

MADALENA NOGUEIRA DIAS FREIRE

**ADENOCARCINOMA DAS GLÂNDULAS
APÓCRINAS DOS
SACOS ANAIS EM CÃES**

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Orientadora: Professora Doutora Joana de Oliveira

Co-orientadora: Doutora Ana Rita Serras

Arguente: Professor Doutor Hugo Gregório

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

MADALENA NOGUEIRA DIAS FREIRE

**ADENOCARCINOMA DAS GLÂNDULAS
APÓCRINAS DOS
SACOS ANAIS EM CÃES**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 18 de abril de 2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação de nº 121/2018, 28 de março de 2018, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso (ULHT)

Arguente: Prof. Doutor Hugo Gregório

Vogal: Professora Doutora Ana Maria Munhoz

Orientador: Professora Doutora Joana de Oliveira

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa
2018

Dedico a minha dissertação ao
meu querido avô Jaime e à minha
querida avó Nazaré

Agradecimentos:

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa da sua Diretora, Professora Doutora Laurentina Pedroso, pela possibilidade de realização desta dissertação de Mestrado.

À Professora Doutora Joana de Oliveira e à Professora Ana Rita Serras por terem aceitado serem minhas orientadora e co-orientadora e terem sempre exigido mais de mim para que pudesse superar-me e criar uma dissertação que me deixa orgulhosa.

Ao diretor e médico Veterinário Alasdair Moore por me ter aceite como estagiária no grupo Bath Vet Group e a toda a equipa fantástica que durante o estágio foram indispensáveis para a minha evolução e pela amizade, carinho com que fui recebida. Em especial à Dra. Catarina Leitão, Chloe Aldridge e enfermeira Natalie Lewis por se terem tornado imprescindíveis e com quem partilhei ótimos momentos que recordo com muita saudade.

Aos amigos, aos que já tinha antes de iniciar esta jornada e sempre me apoiaram, mesmo quando isso implicava a minha ausência. Aos amigos do curso agradeço o companheirismo, as gargalhadas, o apoio em todos os momentos principalmente nos momentos mais desesperantes. Mas em especial à Inês Neves que com ela passei os melhores momentos de universidade, com ela fiz muitas diretas e com ela festejei muitas vitórias. Aos amigos que fiz após o curso que apesar de serem uma adição mais recente na minha vida, não são menos importantes, Judite, Sérgio e Gonçalo muito obrigado terem tornado a minha vida ainda melhor.

E o maior obrigado à minha família que é a melhor família do mundo, que não só apoiaram sempre o sonho de infância de ser veterinária como me deram a oportunidade de o conseguir alcançar. Aos melhores pais, ao melhor irmão, aos melhores avós e claro aos melhores cães e ao melhor gato. E também não poderia deixar de agradecer ao resto da famelga: tias, tios, primos e primas que também sempre me

apoiam. Em especial à Vanessa que para além do apoio incondicional, partilho muitos momentos de estudo, de sonhos e que por se ter tornado um grande pilar na minha vida.

Resumo:

O adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais em cães é uma neoplasia de carácter maligno, com taxas de metastização de 36 até 96%.

O objectivo deste estudo foi comparar os métodos de condução de casos de adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais num hospital de referência, em cirurgia de tecidos moles, no Reino Unido, com a metodologia descrita na literatura de evidência médica atual.

O presente estudo incluiu a documentação de 4 casos de cães presentes à consulta de especialidade cirúrgica com queixa compatível com adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais no hospital veterinário Rosemary Lodge. Dois dos pacientes eram da raça Labrador Retriever, que pode ter sido devido à popularidade da raça em Inglaterra. A maioria dos sinais clínicos não eram específicos nem sistémicos, no entanto todos os pacientes apresentaram hipercalcémia nas análises clínicas, o que está descrito como um síndrome paraneoplásico neste tipo de tumor.

Neste estudo constatou-se que os casos de AGASA foram conduzidos apenas com uma abordagem cirúrgica, não tendo sido submetidos a tratamento adjuvante segundo as *guidelines* recomendadas pelos especialistas em Oncologia. Conclui-se que é necessário consciencializar a comunidade veterinária, de forma a que os casos oncológicos sejam uniformemente referenciados para tratamentos adjuvantes ou coadjuvantes como descritos na literatura médica.

Palavras - chave: Adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais, hipercalcémia da malignidade, cães, neoplasias de pele, apresentação clínica, tratamentos multimodais.

Abstract:

Apocrine gland anal sac adenocarcinoma (AGASAC) in dogs is a malignant neoplasm with metastatic rates described from 36 to 96%.

The goal of this study was to compare the approach on cases of apocrine glands of the anal sac adenocarcinoma from a Soft Tissue Referral hospital, in the United Kingdom, with the approach described in the evidence-based literature.

The present study consisted on the description of 4 canine clinical cases that were presented to a Soft Tissue Surgery referral consultation at the Veterinary Hospital Rosemary Lodge with a complaint compatible with apocrine glands anal sac adenocarcinoma. Two patients were of the Labrador Retriever breed, which may have been due to the breed popularity in United Kingdom. Clinical signs were often non-specific nor systemic, although all the patients presented hypercalcemia in the blood work, which has been described as a paraneoplastic syndrome in this type of tumour.

In this study, it was found that the cases of AGASAC were conducted on a surgical approach only, and didn't receive adjuvant treatment following the current oncology guidelines. It has been suggested that it is necessary to increase awareness, so that oncology cases should be referred for adjuvant treatments as described in medical literature.

Keywords: Apocrine glands anal sac adenocarcinoma, hypercalcemia of malignancy, skin neoplasms, clinical presentation, multimodal treatments.

Abreviaturas, Siglas e Símbolos:

a: artérias

ADH: hormona antidiurética

AGap_k : diferença entre catiões (dentro dos parâmetros normais) e aniões (dentro dos parâmetros normais)

AGASA: adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais

AGASAC: adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais (do inglês: apocrine gland anal sac adenocarcinoma)

BE (ecf): excesso de base no fluido extracelular

BID: duas vezes ao dia (do latim: bis in die)

Ca^{2+/+}: cálcio ionizado

HCO₃⁻: bicarbonato

cHgb: cromogranina b

Cl⁻: iões de cloro

cm: centímetro

Creat: creatinina

cTCO₂: concentração de Dióxido de Carbono

CT/TAC: tomografia computadorizada

cSo₂: saturação de hemoglobina com oxigénio

EA: ecografia abdominal

ECG: electrocardiograma

Fig.: figura

Glu: glucose

HcT: hematócrito

IV: intravenoso

K⁺: iões de Potássio

Kg: kilograma

KIT: conjunto de peças, com instruções de uso para um fim específico

L: litro

Lac: lactose

Ln: linfonodo

Lnn: linfonodos

mg: miligrama

mmol: milimol

MRI: ressonância magnética

n: números inteiros

Na⁺: iões de Sódio

NSE: neurónio específico enolase

pCO₂: pressão parcial de Dióxido de Carbono

PDGFR : receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas

PO: pela boca (do latim: per os)

pO₂: pressão parcial de Oxigénio

pH: escala de acidez de 0 a 14 de uma substância

PTH: hormona paratiroideia

PTH-rp: proteína relacionada com a hormona Paratiroideia (do inglês: de *Parathyroid Hormone-related protein*)

Pu/pd: poliúrico/ polídipsico

®: marca registada

SID: uma vez ao dia (do latim: quaque die)

SQ: subcutâneo

TLC: carinho, amor e cuidado (do inglês, *tender, love, care*)

VEGFR: crescimento endotelial vascular

WHO: Organização Mundial de Saúde (do inglês, *World Health Organization*)

µg: micrograma

%: percentagem

µmol/L: micromol por litro

Índice

AGRADECIMENTOS:	I
RESUMO:	III
ABSTRACT:	IV
ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS:	V
ÍNDICE DE FIGURAS:	VIII
ÍNDICE DE TABELAS:	IX
I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRÍCULAR	10
- CASUÍSTICA OBSERVADA DURANTE O ESTÁGIO	10
II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO	13
1. INTRODUÇÃO	13
1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA	13
1.2. HISTOLOGIA PADRÃO DOS SACOS ANAIS	15
1.3. CARCINOGENÉSE	15
1.4. PATOLOGIA	16
1.4.1. Lesões	16
1.4.2. Imunohistoquímica	17
1.4.3. Metástases	18
1.5. PATOLOGIA CLÍNICA	18
1.5.1. Incidência e Factores de Risco	18
1.5.2. Diagnóstico	20
1.5.3. Anamnese e exame físico	23
1.5.4. Citologia e Histologia	23
1.5.5. Estadiamento	24
1.5.6. Técnicas Imagiológicas	25
1.6. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	28
1.6.1. Estabilização pré-cirúrgica:	29
1.6.2. Cirurgia	30
1.6.3. Quimioterapia	33
1.6.4. Outros tratamentos	34
1.6.5. Radioterapia	34
1.6.6. Prognóstico	36
2. OBJECTIVO	38
3. MATERIAIS E MÉTODOS	38
4. CASOS CLÍNICOS:	39
4.1. CASO CLÍNICO 1:	39
4.2. CASO CLÍNICO 2:	42
4.3. CASO CLÍNICO 3:	44
4.4. CASO CLÍNICO 4:	46
5. DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS:	50
6. CONCLUSÃO:	57
7. BIBLIOGRAFIA	59

Índice de Figuras:

FIGURA 1 DISTRIBUIÇÃO DOS 3 GRUPOS DE ANIMAIS DOMÉSTICOS DURANTE O ESTÁGIO (FORAM CONSIDERADOS OS ANIMAIS QUE ESTIVERAM MAIS DO QUE UMA VEZ NO HOSPITAL).....	11
FIGURA 2 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS OBSERVADOS DURANTE O ESTÁGIO, PELOS 3 SECTORES DO HOSPITAL ROSEMARY LODGE.....	11
FIGURA 3 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS OBSERVADOS NO DECORRER DO ESTÁGIO PELAS VÁRIAS ÁREAS DE MEDICINA VETERINÁRIA (FORAM CONSIDERADOS OS CASOS QUE DURANTE O ESTÁGIO ESTIVERAM EM MAIS DO QUE UMA ESPECIALIZAÇÃO).....	12
FIGURA 4 ESQUEMA ANATÓMICO DE DRENAGEM LINFÁTICA DA ZONA PÉLVICA DE UMA CADELA.....	14
FIGURA 5 ESQUEMA SOBRE AS CARACTERÍSTICAS TUMORAIS E TERAPIA USADA PARA CADA CARACTERÍSTICA TUMORAL.	16
FIGURA 6 IMAGEM MACROSCÓPICA DE ADENOCARCINOMA DO SACO ANAL NUMA CADELA.....	17
FIGURA 7 IMAGEM MACROSCÓPICA DE UM ADENOCARCINOMA DOS SACOS ANAIS NUMA CADELA ESTERLIZADA	31
FIGURA 8 IMAGEM DA CIRURGIA DE ADENOCARCINOMA DOS SACOS ANAIS AO TUMOR PRIMÁRIO	31
FIGURA 9 IMAGEM DA CIRURGIA DE ADENOCARCINOMA DOS SACOS ANAIS AO TUMOR PRIMÁRIO	31
FIGURA 10 IMAGEM MACROSCÓPICA DO TUMOR AGASA APÓS REMOÇÃO.	32
FIGURA 11 IMAGEM DE CT ABDOMINAL SEM CONTRASTE.....	45
FIGURE 12 IMAGEM DE CT ABDOMINAL SEM CONTRASTE.....	45
FIGURA 13 IMAGEM DE CT ABDOMINAL PÓS CONTRASTE	46
FIGURA 14 IMAGEM DE CT ABDOMINAL SEM CONTRASTE.....	48
FIGURA 15 IMAGEM DE CT ABDOMINAL COM CONTRASTE	49
FIGURA 16 IMAGEM CT TORÁCICA SEM CONTRASTE.....	49
FIGURA 17 IMAGEM DE CT TORÁCICA COM CONTRASTE	50

Índice de Tabelas:

TABELA 1 FACTORES DE INCIDÊNCIA EM AGASA EM DIVERSOS ESTUDOS	19
TABELA 2 SINAIS CLÍNICOS MAIS USUAIS EM AGASA	21
TABELA 3 SINAIS CLÍNICOS APRESENTADOS AQUANDO O DIAGNÓSTICO EM AGASA	22
TABELA 4 CLASSIFICAÇÃO TNM.....	25
TABELA 5 VANTAGENS E DESVANTAGENS DE TÉCNICAS IMAGIOLÓGICAS.....	27
TABELA 6 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS EM AGASA.....	33
TABELA 7 TOXICIDADE EM AGASA POR RADIOTERAPIA.....	36
TABELA 9 RESULTADOS DA ANÁLISE BIOQUÍMICA DO CASO CLÍNICO 1	40

I. Descrição do Estágio Curricular

- Casuística observada durante o estágio

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado na empresa Bath Vet Group, maioritariamente no hospital Rosemary Lodge na cidade de Bath em Inglaterra. Este teve a duração de 4 meses com início a 5 de Setembro e finalização a 30 de Dezembro abrangendo diversas áreas da Medicina Veterinária de pequenos animais como medicina interna, cirurgia, animais exóticos, odontologia, oncologia, cardiologia, neurologia, dermatologia, medicina felina, oftalmologia, entre outros.

