias de controlo, ajuste da medicação e realização de análises urinárias. As análises sanguíneas encontravam-se com os parâmetros normais antes da sua alta médica, no entanto, aquando da terceira consulta de controlo, já se encontrava com os valores da creatinina aumentados. Nas ecografias de controlo foi possível observar estruturas hiperecogénicas nas primeiras consultas de controlo, justificáveis pela presença de muco (produzido pelo cólon) e ainda se observou a estratificação da neobexiga em camadas, uma vez que foi formada por uma porção de cólon (Konig, Sautet & Liebich, 2014). A saída de muco na urina foi-se tornando cada vez menor até se tornar impercetível aos olhos dos tutores.

Foram realizadas duas análises urinárias tipo III, sendo que na primeira foi detetada *Klebsiella pneumoniae*, mas optou-se por não se realizar medicação uma vez que a cadela se apresentava assintomática e tinha acabado de fazer um ciclo completo de antibioterapia. Na segunda análise urinária constatou-se hipostenúria e proteinúria, que somando à creatinina aumentada, são indícios de alterações a nível renal, optando-se pela redução do firocoxib para metade da dose (em vez de SID passar a cada 48 horas). Na urocultura detetou-se a presença de *Escherichia Coli*, mas tratando-se de um microorganismo constituinte da microbiota intestinal e sendo que a neobexiga foi formada a partir de uma porção de cólon, decidiu-se não realizar antibioterapia.

Até à altura de término do estágio e deste relatório, a cadela continuava em acompanhamento no HVSB, apresentando uma boa qualidade de vida, o que reforça o sucesso da escolha e aplicação da cistectomia radical com formação de NO.

Neste caso clínico existiam outras opções de tratamento médico que poderiam ter sido aplicadas. Os inibidores COX demonstraram elevada ação antitumoral em cães com CCT, tendo sido esta ação potenciada, quando associado um agente quimioterápico (Arnold *et al.*, 2011; Knapp *et al.*, 2014). A quimioterapia metronómica também poderia ter sido aplicada neste caso clínico, uma vez que está descrito que a sua utilização pode resultar na estabilização neoplásica (67%) ou remissão tumoral parcial (3%) e está associada a níveis de toxicidade mínimos (Knapp *et al.*, 2014).

7 Conclusão

O CCT em cães representa claramente um enorme desafio tanto a nível de deteção precoce como a nível de tratamento. Felizmente têm sido realizados progressos substanciais no manejo do tumor vesical em cães.

Está recomendada a instauração de métodos profiláticos para cães incluindo limitar a exposição a compostos químicos para relvados, limitar a exposição a produtos usados no controlo de pulgas de velha geração e adicionar vegetais, pelo menos três vezes por semana, especialmente em cães com predisposição racial para CCT.

Existem inúmeros tratamentos diferentes que têm demonstrado capacidade de remissão total, remissão parcial ou estabilização tumoral durante meses a anos, com uma boa qualidade de vida.

Continuam a ser efetuados estudos, tanto em medicina humana como em medicina veterinária, para facilitar o manejo e a prevenção do CCT. A prevenção neoplásica é a maior aposta que está a ser estudada atualmente, sendo que inclui a prevenção primária do tumor destinada a impedir a progressão tumoral e métodos de deteção e intervenção tumoral precoces.

Devido às similaridades do CCT em cães e humanos, é possível a extrapolação de técnicas, resultados e estudos, de modo a melhorar o manejo em ambas as espécies.

Nos casos clínicos acima abordados, é possível observar três abordagens distintas, aos CCT, sendo que todas as possíveis abordagens e planos terapêuticos foram estudados, de modo a selecionar a metodologia mais viável para cada caso, com ênfase no prolongamento do tempo de vida do animal, bem como na melhor qualidade de vida possível.

No primeiro caso clínico, a cadela apresentava um estadio mais avançado da patologia (T3, N0, M0), sendo que o principal fator limitante na escolha do procedimento cirúrgico e/ou plano terapêutico a aplicar, deveu-se à progressão do CCT vesical para a uretra.

Quanto ao segundo caso clínico, a associação do procedimento cirúrgico à terapia adjuvante foi considerada um êxito, uma vez que demonstrou um aumento do tempo de sobrevivência com uma boa qualidade de vida.