O horário proposto consistia em turnos de 9 horas por dia durante 5 dias úteis, mas no decorrer do estágio foi alargado às 50 horas semanais, com autonomia para a aluna decidir quais as áreas e quanto tempo iria dedicar a cada uma delas.

Durante o estágio, a aluna decidia qual a área a qual se iria dedicar durante cada dia, influenciando assim as suas funções, tendo sempre supervisão de um médico ou enfermeiro veterinário. Na área de cirurgia as actividades desenvolvidas eram: preparação da sala cirúrgica e sala de preparação do paciente como preparação do paciente, função de circulante, anestesista, ajudante de cirurgião ou mesmo cirurgiã em pequenas cirurgias e recobro do paciente após a cirurgia. As funções exercidas no internamento consistiam em: realizar exames físicos, contenção dos animais, alimentação e alimentação entérica, recolhas de sangue, colocação de cateteres, preparação de sistemas de fluidoterapia assim como o cálculo das taxas de fluidoterapia, medicar os pacientes, TLC (*tender, love and care*), assistência na realização de exames imagiológicos (radiografia, ecografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, endoscopia) assim como preparação das salas dos mesmos, medição da pressão arterial, realização de exames de diagnóstico complementares como o hemograma, bioquímicas, snaptests, análises de urina e sedimento urinário, citologias, electrocardiograma (ECG) e preparação de amostras para envio para laboratórios especializados. Limpeza e desinfeção de feridas, assim como colocação de pensos, exercícios de fisioterapia. Sempre que a aluna se encontrava no internamento teria que discutir os casos com o médico veterinário responsável. Durante as consultas era exercida a função de assistente do médico veterinário e debate

acerca dos casos; foi possível observar as diferentes abordagens de vários médicos em cada situação assim como no contacto e abordagem com os proprietários dos pacientes.

No decorrer do estágio foram observados cerca de 600 pacientes, seguidamente estão ilustrados como no gráfico 1, gráfico 2 e gráfico 3:

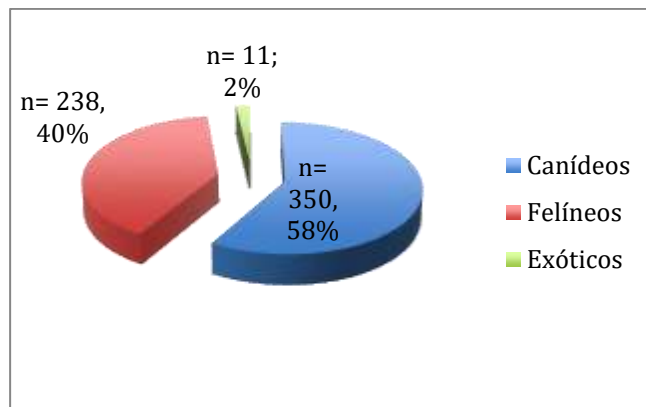


Figura 1 Distribuição dos 3 grupos de animais domésticos durante o estágio (foram considerados os animais que estiveram mais do que uma vez no hospital)

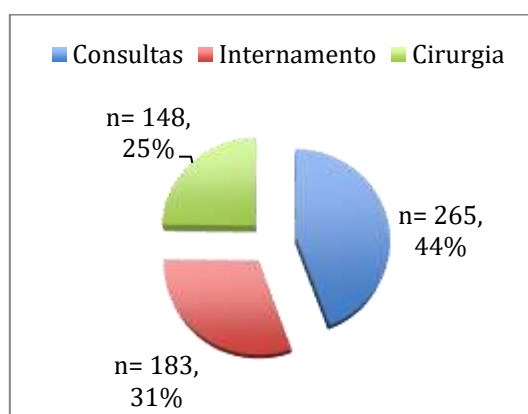


Figura 2 Distribuição dos casos observados durante o estágio, pelos 3 sectores do Hospital Rosemary Lodge

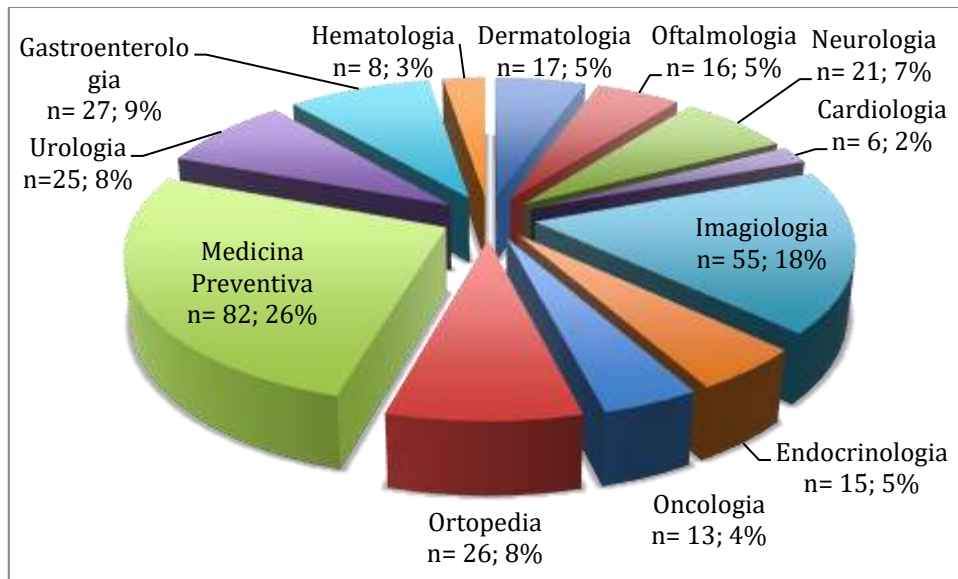


Figura 3 Distribuição dos casos observados no decorrer do estágio pelas várias áreas de Medicina Veterinária (foram considerados os casos que durante o estágio estiveram em mais do que uma especialização)

II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

1. Introdução

As doenças perianais em cães são comuns e podem atingir 12% da população canina, contudo as doenças neoplásicas aparecem em menor número, relativamente a não neoplásicas (Bennet et al., 2002; Ragni, 2012; Potanas et al., 2015). As doenças mais comuns são: impactações, infecções e abscessos (Bennet et al., 2002; Ragni, 2012; Potanas et al., 2015).

A zona perianal canina tem várias glândulas e estruturas de onde neoplasias podem ter origem, como as glândulas perianais e as glândulas apócrinas (Nielsen & Aftosmis, 1964; Turek & Withrow, 2013). As neoplasias mais comuns da região perianal são: adenoma sebáceos perianais, adenocarcinoma sebáceos perianais, (Turek & Withrow, 2013) adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais (Berrocal et al., 1989; (Turek & Withrow, 2013), melanoma, carcinoma das células escamosas, cistadenoma papilar (Potanas et al., 2015).

O adenocarcionama das glândulas dos sacos anais tem 2 % probabilidade de se desenvolver, têm uma natureza maligna e invasiva, tendo origem nas células apócrinas (Bennet et al., 2002; Emms, 2005; Potanas et al., 2015; Palladino et al., 2016). A hipercalcémia paraneoplásica tem sido descrita em aproximadamente 50% dos casos (Emss, 2005; Keyerleber et al., 2012; Ragni, 2012). A metastização tem sido associada como um factor de prognóstico negativo (Potanas et al., 2015; Majeski et al., 2017).

1.1 Anatomia e fisiologia

Todos os carnívoros mamíferos têm divertículos cutâneos: sacos anais, que vão abrir-se ventralmente nas margens laterais do ducto anal e estão localizados entre os músculos do esfíncter anal interno e externo, localizados ventrolateral, onde há existência de um ducto que se abre na superfície da pele (Goldschmidt, 1981; Van Duijkeren, 1995; Ogawa et al., 2011; Ragni, 2012).

Na base do saco anal estão localizadas as glândulas apócrinas e no ducto as glândulas sebáceas (Goldschmidt, 1981; Van Duijkeren, 1995). Estas vão segregar o seu conteúdo e juntamente com bactérias e células epiteliais forma o fluido dos sacos anais, que irá ter um cheiro, cor e consistência característicos de cada animal. Num cão

saudável, a cor varia de amarelo para castanho, e a consistência vai depender do tempo de armazenamento, e as percentagens de bactérias que podem ser encontradas são: *E.coli* (20%), *Streptococcus faecalis* (30%) e *Staphilococci* (10%) (Van Duijkeren, 1995).

A drenagem linfática da região pélvica e perineal é realizada pelo linfocentro iliosagrado, que é constituído pelos linfonodos (Lnn.) ilíaco medial, hipogástrico (ilíaco interno) e sacral (Majeski et al., 2017; Palladino et al., 2016).

As dimensões dos linfonodos em cães saudáveis (pode haver variações em raças), foram recentemente descritas através de tomografia computadorizada por Palladino et al. (2016). A existência de linfadenomegália pode ser indicativa de metástases (Palladino et al., 2016).

Os linfonodos têm duas funções: a função imunológica, que visa a proteção contra antígenos e a função hemostática, que remove e filtra os fluidos intersticiais para mais tarde regressarem à corrente sanguínea (Llabres-Dias, 2004). Os Ln. ilíacos mediais costumam estar localizados ventralmente entre a 5ª e a 6ª vértebra lombar, entre as artérias (a.) ilíacas circunflexas profundas e a. ilíacas externas. Os Ln. hipogástricos situam-se no 6º espaço das vértebras lombares, na bifurcação da a. ilíaca internas. Os Ln. sacral podem ser encontrados dentro do canal pélvico, ventralmente ao corpo sacral e lado a lado com a a. sacral. (Pugh, 1994; Llabrés-Dias, 2004; Palladino et al., 2016).

Na imagem seguinte estão representados os diversos linfonodos sublobares.

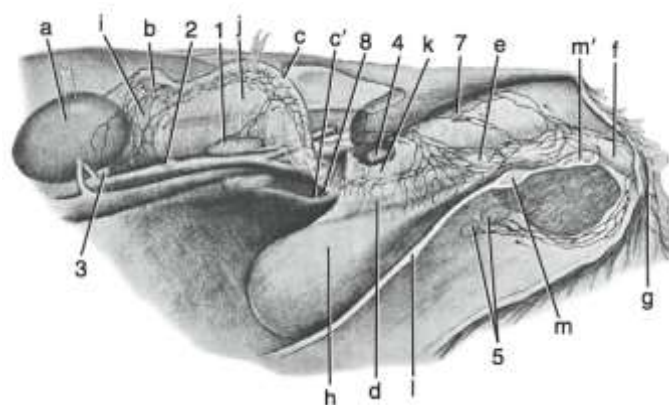


Figura 4 Esquema anatómico de drenagem linfática da zona pélvica de uma cadela. **Legenda da figura:**

1: Ln Ilíaco Medial; **4:** Ln. Hipogástrico; **7:** Lnn Sacral; **a:** reflecção do rim esquerdo; **b:** reflecção do ovário esquerdo; **c:** reflecção do corno uterino esquerdo; **c':** corno uterino direito; **d:** corpo uterino; **e:** vagina; **f:** vestíbulo da vagina; **g:** vulva; **h:** bexiga (adaptado de Evans & Lahunta, 2013)

Os sacos anais são irrigados por várias artérias: a. rectal caudal inferior, que está situada no polo cranial dos sacos anais, mais caudalmente encontram-se as artérias perianais, que são acompanhadas pelas veias satélites (Van Duijkeren, 1995; Ragni, 2012).

A função dos Sacos Anais ainda não é conhecida, no entanto antevê-se uma relação com a comunicação social (Monteiro-Riviere, 2006) e comunicação sexual ou territorial dos cães - devido à secreção viscosa odorífera- (Ferrero et al., 2011).

1.2. Histologia Padrão dos Sacos Anais

Os sacos anais e os respectivos ductos são revestidos por um epitélio escamoso estratificado queratinizado, com presença de várias glândulas apócrinas e sebáceas que vão excretar para o lúmen dos sacos anais (Monteiro-Riviere, 2006, 2006; Goldschmidt & Goldschmidt, 2017). As glândulas apócrinas são glândulas tubulares com uma porção secretora, em que o lúmen é revestido por células cuboides baixas a colunares, e um ducto directo (Monteiro-Riviere, 2006).

1.3. Carcinogénese

Em 2011 Hanahan publicou um aditamento ao seu conhecido hexágono da carcinogénese. São hoje reconhecidos como características distintas de cancro a: auto-suficiência de sinais de crescimento, insensibilidade a sinais anti-crescimento, invasão e metastização, potencial de replicação sem limites, angiogénese sustentada e capacidade de evasão da apoptose.

Auto-suficiência de sinais de crescimento, é a capacidade de as células cancerígenas conseguirem sustentar a proliferação crónica e é uma das transformações mais importantes para a sustentação tumoral. Por outro lado, a inactivação dos genes supressores de tumores que codificam as proteínas retinoblastoma ou P53, promove uma insensibilidade a sinais anti-crescimento das células cancerígenas. A inibição de contacto entre células tumorais desencadeia processos cancerígenos complexos que originam invasão e metastização tumoral para outros tecidos. Para que as células tumorais originem neoplasias com dimensões macroscópicas, necessitam de um potencial de replicação ilimitado que ultrapassa a capacidade de replicação normal das

células não tumorais. Em virtude da sobrevivência tumoral são necessários nutrientes e oxigênio, assim como capacidade para excretar produtos metabólicos e dióxido de carbono. Assim sendo, vão induzir reguladores angiogénicos (como VEGF) para que uma rede de vasos sanguíneos seja estruturada (Hanahan & Weinberg, 2011).

Alguns tumores têm predisposição para certas localizações metastáticas, o que sugere algum reconhecimento e aderência a um tipo de moléculas num órgão ou órgãos específicos (Grupta et al., 2005), assim é o caso do adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais.

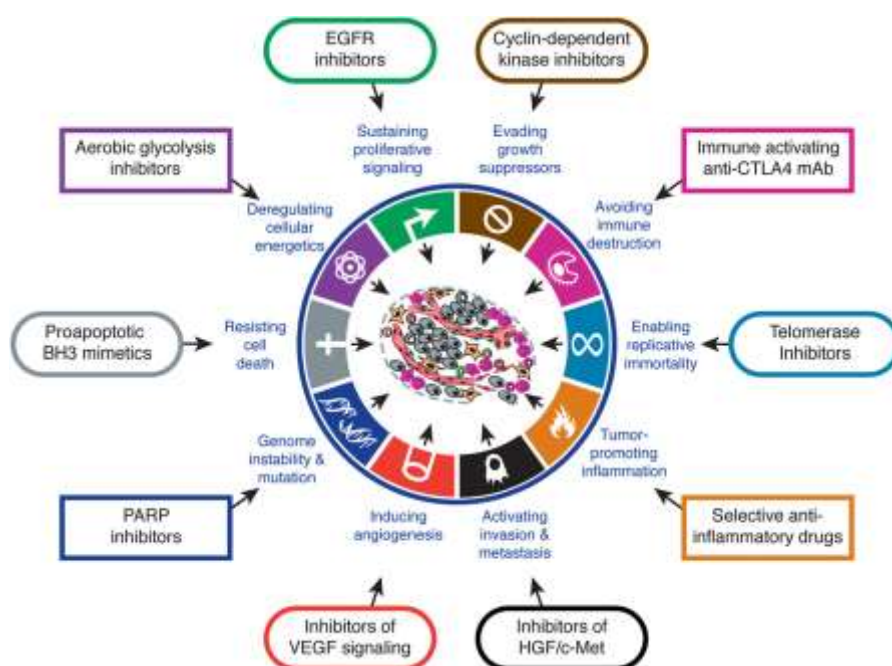


Figura 5 Esquema sobre as características tumorais e terapia usada para cada característica tumoral. (Adaptado de Modiano, 2013)

1.4. Patologia

1.4.1. Lesões

O adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais (AGASA) cresce nas paredes do saco anal para o lúmen e pode ter vários tamanhos (fig.2) (Rosol & Gröne, 2016).

Microscopicamente pode ser multilobado, com septos de tecido conjuntivo e presença de células inflamatórias crônicas e ocasionalmente exibir zonas quísticas (Goldschmidt, 1981; Goldschmidt & Goldschmidt, 2017; Meuton et al. 1981);

No AGASA o número de mitoses tumorais é baixa, apesar da variabilidade dos subtipos, visto ser um tumor com alta taxa de metastização é bastante inesperado (Meuton, 2017).



Figura 6 Imagem macroscópica de Adenocarcinoma do saco anal numa cadela. (Adaptado de Turek & Withrow, 2013).

1.4.2. Imunohistoquímica

A imunohistoquímica pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico, particularmente em casos com baixo grau de diferenciação. A citoqueratina (CK) com um padrão de reatividade médio nas glândulas apócrinas dos sacos anais é a CK 7, é uma queratina básica tipo II e normalmente é encontrada em epitélio glandular, como no pulmão, ovário, endométrio e mama. Já a CK 20 tem um padrão de reatividade baixo em relação às glândulas apócrinas dos sacos anais e é conhecida pela proteína IT, relaciona-se com outras queratinas ácidas (tipo I) e expressa-se normalmente em epitélio de trato gastrointestinal, urotelia e células Merkel (Espinosa de Los Monteros et al., 1999). O AGASA pode ter uma natureza neuroendócrina devido a características histomorfológicas assim como a associação a hipercalcémia humoral. Uma *hormone-related protein* foi associada a tumores AGASA. Em humanos, os tumores neuroendócrinos, foi associado esta proteína com presença de hipercalcémia (Vos et al., 1993). Os tumores que apresentam características histológicas dos tumores neuroendócrinos não específicos, independentemente da produção de péptidos reguladores, como o neurónio específico enolase (NSE). O NSE é usado como marcadores em tumores neuroendócrinos em humanos (Vos et al., 1993).

1.4.3. Metástases

No momento do diagnóstico há a probabilidade de as células neoplásicas terem colonizado outros tecidos, que podem ser locais e/ou distantes (Berrocal et al., 1989; Ross et al., 1991; Bennet et al., 2002; Turek et al., 2003; Williams et al., 2003; Emms, 2005; Polton & Brearley, 2007; Polton et al., 2007; Keyerleber et al., 2012; Potanas et al., 2015; Majeski et al., 2017; Palladino et al., 2016). Assim, e sendo a detecção das neoplasias por norma tardia, 36 a 96% dos pacientes já apresentavam metástases. A linha de progressão da doença descreve a metastização dos linfonodos regionais e posteriormente locais à distância, sendo os mais comuns: pulmão, fígado e baço (Keyerleber et al., 2012; Potanas et al., 2015; Majeski et al., 2017; Palladino et al., 2016). Menos comuns são as metástases no: osso, pâncreas, coração e glândulas adrenais (Keyerleber et al., 2012; Potanas et al., 2015; Majeski et al., 2017; Palladino et al., 2016).

1.5. Patologia Clínica

1.5.1. Incidência e Factores de Risco

Durante algum tempo pensou-se que havia predisposição do género feminino no AGASA. Actualmente sabe-se que não parece haver predisposição de géneros (Bennet et al., 2002; Williams et al., 2003; Anderson et al., 2015; Potanas et al., 2015). É uma doença de cães de meia-idade a geriátricos, apesar de que também pode ocorrer em cães em faixas etárias mais jovens (Bennet et al., 2002; Williams et al., 2003; Potanas et al., 2015; Majeski et al., 2017; Meier et al., 2017). Existem algumas raças que parecem ter maior predisposição: pastor alemão, cocker spaniel, labrador retriever e golden retriever (Bennet et al., 2002; Williams et al., 2003; Polton & Brearley, 2007; Pollard et al., 2017; Potanas et al., 2015; Meier et al., 2017).

Na tabela 1 apresenta-se um resumo relativo a dados demográficos, incidência e factores de risco em publicações sobre AGASA.

Tabela 1 Factores de incidência em AGASA em diversos estudos

Autor e Ano do Estudo	População	Género	Raças	Idade
Bennett et al. (2002)	43 cães	25 machos 18 fêmeas (sem predisposição observada)	Pastor Alemão n= 3 Golden Retriever n=3 Cocker Spaniel n=2 Bouvier des Flandres n=2 Labrador Retriever n=2	11 anos
Williams et al. (2003)	113 cães	61 fêmeas 21 machos	Pastor Alemão n= 14 Golden Retriever n=7 Cocker Spaniel n=6	10 anos
Potanas et al. (2015)	42 cães	21 fêmeas 21 machos (sem predisposição observada)	Pastor Alemão n= 7 Labrador Retriever n=3 Golden Retriever n=2 Siberian Huskies n=2	10 anos
Meier et al. (2017)	28 cães	18 fêmeas 10 machos (sem predisposição observada)	cocker spaniel n= 7 Labrador Retriever n=4 Pastor Alemão n=3	10 anos
Pollard et al. (2017)	12 cães	4 fêmeas 8 machos	Pastor Alemão n= 2 Labrador Retriever n=2 Pastor Australiano n=2	10 anos
Majeski et al. (2017)	13 cães	4 fêmeas 9 machos		10 anos

Polton & Brearley, (2007)	80 cães	35 fêmeas 45 machos	cocker spaniel n= 24 Pastor Alemão n=9 Golden Retriever n=9	
------------------------------	---------	------------------------	--	--

1.5.2. Diagnóstico

A detecção de AGASA pode ser acidental durante um exame rectal ou apresentarem-se sintomas e sinais clínicos na história, no exame objectivo bem como achados subjectivos em exames auxiliares de diagnóstico (Ragni, 2012). O AGASA tem diferentes sinais clínicos, alguns devido a acção directa, como o tamanho e a localização do tumor e o tamanho dos linfonodos regionais, outros por acção indirecta do tumor como a produção ectópica de paratormona ou da produção de *parathyroid hormone-related protein*, proteína relacionada com a hormona da paratiróide (PTH-rp) que vai provocar hipercalcémia. (Bennet et al., 2002; Ragni, 2012; Anderson et al., 2015; Potanas et al., 2015). O PTH-rp vai actuar como a hormona PTH (Schenck et al., 2012; (Turek & Withrow, 2013), que tem como função a regulação da concentração do cálcio sanguíneo (Schenck et al., 2012). Como a PTH-rp consegue ligar-se aos mesmos receptores celulares que a PTH no rim, osso e intestino, vai estimular a reabsorção de cálcio pelo rim e pelo intestino e aumentar a reabsorção óssea osteoclástica pelo osso (Rosol et al., 1990; Okada et al., 1995). Ao contrário do que acontece com a PTH, a PTH-rp nunca é inibida (Mellanby, 2011).