O sucesso da aplicação do procedimento cirúrgico no terceiro caso clínico, contribui para o aprofundamento da utilização desta técnica em cães, estimulando outros médicos veterinários para explorarem as múltiplas potencialidades que ela apresenta.

Deverão ser realizados mais estudos para se avaliar a eficácia dos procedimentos, eventuais aperfeiçoamentos das técnica e formulação de diretrizes para cães com CCT vesical.

8 Bibliografia

- Aminoltejari, K., Black, P. C. (2020). Radical cystectomy: a review of techniques, developments and controversies. *Translational Andrology and Urology*, 9(6)
- Arnold, E. J., Childress, M. O., Fourez, L. M., Tan, K. M., Stewart, J. C., Bonney, P. L., *et al.* (2011). Clinical trial of vinblastine in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1385–1390.
- Burgess, K. E., DeRegis, C. J. (2019). Urologic Oncology. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(2), 311–323.
- Choy, K., & Fidel, J. (2016). Tolerability and tumor response of a novel low-dose palliative radiation therapy protocol in dogs with transitional cell carcinoma of the bladder and urethra. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 57(3), 341–351.
- Evans, H., Lahunta, A. (2013). *Miller's Anatomy of the Dog*. (pp 319-366) (4th ed.).
- Fulkerson, C. M., Knapp, D. W. (2015). Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *Veterinary Journal*, 205(2), 217–225.
- Greene, S. N., Lucroy, M. D., Greenberg, C. B., Bonney, P. L., Knapp, D. W. (2007). Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(7), 1056–1060.
- Griffin, M. A., Culp, W. T. N., & Rebhun, R. B. (2018). Lower Urinary Tract Neoplasia. *Veterinary Sciences* 2018, Vol. 5, Page 96, 5(4), 96.
- Hanazono, K., Fukumoto, S., Endo, Y., Ueno, H., Kadosawa, T., Uchide, T. (2014). Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 55(1), 79–84.
- Hautmann, R. E., Abol-Enein, H., Hafez, K., Haro, I., Mansson, W., Mills, R. D., Montie, J. D., *et al.* (2007). Urinary Diversion. *Urology*, 69(1), 17–49.

- Higuchi, T., Burcham, G. N., Childress, M. O., Rohleder, J. J., Bonney, P. L., Ramos-Vara, J. A., Knapp, D. W. (2013). Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(4), 499–506.
- Hume, C., Seiler, G., Porat-Mosenco, Y., Caceres, A., Shofer, F., Sorenmo, K. (2010). Cystosonographic measurements of canine bladder tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(2), 122–126.
- Huppes, R., Crivellenti, L. Z., Barboza De Nardi, A., Roque Lima, B., Alves Cintra, C., Luiz Costa Castro, J., Adin, C. A. (2017). Radical Cystectomy and Cutaneous Ureterostomy in 4 Dogs with Trigonal Transitional Cell Carcinoma: Description of Technique and Case Series. *Veterinary Surgery*, 46(1), 111–119.
- Knapp, D. W., Glickman, N. W., Denicola, D. B., Bonney, P. L., Lin, T. L., Glickman, L. T. (2000). Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urologic Oncology*, 5(2), 47–59.
- Knapp, D. W., Ramos-Vara, J. A., Moore, G. E., Dhawan, D., Bonney, P. L., Young, K. E. (2014). Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *ILAR Journal*, 55(1), 100–118.
- Knapp, D. W., Dhawan, D., Ramos-Vara, J. A., Ratliff, T. L., Cresswell, G. M., Utturkar, S., Sommer, B. C., et al. (2020). Naturally-Occurring Invasive Urothelial Carcinoma in Dogs, a Unique Model to Drive Advances in Managing Muscle Invasive Bladder Cancer in Humans. *Frontiers in Oncology*.
- Knapp, D. W., & McMillan, S. K., (2012). Tumors of the Urinary System in Withrow, S., Vail D., Page, R., *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, (pp572-582) (5th ed.).
- Konig, H. E., Maierl J., & Liebich, H.-G., (2014). Urinary System in König, H., Liebich, H.-G., Bragulla, H., Budras, K.-D., Cervený, C., Maierl, J., et al. *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals, Textbook and Colour Atlas*, (pp 365-379) (6th ed.).