O tamanho do tumor e o aumento dos linfonodos regionais devido a metástases resultam em sinais clínicos como obstipação, tenesmo, mudança da forma das fezes e ulceração da pele (Bennet et al., 2002; Ragni, 2012). A hipercalcémia resulta em sinais clínicos sistémicos (Bennet et al., 2002; Ragni, 2012; Potanas et al., 2015). O primeiro sistema afectado com sinais clínicos observáveis é o renal com a incapacidade de concentrar urina devido a uma inibição da hormona antidiurética (ADH). Como consequência existirão desequilíbrios electrólitos e o paciente apresentar-se-à poliúrico e polidipsico (Bergman, 2013). Os achados clínicos mais comuns no AGASA são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 Sinais Clínicos mais usuais em AGASA

Estudo	Sinais Clínicos detectados pelos donos e ao exame físico	Sinais Clínicos detectados por análises/exames de diagnóstico	Estudo
Bennet et al. (2002) Potanas et al. (2015)	Massa anal	Hipofosfatémia	Hobson et al. (2006)
Bennet et al. (2002) Turek et al. (2003) Hobson et al. (2006) Potanas et al. (2015) Meier et al. (2017)	Tenesmos	Monocitose	Hobson et al. (2006)
Bennet et al. (2002) Meier et al. (2017)	Obstipação	Linfopénia	Hobson et al. (2006)
Bennet et al. (2002)	Mudança da forma das fezes	Hematoquécia	Turek et al. (2003)
Potanas et al. (2015)	Fraqueza dos membros pélvicos	Hipercalcémia	Bennet et al. (2002) Potanas et al. (2015) Meier et al. (2017)
Hobson et al. (2006) Potanas et al. (2015)	Anorexia		
Hobson et al. (2006)	Perda de peso		
Hobson et al. (2006) Potanas et al. (2015)	Letargia		
Bennet et al. (2002) Turek et al. (2003) Hobson et al. (2006) Potanas et al. (2015) Meier et al. (2017)	Poliúria		
Bennet et al. (2002) Turek et al. (2003) Hobson et al. (2006) Potanas et al. (2015) Meier et al. (2017)	Polidipsia		
Bennet et al. (2002) Potanas et al. (2015) Meier et al. (2017)	Inchaço perianal		
Hobson et al. (2006)	Odor da região do Saco Anal		

Outros sinais clínicos apresentados aquando o diagnóstico de AGASA, são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Sinais clínicos apresentados aquando o diagnóstico em AGASA

Autor/ano do estudo	Sinais Clínicos
Turek et al. (2003)	n=3 Doenças crónicas benignas dos sacos anais n=2 massa rectal n=2 tenesmos n=2 desconforto perineal n=1 poliúria e polidipsia n=1 hematoquezia n=4 Hipercalcémia, apesar que após cirurgia todos os pacientes ficaram com normocalcémia
Hobson et al. (2006)	n=3 Doenças crónicas benignas dos sacos anais n=2 massa rectal n=2 tenesmos n=2 desconforto perineal n=1 poliúria e polidipsia n=1 hematoquezia n=4 Hipercalcémia, apesar que após cirurgia todos os pacientes ficaram com normocalcémia
Potanas et al. (2015)	n=23 inchaço perienal, com 4 casos em que houve sangramento (57.5%) n=16 polidipsia (40%) n=12 poliúria (30%) n=11 tenesmo (27.5%) n=9 fraqueza nos membros pélvicos (22,5%) n=7 anorexia (17.5%) n= 4 vômito (10%) n=2 letargia (5%)
Meier et al. (2017)	n= 26 tinham inchaço perienal (93%) n= 13 tinham tenesmo (46%) n= 6 obstipação severa (21%) n= 7 poliúria/polidipsia (25%) n= 28 hipercalcémia (100%)

A hipercalcemia observa-se aproximadamente em 50% dos cães com AGASA (Emss, 2005; Keyerleber et al., 2012; Ragni, 2012). Está associada a um mau prognóstico e inclui-se no síndrome de hipercalcémia humoral de malignidade (HHM)

(Bennet et al., 2002; Potanas et al., 2015). O síndrome de HHM está associado a uma concentração baixa de PTH e uma concentração de PTH-rp elevada (Bergman, 2013).

Posteriormente a hipercalcemia provoca vasoconstrição com consequente diminuição do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular, esta leva a degenerescência do epitélio renal e com aumento de severidade necrose. Em alguns casos pode existir mineralização no epitélio renal e azotémia renal. Os sinais clínicos de hipercalcemia severa são: constipação, hipertensão, fraqueza e tremores musculares, depressão, vômitos, bradicardia, estupor e em casos muitos severos coma e morte (Bergman, 2013). A severidade dos sinais clínicos é multi-factorial pois não depende exclusivamente da magnitude da hipercalcemia mas também da duração e velocidade com que se desenvolveu (Schenck et al., 2012).

É necessário considerar outros diagnósticos diferenciais neoplásicos de hipercalcemia como o Linfoma. O hiperparatiroidismo primário, insuficiência renal aguda, hipoadrenocorticism, hipervitaminose D, doença granulomatosa e erros laboratoriais, como lipémia e hemólise, são possíveis diagnósticos diferenciais não neoplásicos de hipercalcemia (Bergman, 2013).

1.5.3. Anamnese e exame físico

Se o animal apresentar sintomas como perda de peso, anorexia, letargia, o envolvimento sistémico e eventuais metástases são mais prováveis. O exame físico minucioso incluiu o grau de mobilidade, adesão a estruturas adjacentes, determinar se a massa está bem delimitada e presença de úlceras na pele. O exame dos linfonodos sub-lombares pode revelar aumento de tamanho, formas irregulares e com textura muito firme (Bray, 2011).

1.5.4. Citologia e Histologia

O exame citológico não tem capacidade de diagnosticar definitivamente o tumor nem de classificar o grau, mas pode identificar o tipo de células presentes. O exame histopatológico é o método mais credível no diagnóstico de tumores. Os tumores podem ser classificados quanto ao grau e consegue-se identificar se as características

tumorais de invasão da corrente sanguínea, linfonodos regionais e outros tecidos (Scase & Dobson, 2011).

Na citologia de linfonodos para além de se diferenciar a causa de linfadenomegália, serve para avaliar se a neoplasia nos linfonodos é primária ou se são metástases (Ku et al., 2017). Nem sempre há concordância entre exames citológicos e histopatológicos (Ku et al., 2017; Regan et al., 2015).

1.5.5. Estadiamento

O estadiamento de neoplasias tem como objectivo definir o local/locais e a extensão da doença, determinar qual o melhor tratamento e dar informação sobre o prognóstico (Dobson, 2011).

O estadiamento clínico baseia-se nas informações recolhidas durante o exame físico e exames complementares como: contagem sanguínea, painel bioquímico, urianálise, e exames imagiológicos (Dobson, 2011; Anderson et al., 2015).

A Classificação TNM é um sistema de avaliação da extensão tumoral usado para classificar o estado do paciente. O T refere-se à extensão do tumor primário, o N à presença ou ausência e extensão da metastização dos linfonodos regionais. O M refere-se à presença ou ausência de metástases à distância (Dobson, 2011).

Na Tabela 4 está demonstrado a classificação TNM:

Tabela 4 Classificação TNM

Tumor Primário	Tx	Não se consegue avaliar o tumor	Referência: (Dobson , 2011)
	T0	Sem evidência de tumor	
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
	T1-4	Aumento do tamanho e extensão local do tumor primário	
Linfonodos Regionais	Nx	Não se consegue avaliar os Linfonodos	Referência: (Dobson , 2011)
	N0	Sem evidência de metástase nos Linfonodos	
	N1-3	Aumento do envolvimento dos Linfonodos	
Metástases à distância	Mx	Não se consegue avaliar presença de metástases	Referência: (Dobson , 2011)
	M0	Ausência de metástases distantes	
	M1	Presença de metástases distantes	

1.5.6. Técnicas Imagiológicas

O exame imagiológico pré-cirúrgico durante o período pré-cirúrgico vai permitir informar os clientes do prognóstico do paciente e seleccionar o melhor tratamento para os pacientes com AGASA (Anderson et al., 2015). Os exames de diagnóstico imagiológico mais sensíveis para detectar a massa tumoral e envolvimento de linfonodos são a computarização tomográfica e a ressonância magnética. A radiografia pode ser usada para triagem do envolvimento de linfonodos torácicos, envolvimento pulmonar. A radiografia é uma boa opção para uma primeira abordagem no diagnóstico de AGASA (Dobson, 2011). A ecografia é bastante sensível na detecção de linfadenomegália abdominal (Forrest & Kraft, 2013). É o método de rastreio mais usado para avaliação dos linfonodos sublobares em AGASA (Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017). Ao verificar-se linfadenomegália deve-se avaliar os linfonodos citologicamente para pesquisa de metástases. As características comuns na

metastização em linfonodos são: forma arredondada, heterogeneidade, em maior número e aumentados (Anderson et al., 2015; Palladino et al., 2016).

A ecografia é mais sensível que a radiografia na identificação de linfadenomegália dos linfonodos sub-lombares mas tem várias limitações (Pollard et al., 2017). A avaliação dos linfonodos pélvicos fica limitada aos ilíacos mediais e hipogástricos, devido à localização intra-pélvica dos linfonodos sacrais (Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017). Diferentes estudos mostram que a ecografia falhou em identificar linfonodos sacrais e não identificou tantos Lnn. ilíacos mediais e hipogástricos como os exames imagiológicos tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (MRI) (Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017; Palladino et al., 2016). No trabalho de Pollard et al., 2017 foi descrito que a ecografia identificou uma metástase num linfonodo devido à mudança do parênquima do linfonodo, concluindo-se que há a possibilidade de a ecografia ser mais sensível às mudanças arquitectónicas dos linfonodos que a CT. A CT é então uma técnica imagiológica mais precisa que a ecografia na identificação da extensão de linfadenomegália e na identificação dos linfonodos que estão aumentados em AGASA (Palladino et al., 2016). O estudo de Pollard et al., 2017 refere que em 60 pacientes a CT conseguiu identificar mais 50% de linfonodos que a ecografia. Apesar dos riscos anestésicos e custo elevado, numa única intervenção a CT é usada para avaliação de estadiamento, terapia de radiação e planeamento de tratamento. No entanto o exame deve ser sempre analisado por um especialista em imagiologia de modo a evitar que lesões relacionados ou concomitantes sejam negligenciadas (Magestro & Gieger, 2017). A ressonância MRI é a técnica de diagnóstico de imagem mais avançada que as restantes técnicas, que fornece excelentes imagens de tecidos moles, o que permite a detecção de patologias. Devido ao excelente detalhe anatómico, a MRI é extremamente sensível na detecção de doenças infiltrativas que afectem os tecidos moles, como no tecido muscular, articulações, tendões e medula óssea, (Forrest & Kraft, 2013) mas devido ao elevado custo e ao tempo anestésico só costuma ser utilizado para estadiamento de tumores cerebrais (Dobson, 2011).

A MRI consegue detectar mais 67% de linfadenomegália que a ecografia, principalmente nos Lnn. Sacrais. A MRI permite uma visualização em simultâneo do tumor primário e dos Lnn. sublombares o que permite mais informação no planeamento cirúrgico e de radioterapia no AGASA (Anderson et al., 2015). Apesar de a MRI ser mais sensível que a CT na definição de tecidos moles, tem custos mais elevados e é

necessário mais tempo de anestesia para o animal. A CT acaba por ser o exame de diagnóstico de eleição (Dobson, 2011; Palladino et al., 2016).

Na Tabela 5 resumem-se as vantagens e desvantagens de cada técnica imagiológica.

Tabela 5 Vantagens e desvantagens de técnicas imagiológicas

	Prós	Estudo	Contras	Estudo
radiografia	Baixo custo	(Dobson , 2011)	Não é muito sensível a alterações anatómicas	(Dobson , 2011)
	Há em todas as clínicas e hospitais	(Dobson , 2011)	Sobreposição de estruturas antepostas	(Forrest & Kraft, 2013)
	Fornecer informação global do paciente	(Forrest & Kraft, 2013)		
	Excelente para imagem óssea, principalmente esqueleto apendicular	(Forrest & Kraft, 2013)		
EA	Não necessita de anestesia	(Dobson , 2011)	Subjectivo	Anderson et al. (2015)
	Não é um exame demorado	Anderson et al. (2015)	Afectado pelo tamanho do animal	Fields et al. (2012)
			Afectado pela interferência de gás artefacto	Fields et al. (2012)
			Depende da habilidade do veterinário	Anderson et al. (2015)
			Limitado a uma zona corporal	Pollard et al. (2017)
CT	Não depende da mestria do operador	(Dobson , 2011)	Mais demorado que EA	Fields et al. (2012)
	Não é afectado pelo volume corporal do animal	Fields et al. (2012)	Custos elevados	Fields et al. (2012); Magestro & Gieger (2017)
	Abrange o corpo todo do animal	Fields et al. (2012)	Necessário anestesia	Magestro & Gieger (2017)

	Detecta lesões melhor que EA	Pollard et al. (2017)		
MRI	Não depende da mestria do operador	(Dobson , 2011)	Mais demorado que EA e CT	(Dobson , 2011); Palladino et al. (2016)
	Detecta lesões melhor que EA e CT	(Dobson , 2011); Pollard et al. (2017)	Custos elevados	Palladino et al. (2016)
	Abrange o corpo todo do animal	(Dobson , 2011)	Necessário anestesia	(Dobson , 2011); Palladino et al. (2016)
	Não é afectado pelo volume corporal do animal	(Dobson , 2011)		

1.6. Tratamento e Prognóstico

O tratamento para o AGASA pode ser simples, em que cirurgia é o método mais usado (Turek et al., 2003; Meier et al., 2017). No entanto, pode haver uma associação entre cirurgia e protocolos de quimioterapia e/ou radioterapia (Meier et al., 2017). Segundo Majeski et al. (2017) o tratamento mais recomendado é a conjugação cirúrgica, incluindo remoção do tumor e linfonodos (em caso de linfadenomegália), com terapia adjuvante usando quimioterapia e/ou radioterapia de forma a controlar a progressão das metástases. No entanto o tratamento deve ser personalizado ao estadio do tumor do paciente (Polton & Brearley, 2007). Segundo o algoritmo criado por Polton & Brearley (2007) os pacientes com doença avançada em que já estão presentes metástases pulmonares e/ou viscerais, não recebem terapia. Os pacientes com metástases nos linfonodos sublobares cujas dimensões são superiores a 4,5 cm devem receber tratamento quimioterápico. Após o tratamento quimioterápico deve reavaliar-se o tamanho tumoral da massa primária. Caso a massa tumoral primária tenha dimensões inferiores a 2,5 cm, o paciente deve ser tratado com cirurgia e eventualmente receber tratamento radioterápico. No entanto, se as dimensões da massa primária forem superiores a 2,5 cm o paciente deve continuar o tratamento quimioterápico, possivelmente iniciar tratamento radioterápico, e re-avaliar o tamanho tumoral posteriormente. Se as dimensões dos linfonodos sublobares forem inferiores a 4,5 cm o tratamento vai depender do tamanho da massa primária. Caso a massa primária for

inferior a 2,5 cm, o tratamento pode consistir em cirurgia ou cirurgia e radioterapia. No entanto, se a massa primária for superior a 2,5 cm, o paciente deve iniciar tratamento quimioterápico. Posteriormente re-avaliar o tamanho da massa primária e, caso o tamanho tumoral tiver dimensões inferiores a 2,5 cm, o paciente deve ser retirada a massa tumoral e eventualmente iniciar tratamento radioterápico. Nos pacientes em que não existe evidência de metástases nos linfonodos sub-lombares o tratamento vai depender das dimensões da massa tumoral primária. Nos casos em que a massa tumoral tem dimensões superiores a 2,5 cm, o paciente é indicado para tratamento de quimioterapia e posteriormente re-avaliar o tamanho da massa tumoral. Se a massa tumoral primária tiver dimensões inferiores a 2,5 cm, deve retirar-se cirurgicamente a massa primária e possivelmente iniciar radioterapia.

1.6.1. Estabilização pré-cirúrgica:

No período pré-cirúrgico o animal deve ter um estado clínico estável, é neste período de tempo que se procede ao tratamento de doenças relacionadas ou não relacionadas com AGASA.

A hipercalcémia de malignidade está relacionada com AGASA e pode ser uma urgência médica em que o tratamento consiste em terapias que promovam a perda de cálcio através do aumento da expressão de cálcio e/ou inibição da reabsorção óssea (Bergman, 2013). A severidade da sintomatologia vai determinar qual a melhor terapia a ser aplicada no paciente (Bergman, 2013).

Quando a hipercalcémia é ligeira e os sinais clínicos são pouco evidentes ou inexistentes a terapia para hipercalcémia é re-hidratação com 0,9% NaCl. No entanto se a hipercalcémia é moderada e há presença de sinais clínicos a terapia mais aconselhada é re-hidratação com 0,9% NaCl e administração de furosemda (1-4 mg/Kg a cada 8-24 horas por IV ou PO) após re-hidratação completa do paciente. Se os valores de cálcios estão muito alterados e os sinais clínicos são severos é considerado uma urgência oncológica e para além da terapia usada aquando a hipercalcémia é moderada também se pode administrar bisfosfonatos, ^[1] pamidronato (1-1.5 mg/kg IV a cada 2-3 semanas), calcitonina de Salmão (4-10 MRC unidades/kg SQ diariamente) (Bennet et

al., 2002; Bergman, 2013; Ragni, 2012;). A remoção do tumor normaliza as concentrações de Cálcio na maioria dos casos (Ragni, 2012).

1.6.2. Cirurgia

A saculectomia dos sacos anais é o método cirúrgico de eleição. Existem duas técnicas, a técnica fechada e a aberta, no entanto em casos de neoplasia deve-se sempre optar pela técnica fechada, assim como a dissecação em bloco de modo a minimizar o contacto com o(s) saco anal/sacos anais (Ragni, 2012). Deve-se efectuar uma incisão vertical paralela ao ânus, e a dissecação do saco anal deve ser realizada a partir da base do saco em direção ao orifício deste, de modo a separar o saco anal das fibras musculares do esfíncter anal externo e interno (Ragni, 2012; Charlesworth, 2014). De forma a minimizar a lesão no esfíncter a dissecação deve ser mantida perto da parede do saco anal (sem a perfuração deste) (Ragni, 2012). O saco anal possui uma coloração acinzentada que contrasta com o vermelho das fibras muscular, no entanto deve-se recorrer a materiais como gel para saco anal e parafina líquida ou instrumentos como cateteres de Foley ou hemostatos curvados na diferenciação do saco anal que se introduzem no saco anal (Ragni, 2012). Aquando a disseção o ducto é ligado na sua origem, na junção mucocutânea e cortado (Ragni, 2012)

Na dissecação de tumores deve-se ter em conta que as margens retiradas devem conter tecido macroscopicamente normal, sendo que os critérios normalmente usados são: aderência da massa às estruturas adjacentes, tamanho da massa e percentagem do envolvimento do esfíncter anal externo (Potanas et al., 2015).

No entanto, nos sacos anais, nem sempre é possível realizar a remoção de grandes margens do tumor devido à localização anatómica do tumor e ao tipo (Ragni, 2012; Potanas et al., 2015).



Figura 7 Imagem macroscópica de um adenocarcinoma dos sacos anais numa cadela esterilizada (adaptado de Cup et al., 2012)



Figura 8 Imagem da cirurgia de adenocarcinoma dos sacos anais ao tumor primário (adaptado de Cup et al., 2012)



Figura 9 Imagem da cirurgia de adenocarcinoma dos sacos anais ao tumor primário (adaptado de Cup et al., 2012)

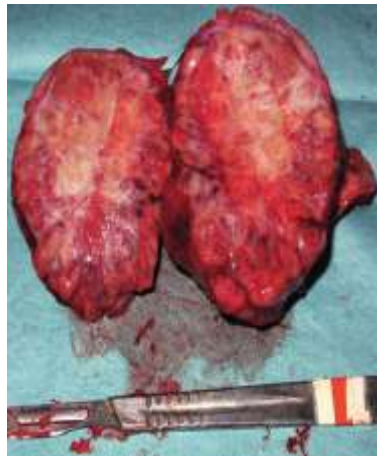


Figura 10 Imagem macroscópica do tumor AGASA após remoção. (adaptado de Cup et al., 2012)

A evidência de metástases nos linfonodos regionais pode ser um indicador de metastização sistêmica e consequentemente um mau prognóstico para o paciente, logo durante a remoção do tumor primário a linfadenectomia regional também deve ser considerada (Aronson, 2012). Na laparotomia medial deve-se começar por transferir o cólon descendente para um dos lados e encontrar o pulso da artéria aorta descendente. Os linfonodos ilíacos encontram-se entre o circunflexo da a. aorta e as artérias ilíacas externas, ao nível da 5ª e 6ª vértebra lombar. Já os Ln. hipogástricos estão localizados entre as artérias ilíacas interna e externa, ventrais à 6ª e 7ª vértebra lombar. O cirurgião deve ter cuidado ao remover aos linfonodos devido às adesões que pode haver entre os linfonodos e músculos sublombares ou paredes vasculares, o que pode provocar uma hemorragia (Culp et al., 2012).

É recomendada a administração de analgésicos sistêmicos até 72 horas após a cirurgia. Os níveis de cálcio devem ser monitorizados uma vez ao dia durante 48 horas, no entanto costumam normalizar após 24 horas à cirurgia. O paciente deve usar sempre um colar isabelino para prevenir autotraumatismo (Culp et al., 2012).

Durante e após a cirurgia podem haver várias complicações que podem comprometer o bem estar e até mesmo a vida do animal. Na tabela 6 estão demonstradas as várias complicações cirúrgicas.