- König, H. E., Sautet, J., & Liebich, H.-G., (2014). Digestive System *in* König, H., Liebich, H.-G., Bragulla, H., Budras, K.-D., Cervený, C., Maierl, J., *et al.* *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals, Textbook and Colour Atlas* (pp 277-342) (6th ed.).
- Leffler, A. J., Hostnik, E. T., Warry, E. E., Habing, G. G., Auld, D. M., Green, E. M., Drost, W. T. (2018). Canine urinary bladder transitional cell carcinoma tumor volume is dependent on imaging modality and measurement technique. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 59(6), 767–776.
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., Loscalzo, J. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*.
- Gough, A (2009). Diagnóstico Diferencial na Medicina Veterinária de Pequenos Animais. (pp 270-271) (1ª ed.)
- Gustafson, T., Biller, B. (2019). Use of Toleranib Phosphate in the Treatment of Canine Bladder Tumors: 37 Cases. *J Vet Intern Med* , 55(5), 243–248.
- Marvel, S. J., Séguin, B., Dailey, D. D., & Thamm, D. H. (2017). Clinical outcome of partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the canine bladder. *Vet Comp Oncol*, 15(4), 1417–1427.
- Mandhani, A., Dharaskar, A., Kapoor, R. (2010). Technical steps of open radical cystectomy and orthotopic neobladder to achieve the goals of “minimally invasive surgery”. *Indian J Urol*. Jul;26(3)
- McMillan, S. K., Boria, P., Moore, G. E., Widmer, W. R., Bonney, P. L., Knapp, D. W. (2011). Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* , 239(8), 1084–1089.
- Mutsaers, A. J., Widmer, W. R., Knapp, D. W. (2003). Canine Transitional Cell Carcinoma. In *J Vet Intern Med* (Vol. 17).
- Nabi, G., Yong, S. M., Ong, E., McPherson, G., Grant, A., N'Dow, J. (2005). Is orthotopic bladder replacement the new gold standard? Evidence from a systematic review. In *Journal of Urology* (Vol. 174, Issue 1, pp. 21–28).

- Naughton, J. F., Widmer, W. R., Constable, P. D., Knapp, D. W. (2012). Accuracy of three-dimensional and two-dimensional ultrasonography for measurement of tumor volume in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *American Journal of Veterinary Research*, 73(12), 1919–1924.
- Patrick, D. J., Fitzgerald, S. D., Sesterhenn, I. A., Davis, C. J., Kiupel, M. (2006). Classification of Canine Urinary Bladder Urothelial Tumours Based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification. *Journal of Comparative Pathology*, 135(4), 190–199.
- Qu, L. G., Lawrentschuk, N. (2019). Orthotopic neobladder reconstruction: Patient selection and perspectives. In *Research and Reports in Urology* (Vol. 11, pp. 333–341). Dove Medical Press Ltd.
- Singh, B. (2017). *Dyce, Sack and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy*. (pp 205-322) (Ed 5th)
- Stone, E. A., Withrow, S. J., Page, R. L., Schwarz, P. D., Wheeler, S. L., & Seim III, H. B. (1988). Ureterocolonic Anastomosis in Ten Dogs with Transitional Cell Carcinoma. *Veterinary Surgery*, 17(3)
- Sturtz, R., & Asprea, L. (2012). *Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians and Nurses, A Clinical Approach*.
- Valli, V. E., Norris, A., Jacobs, R. M., Laingt, E., Withrow, S., Macy, D., Tomlinson, J., et al. (1995). Pathology of Canine Bladder and Urethral Cancer and Correlation with Tumour Progression and Survival. In *J. Comp. Path* (Vol. 113).
- Werntz, R., Shoureshi, P., Gillis, K., Kapadia, A., Jiang, D., Amling, C., et al (2017). A simple neobladder using a porcine model: The double limp U-Pouch. *Urology*
- Zhao, Q., Yang, F., Hao, H., Li, X., Wu, L., Li, X., et al. (2021) Surgical techniques, oncologic and functional outcomes of two modified ileal orthotopic neobladders. *Trans Androl Urol*, 10(7)