Tabela 6 Complicações cirúrgicas em AGASA

Estudo	Complicações na cirurgia	Estudo	Complicações pós-cirurgia
(Hobson et al., 2006) (Ragni, 2012)	Hemorragia – associada a complicação de linfadenotomia; pode ser fatal	(Hobson et al., 2006) (Cup et al., 2012) (Ragni, 2012)	Incontinência urinária temporária ou permanente devido a lesão neurológica durante a Linfadenectomia
(Hobson et al., 2006)	Arritmia Ventricular que pode conduzir a Fibrilação ventricular e consequentemente a morte do paciente – devido a efeitos anestésicos.	Aronson (2012)	Incontinência fecal
(Cup et al., 2012)	Tenesmo temporário	(Ragni, 2012)	Incontinência fecal- devido a lesões no esfíncter anal
(Cup et al., 2012)	Hematoquécia temporária- pode aparecer durante as primeiras 48 h após cirurgia; é auto-limitante	(Barnes & Demetriou, 2016)	Incontinência fecal- devido a lesões no esfíncter anal Deiscência da incisão
(Cup et al., 2012)	Hipercalcémia - raro	(Barnes & Demetriou, 2016)	Desenvolvimento de fistula recto-cutânea

1.6.3. Quimioterapia

Num estudo incluindo 74 cães com AGASA, 40,5% deles receberam tratamento com carboplatina e 59,5% não receberam qualquer tratamento quimioterápico. Os autores concluíram que a administração de carboplatina não teve impacto significativo na sobrevida dos pacientes excepto nos cães que não tinham metástases aquando o diagnóstico. A mediana e o tempo de progressão para os pacientes que receberam tratamento quimioterápico foi de 723 dias. Os pacientes que só realizaram tratamento cirúrgico, a mediana e o tempo de progressão foi de 581 dias (Wouda et al., 2013).

No estudo de Turek et al. (2001) administraram tratamento adjuvante de mitoxantrona e radioterapia em 15 cães com AGASA. A mediana para o tratamento conjunto de mitoxantrona e radioterapia foi de 956 dias, o tempo médio livre de doença foi de 287 dias e a sobrevida foi de um ano em 47% dos cães.

Num trabalho incluindo 14 cães com AGASA tratados com cirurgia citoreductiva e melfalano, e 5 cães controlo concluiu-se haver um controlo satisfatório na progressão de AGASA e vantagens na cirurgia citoreductiva juntamente com quimioterapia em vez da cirurgia sozinha (Emms., 2005).

Já num estudo incluindo 20 cães que receberam tratamento quimioterápico, a 4 pacientes (9%) foi administrada doxorrubicina. Destes, 50% apresentaram-se com doença estável (Bennet et al., 2002).

Em 3 cães com AGASA tratados com clorambucil como quimioterapia metronómica: 2 dos pacientes obtiveram doença estável e em 1 paciente a doença progrediu (Leach et al., 2012).

1.6.4. Outros tratamentos

O fosfato de toceranib, é uma molécula pequena que actua como um inibidor competitivo do trifosfato de adenosina, prevenindo a fosforilação do receptor e consequentemente tradução do sinal. Foi administrado a 32 cães com AGASA. Destes, 28 pacientes responderam ao tratamento, em que 8 tiveram uma resposta parcial e os outros 20 a doença estabilizou. A duração média para os pacientes com resposta parcial foi 22 semanas e para os pacientes com doença estável foi 30,5 semanas. (London et al., 2012).

1.6.5. Radioterapia

No estudo Polton & Brearley (2007) foi usado o protocolo de radioterapia hipofracionada que consistiu em administrar radioterapia com um acelerador linear 4MeV, em 4 frações semanais de 900 cGy, a radiação tinha um ângulo tangencial ao ânus para evitar o recto. O estudo teve 2 grupos: o grupo A, com população de 80 cães e o grupo B com uma população de 50 cães. No grupo A só 8 cães é que realizaram tratamento com radioterapia hipofracionada. No entanto devido a ser uma população pequena, não foi possível perceber se o tratamento adjuvante com radioterapia traz benefícios aos pacientes com carcinoma dos sacos anais. O tempo de sobrevida do grupo A foi de 479 dias, no entanto não especificam o tempo de sobrevida para os pacientes que tiveram radioterapia como tratamento adjuvante. No grupo B nenhum

cão teve tratamento com radioterapia, contudo o tempo de sobrevida deste grupo foi 508 dias.

No estudo Turek et al. (2003) foi usado uma combinação de radioterapia e quimioterapia (com mitoxantrona) como tratamento adjuvante à cirurgia. Sendo que o protocolo usado para radioterapia consistiu em administrar Radioterapia com cobalto-60 com uma unidade de radioterapia de feixe externo numa dose de Dose de 48 Gy em fracções diárias de 15 x 3.2 Gy 5x por semana. A população de pacientes neste estudo foi de 15 cães e todos os pacientes receberam tratamento radioterápico no local do tumor primário. Contudo 12 receberam tratamento radioterápico na zona dos linfonodos sublobares. Os resultados deste estudo foram que 73 % (n=11) não tiveram sucesso no tratamento, 6,6% (n=1) teve recorrência do tumor, 6,6% (n=1) teve um tumor contra-lateral. Durante o tratamento foram detectados vários efeitos secundários, agudos e crónicos, como descamação húmida, colite aguda e crónica, tenesmo, estrituras rectais e mudanças na defecação.

Neste estudo cães sem metástases tiveram taxas de sobrevida mais altas do que os pacientes que apresentavam metástases ao diagnóstico. A mediana de sobrevida para o tratamento conjunto de mitoxantrona e radioterapia foi de 956 dias, o tempo médio livre de doença foi de 287 dias e 47% dos cães sobreviveram pelo menos um ano.

Na tabela 7 estão vários exemplos de toxicidade em AGASA:

Tabela 7 Toxicidade em AGASA por radioterapia

Estudo	Exemplos de efeitos secundários de toxicidade por Radioterapia em AGASA
(Turek et al., 2003)	Tenesmo
(Turek et al., 2003) (Meier et al., 2017)	Estrituras rectais
(Meier et al., 2017)	Colite aguda ou crónica
(Turek et al., 2003) (Meier et al., 2017)	Descamação húmida
(Turek et al., 2003)	Mudanças na defecação
(Meier et al., 2017)	Eritema
(Meier et al., 2017)	Alopécia

1.6.6. Prognóstico

O prognóstico de AGASA vai depender de vários factores que podem estar relacionados com o tumor como o tamanho, localização, presença de metástases e hipercalcémia, depois com a modalidade terapêutica escolhida e com a rapidez da detecção do tumor, quanto mais cedo for detectado mais probabilidades há de sucesso (Ragni 2012). Cães com AGASA têm um tempo de sobrevida de 1.7 a 3 anos, apesar de não ser a realidade da maioria devido à incidência de metástases (Majeski et al., 2017). No estudo Potanas et al. (2015), numa população de 42 cães, 50 % destes tiveram tratamento cirúrgico como único tratamento, os outros 50% tiveram tratamento adjuvante. Neste estudo verificou-se que a linfadenomegália é um factor de mau prognóstico e está relacionado com menor taxa de sobrevida, no entanto a remoção dos Lnn sub lombares aumenta a probabilidade de sobreviver, comparativamente aos casos em que não se realizou linfadenectomia. Neste estudo como não houve diferença significativa entre as medianas dos dois grupos, os autores calcularam a mediana do

grupo todo. A mediana foi de 404 dias e a média de dias livres sem doença foi de 261,5 dias.

No estudo Barnes & Demetriou (2016), numa população de 52 cães, 24 cães (46,1%) tinham metástases nos linfonodos, 50% da amostra populacional foi submetida a linfadenectomia. A mediana de vida foi de 713 dias e o tempo médio livre de doença foi de 247 dias.

No estudo Polton & Brearley (2007) foi concluído que cães sem metástases têm mais probabilidades de sobrevida que aqueles que têm metástases. No estudo Ross et al. (1991), 27 cães tiveram 8,3 meses de vida, em que 10 deles tiveram cirurgia ao tumor primário e linfonodos enquanto que os outros 17 não retiraram os linfonodos visto que não havia metástases. Neste estudo também concluíram que a hipercalcémia e metástases eram um factor negativo no prognóstico, e pacientes que tinham hipercalcémia ou metástases distantes só tinham 6 meses de vida. No estudo Bennet et al. (2002) concluíram que cães que só tinham cirurgia como tratamento tinham menos tempo de vida que os paciente tinham tido cirurgia e quimioterapia e cães com hipercalcémia tinham cerca de 7,9 meses e os que não tinham atingiam os 11 meses. Em relação à importância da quimioterapia no estudo de William et al. (2003) cães que recorrem ao tratamento quimioterápico e não cirúrgico tiveram 202 dias de vida, já Emms (2005) conclui que melfalano é benéfico aquando a existência de metastizações nos linfónodos mas Polton & Brearley (2007) não encontra diferenças entre a carboplatina e outros fármacos. Outro estudo sobre mitoxantrona e radiação mostrou que os pacientes tiveram uma sobrevida de 956 dias e um intervalo livre de doença de 287 dias (Turek et al., 2003).

Segundo Potanas et al.(2015) o tamanho tumoral não tem qualquer influência na sobrevida dos cães com AGASA, no entanto segundo William et al., (2003) cães com tumores com mais de 10 cm² vão ter uma media de sobrevida menor. Já Polton & Brearley (2007) também concluiu que tumores maiores de 2,5 cm² vão ser responsáveis por uma diminuição do tempo de vida nos pacientes.

A E-caderina é uma proteína transmembranar que intermedeia as interações de adesão entre as células epiteliais – células epiteliais e células epiteliais – matriz extracelular, a redução da expressão de E-caderina está associada a piores prognósticos em tumores epiteliais em humanos e tumores mamários em cães (Polton et al., 2007). No estudo de Polton et al. (2007) demonstrou que a E-caderina é um indicador de

prognóstico independente e a diminuição da expressão de E-caderina pode substituir os marcadores de prognóstico em tumores epiteliais como o tamanho do tumor. Associação entre a coloração imuno-histoquímica reduzida da E-caderina na membrana citoplasmática e menor tempo de sobrevida em cães com AGASA.

2. Objectivo

O objectivo deste estudo foi estudar, descrever quatro casos clínicos sobre o AGASA em cães e comparar metodologia usada num hospital de referência de cirurgia de tecidos moles no Reino Unido com a metodologia sugerida pela literatura actual.

3. Materiais e Métodos

Os 4 pacientes foram acompanhados pela equipa de médicos veterinários certificados em cirurgia de tecidos moles do hospital Rosemary Lodge. Os dados reportados sobre os pacientes referem-se ao período de 5 de Setembro a 30 de Dezembro de 2016 durante consultas, tempo de internamento e cirurgia. Estes casos foram referenciados por médicos veterinários de clínica geral para esta condição específica.

Para a inclusão dos pacientes para este estudo foram usados como critério a suspeita clínica de AGASA.

Todos os dados foram colhidos durante o estágio, no entanto durante as consultas, exames de diagnóstico imagiológico e procedimento cirúrgico os dados eram recolhidos pelo médico veterinário. Os dados sobre técnicas de diagnóstico como análises bioquímicas foram recolhidos por enfermeiros ou sob a supervisão destes.

4. Casos Clínicos:

4.1. Caso Clínico 1:

Cadela, ovariectomizada da raça Lurcher com 13 anos de idade, com peso corporal de 24 Kg.

Apresentada à consulta de clínica geral com queixa principal de hemorragia na zona perineal. Ao exame objectivo observou-se que a vulva apresentava-se ligeiramente eritematosa, conteúdo impactado e doloroso do saco anal esquerdo, massa perineal com aproximadamente 0,5 cm do saco anal direito. Foi prescrito um anti-inflamatório não esteroide, Meloxicam, e Metronidazol. Ao acompanhamento a impactação do saco anal esquerdo estava resolvido, mas constatou-se ainda estar presente a massa do saco anal direito com ligeiro corrimento hemorrágico à inspecção.

A paciente foi referenciada para uma consulta com um cirurgião certificado em cirurgia de tecidos moles, confirmando-se a presença de uma massa de um tamanho de uma ervilha, na zona do saco anal direito. À inspecção, a massa não tinha sinais de hemorragia, nem protusão do reto e a vulva tinha uma aparência normal. Não foram detectadas outras alterações relevantes no exame objectivo da paciente. Os exames complementares de diagnóstico pedidos foram: ecografia abdominal e análise bioquímica, electrólitos e gasimetria. Ao exame ecográfico abdominal não foram visualizadas alterações compatíveis com metástases nos linfonodos sublobares, nem linfadenomegália. Não foi visualizada qualquer outra alteração abdominal. Observou-se ligeira hipercalcémia com uma concentração de cálcio ionizado de 1,34 mmol/L (1.15 – 1.33 mmol/L).

Tabela 8 Resultados da análise bioquímica do caso clínico 1

Analises Bioquímicas		Valores Referência (sangue venoso)
pH	7,4	7.32-7.43 em sangue venoso
pCO ₂	36,5 mmHg	42-51 em sangue venoso
pO ₂	30,3 mmHg	sem referencia
cHCO ₃ ⁻	22,7 mmol/L	22-29 em sangue venoso
BE (ecf)	2,1 mmol/L	-2-+3
cSo ₂	58,6%	94-98%
Na ⁺	148 mmol/L	138–146 mmol/L
K ⁺	3,4 mmol/L	3.5 – 4.5 mmol/L
Ca ²⁺	1,34 mmol/L	1.15 – 1.33 mmol/L
Cl ^{-*}	111 mmol/L	109-122 mmol/L
cTCO ₂	23,8 mmol/L	23-30 em sangue venoso
AGapk (Anion gap)*	18 mmol/L	3-30 mmol/L
HcT	43%	38– 51 %
cHgb	14,8 g/dL	12– 17 g/d
Glu	7,0 mmol/L	4.1-5.5 mmol/L
Lac	4,36 mmol/L	0.56 - 1.39 mmol/L
Creat*	105 µmol/L	44-159 µmol/L

*Valores de referência de IDEXX

Entendeu-se haver indicação clínica para tratamento cirúrgico. A pré-medicação foi administrada à paciente e antes de ser iniciada a incisão cirúrgica foi administrado um antibiótico de segunda geração, via subcutânea Cefuroxime (Zinacef[®], Glaxo Operations , Reino Unido) com dose de 31 mg/Kg. A massa foi removida através da técnica cirúrgica saculectomia fechada do lado direito em que o ducto do saco anal foi suturado com 2 m Monocryl[®], o tecido subcutâneo foi suturado com 2 m Monocryl plus[®] e a pele foi suturada com 1,5 m de Prolene[®].

A paciente ficou hospitalizada até ao dia seguinte para observação pós-cirúrgica, sem intercorrências. Para o período pós-cirúrgico foi prescrito antibiótico de Amoxicilina e Ácido Clavulânico PO SID dosagem de 10 mg/kg (Clavaseptin ® Vetoquinol, Reino Unido) e anti-inflamatório não esteroide Meloxicam (Metacam ® Boehringer-Ingelheim, Reino Unido), durante tempo indeterminado, dose de 0,1 mg/Kg PO SID. Foi recomendado ao cliente o uso de colar isabelino até remoção de suturas, 10 dias após a cirurgia. Ao terceiro dia após a cirurgia a paciente apresentava dermatite junto à cauda do lado esquerdo contra-lateral à sutura. Não foram referidos tenesmo ou incontinência fecal pelo proprietário. Foi prescrita uma pomada de Ácido Fusídico 15 g (Isaderm ®, Synlab, Reino Unido) BID por via tópica na zona inflamada.

A amostra foi enviada para o laboratório especializado em anatomia patológica, Langford Vets Diagnostic Laboratories. O diagnóstico histopatológico foi adenocarcinoma das glândulas apócrinas dos sacos anais. A massa tinha sido removida na totalidade, com a margem mais estreita com menos de 1 mm. A recomendação de acompanhamento clínico do cirurgião para a paciente foi reavaliação 3 meses após cirurgia e depois bianual. Não foi recomendado tratamento adjuvante como quimioterapia e/ou radioterapia, no entanto foi recomendado continuação da administração de Meloxicam (Metacam ® Boehringer-Ingelheim, Reino Unido) na dose de 0,1 mg/Kg PO uma vez ao dia, por tempo indeterminado.

Aos 6 meses de pós-operatório, a paciente foi apresentada a uma consulta de clínica geral com queixa de hemorragia ligeira na zona perineal. Durante o exame físico não foi identificado sangue nas fezes. Devido ao historial de AGASA foi novamente referenciada para o cirurgião certificado em cirurgia de tecidos moles. Foram realizados novos exames complementares de diagnóstico nomeadamente ecografia, radiografia, hemograma e bioquímica sérica.

Ao hemograma verificou-se policitémia relativa: hemoconcentração, com hematócrito de 59% (38 a 51 %). Na análise SDMA o valor também estava acima dos parâmetros de referência com o valor de 23 µg/dL (1 a 14 µg/dL), sendo indicador que a função renal pode estar comprometida. Os restantes valores encontravam-se dentro dos valores de referência. Não se chegou a um diagnóstico definitivo para a hemorragia ligeira da zona perineal mas não havia evidência de recidiva clínica de AGASA. O saco anal contra-lateral também não apresentava qualquer lesão.

4.2. Caso Clínico 2:

Cão castrado/orquiectomizado da raça Beagle com 12 anos de idade, com peso corporal de 16 Kg.

O paciente apresentado à consulta de clínica geral com queixa de desconforto/dor ao movimentar a cauda.

Três anos antes tinha sido diagnosticado com AGASA no saco anal direito. No exame objectivo tinha-se confirmado presença de uma massa de 3 cm de diâmetro na zona perineal direita e observado claudicação do membro pélvico direito e dor no exame de extensão da anca. Durante o processo de diagnóstico verificou-se presença de ligeira hipercalcémia com o valor do cálcio total de 3,1 mmol/L (1,98 a 3,00 mmol/L) e presença de leucopenia. Ao exame ecográfico abdominal não foram visualizadas alterações compatíveis com metástases nos linfonodos sub-lombares nem linfadenomegália. Também não houve visualização de outras alterações abdominais. O paciente foi tratado cirurgicamente por saculectomia fechada do lado direito, e a amostra foi enviada para o laboratório Langford Vets Diagnostic Laboratories. Não houve nenhuma conclusão sobre a razão da claudicação, sendo esta desconhecida.

Ao exame objectivo detetou-se uma massa na zona perineal direito e foi efectuado uma biópsia à massa como exame de complementar de diagnóstico. O diagnóstico histopatológico foi adenocarcinoma do saco anal.

O paciente foi referenciado para uma consulta com um cirurgião certificado em cirurgia de tecidos moles. Ao exame objectivo confirmou-se a presença de uma massa do tamanho de uma ervilha, localizada no saco anal direito. Não foram detectadas outras alterações relevantes durante exame objectivo do paciente e o dono não reportou alterações do estado do paciente nem outras queixas relevantes. Os exames de diagnóstico complementares pedidos foram: ecografia abdominal e análise bioquímica, electrólitos e gasimetria. Ao exame ecográfico foram sugestivos pontos de mineralização no parênquima hepático, baço, rins, bexiga e aumento do linfonodo ilíaco medial direito com dimensões de 0,5 x 1,3 cm e aparência hipoecogénica. Não foi reportado qualquer alteração compatível com metástases nem foram visualizadas outras alterações abdominais. Observou-se ligeira hipercalcémia com uma concentração de cálcio ionizado com valor de 1,4 mmol/L (1.15 – 1.33 mmol/L). Entendeu-se haver

indicação médica para tratamento cirúrgico. Foi administrado a pré-medicação ao paciente e antes de se iniciar a incisão cirúrgica foi administrado um antibiótico de segunda geração via subcutânea Cefuroxime (Zinacef ® Glaxo Operations , Reino Unido) dose de 47 mg/kg do cão e 0,1 mg/Kg PO de Meloxicam (Metacam ® Boehringer-Ingelheim, Reino Unido). A massa perineal foi removida através de saculectomia fechada. O ducto do saco anal foi suturado com 2 m Monocryl ®, o tecido subcutâneo foi suturado com 2 m Monocryl plus ® e a pele foi suturada com 1,5 m de Prolene ®. O paciente ficou internado durante 24 horas para observação cirúrgica, sem intercorrências. Para o período pós-cirúrgico foi prescrito Amoxicilina e Ácido Clavulânico (Clavaseptin ® Vetoquinol, Reino Unido), PO, dose 16 mg/kg e anti-inflamatório não esteroide 0,1 mg/Kg PO de Meloxicam (Metacam ® Boehringer-Ingelheim, Reino Unido) durante tempo indeterminado. Foi recomendado ao dono o uso de colar isabelino até remoção de suturas, 10 dias após a cirurgia. A amostra foi enviada para o laboratório especializado em anatomia patológica Langford Vets Diagnostic Laboratories e foi reportado que o diagnóstico histopatológico foi AGASA. A massa tinha sido removida na totalidade, com a margem mais estreita com menos de 1 mm. As duas secções retiradas da amostra do paciente tinham aparência microscópica semelhante e consistiam numa neoplasia epitelial multilobular com margem parcial estreita com tecido adiposo e tecido fibrótico com algum músculo. Os lóbulos eram formados por camadas com disposição acinar de células epiteliais com núcleo redondo relativamente uniforme e com um único nucleolo e citoplasma eosinofílico circundante. Existiam 0 - 2 mitoses por x 400 campo. As células neoplásicas estendiam-se até às margens da amostra. Não havia evidências claras de invasão vascular. Foi recomendado pelo cirurgião que durante o acompanhamento clínico o paciente fosse reavaliado 3 meses após a cirurgia e continuação da administração de Metacam ® 0,1 mg/Kg PO por tempo indeterminado, contudo não foi recomendado terapia adjuvante.

4.3. Caso Clínico 3:

Cadela ovariectomizada da raça Labrador Retriever com 10 anos de idade.

Apresentada ao Hospital Rosemary Lodge com queixa de massa perineal e para realização de exame complementar de diagnóstico tomografia computadorizada e cirurgia. Os exames complementares de diagnósticos pedidos foram: tomografia computadorizada e análise bioquímica, electrolitos e gasimetria. Ao exame de CT foram visualizadas várias alterações compatíveis com metástases nos linfonodos sublobares e canal pélvico e foi visualizada uma massa perineal do lado esquerdo. A paciente apresentava anemia com um hematócrito manual de 34%. Observou-se hipercalcémia com valor de cálcio ionizado de 1,7 mmol/L (1.15 – 1.33 mmol/L), o tratamento consistiu em administrar fluidos Hartmanns® durante a cirurgia. Entendeu-se haver indicação clínica para tratamento cirúrgico. Foi administrado a pré-medicação à paciente e antes de se iniciar a incisão cirúrgica foi administrado um antibiótico de segunda geração de forma subcutânea de dose 750 mg Cefuroxime (Zinacef® Glaxo Operations, Reino Unido), fluidoterapia Hartmanns® e foi realizada tipagem sanguínea por Kit cães/gatos e o tipo sanguíneo era DEA1. Os 4 linfonodos sublobares e 1 intrapélvico foram removidos através de laparotomia exploratória. Aproximadamente 80 a 90% da massa perineal visível macroscopicamente foi excisionada através de saculectomia de técnica fechada do lado esquerdo. A sutura da parede abdominal foi realizada com 0 PDS plus® e a pele com Nylon®. O material cirúrgico usado para suturar o períneo e o tecido subcutâneo foi 3m PDS e a pele foi suturada com agafos cirúrgicos. Como complicação intra-cirúrgica a paciente sofreu uma hemorragia interna e procedeu-se a uma transfusão sanguínea.

A paciente não recuperou da anestesia geral e não foi possível identificar a causa da morte. No entanto especula-se que a causa tenha sido devido a hemorragia, controlo inadequado de hipercalcémia no período pré- ou pós-operatório ou problemas relacionados com o risco anestésico.

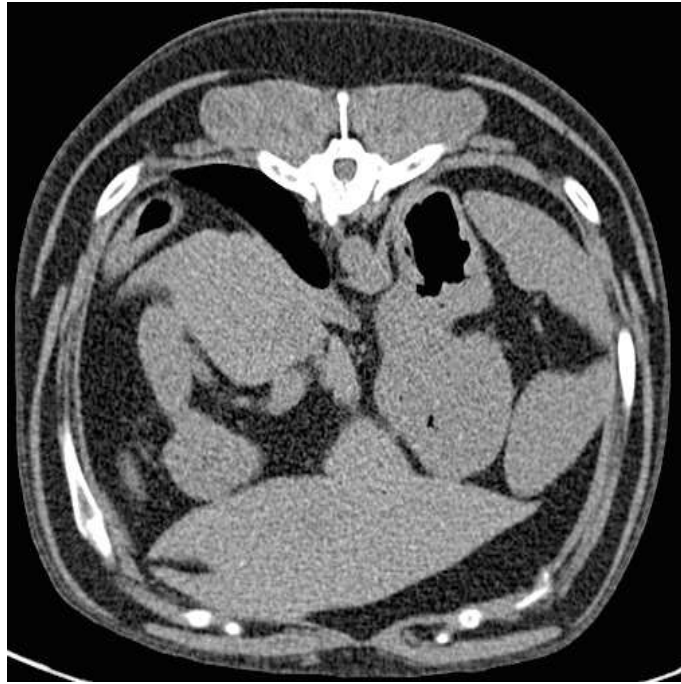


Figura 11 Imagem de CT abdominal sem contraste da paciente do caso clínico 3 com suspeita clínica de AGASA com uma massa perineal extensa do lado esquerdo e vários linfonodos sublobares com alterações compatíveis com metástases; imagem cedida pelo Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.



Figura 12 Imagem de CT abdominal sem contraste da paciente do caso clínico 3 com suspeita clínica de AGASA com uma massa perineal extensa do lado esquerdo e vários linfonodos sublobares com alterações compatíveis com metástases; imagem cedida pelo Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.

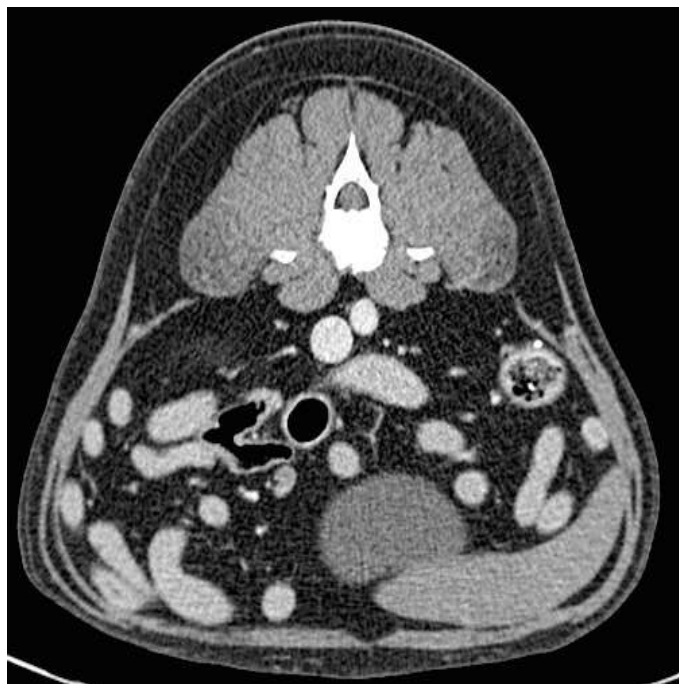


Figura 13 Imagem de CT abdominal pós contraste da paciente do caso clínico 3 com suspeita clínica de AGASA com uma massa perineal extensa do lado esquerdo e vários linfonodos sublobares com alterações compatíveis com metástases; imagem cedida pelo Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.

4.4. Caso Clínico 4:

Cão castrado/orquiectomizado da raça Labrador retriever, com 10 anos de idade, com peso corporal de 32 Kg.

Apresentado a consulta de clínica geral para consulta de rotina. Ao exame objectivo observou-se massa perineal.

O paciente foi referenciado para um cirurgião certificado em cirurgia de tecidos moles, confirmando-se uma massa perineal do tamanho de uma ervilha, na zona do saco anal direito. Os exames complementares de diagnóstico pedidos foram: tomografia computadorizada torácica e abdominal e electrólitos e gasimetria. Ao exame tomográfico computadorizado não foi visualizado nenhuma alteração abdominal nem torácica compatível com metastização. Observou-se hipercalcémia com uma concentração de cálcio ionizado com o valor de 1,4 mmol/L (1.15 – 1.33 mmol/L).

Entendeu-se haver indicação clínica para tratamento cirúrgico. A pré-medicação foi administrada e antes de ser iniciada a incisão cirúrgica foi administrado um antibiótico de segunda geração de forma subcutânea Cefuroxime (Zinacef ® Glaxo

Operations , Reino Unido) de dose de 23 mg/kg e dose de 0,1 mg/Kg de Meloxicam (Metacam ®, Boehringer-Ingelheim, Reino Unido) PO. A massa perineal foi removida através de saculectomia de técnica fechada no lado direito, com a incisão a ser realizada a 3 cm sobre o saco anal direito. O saco anal foi suturado com 2 m Monocryl®, o tecido subcutâneo foi suturado com 2 m Monocryl plus ® e a pele foi suturada com 1,5 m de Prolene ®.

O paciente ficou internado durante 24 horas, sem intercorrências. Para o período pós-cirúrgico foi prescrito antibiótico de Amoxicilina e Ácido Clavulânico (Clavaseptin ® Vetoquinol, Reino Unido) de dose de 16 mg/Kg, BID e anti-inflamatório não esteroide dose de 0,1 mg/Kg de Meloxicam (Metacam ® Boehringer-Ingelheim, Reino Unido) SID com o alimento durante tempo indeterminado. Foi recomendado ao cliente o uso de colar isabelino até remoção de suturas, 10 dias após a cirurgia. A recomendação de acompanhamento clínico do cirurgião para o paciente foi reavaliação 3 meses após cirurgia e depois bianual. Não foi recomendado tratamento adjuvante como quimioterapia e/ou radioterapia, no entanto foi recomendado continuação da administração de Meloxicam de 0,1 mg/Kg, SID com o alimento por tempo indeterminado.

Foi reportado pelo laboratório especializado em histopatologia Langford Vets Diagnostic Laboratories que o diagnóstico histopatológico era AGASA. A massa parecia estar toda contida na amostra, com a margem mais estreita com menos de 1 mm. A neoplasia na submucosa era infiltrativa, não encapsulada e bem circunscrita. As células neoplásicas estavam organizadas em ninhos e cordas e eram suportadas pelo estroma fibrovascular fino. As células neoplásicas eram poligonais com uma quantidade moderada de citoplasma eosinofílico e bordas celulares indistintas. Os núcleos tinham forma oval com pontos de cromatina e um nucléolo. Presença de anisocitose e polimorfia nuclear. Foram observadas 12 mitoses dentro de 10 campos de alta potencia. As células neoplásicas não se estendiam para lá de 1 mm das bordas horizontais e profundas dos tecidos nas secções examinadas.

Aos 12 meses de pós-operatório, o paciente apresentou-se a consulta de referência para cirurgia de tecidos moles com queixa de recidiva de massa no saco anal direito. O dono reportou que o paciente tinha realizado há 5 meses uma tomografia computadorizada abdominal e não tinham sido visualizadas alterações. Ao exame físico foi confirmado uma massa do tamanho de uma ervilha no saco anal direito, compatível

com recidiva de AGASA, e uma massa do tamanho de uma ervilha na zona dorsal do recto. Durante o período de exames de diagnóstico ao exame CT torácico e abdominal foram detectados dois linfonodos sublobares pélvicos aumentados de tamanho, compatíveis com metástases. O paciente foi admitido a cirurgia. As massas retroperitoneais, a camada superior da mucosa rectal e os linfonodos sublobares aumentados foram removidos através de laparotomia exploratório caudal. Após a cirurgia o paciente foi prescrito ao paciente anti-inflamatório por tempo indeterminado e recomendado tratamento quimioterápico com Melfalano PO. Durante o período de internamento e antes de iniciar o tratamento quimioterápico, foi realizado um exame hematológico, onde foi observada anemia macrocítica hipocrômica, linfopenia e leucopenia. No entanto, como o paciente foi referenciado novamente para a equipa de clínica geral para tratamento quimioterápico, a equipa de clínica geral ficou responsável por todos os tratamentos necessários.

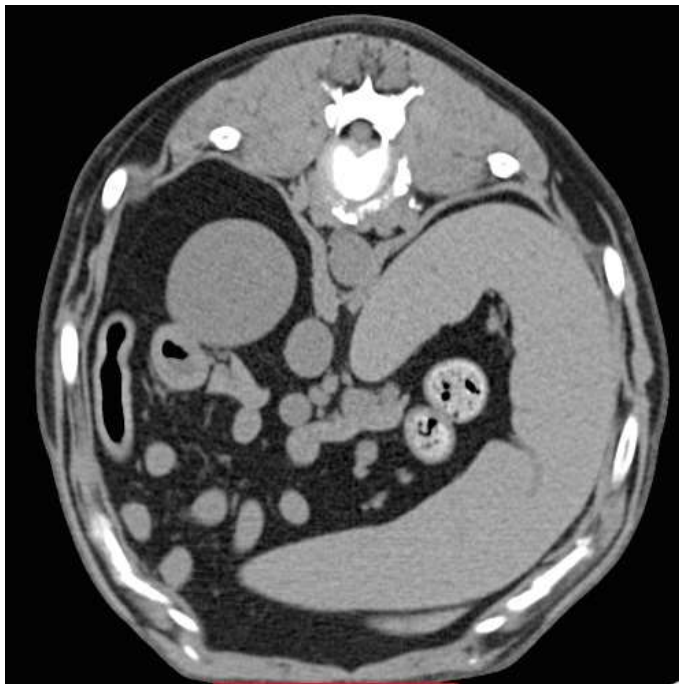


Figura 14 Imagem de CT abdominal sem contraste do paciente do caso clínico 4 com suspeita clínica de AGASA com uma massa perineal do lado direito e sem outras alterações visíveis; imagem cedida pelo Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.



Figura 15 Imagem de CT abdominal com contraste do paciente do caso clínico 4 com suspeita clínica de AGASA com uma massa perineal do lado direito e sem outras alterações visíveis; imagem cedida pelo Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.



Figura 16 Imagem CT torácica sem contraste do paciente do caso clínico 4 com suspeita clínica de AGASA sem alterações visíveis compatíveis com metástases na região torácica cedidas pelos Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.



Figura 17. Imagem CT torácica pós contraste do paciente do caso clínico 4 com suspeita clínica de AGASA sem alterações visíveis compatíveis com metástases na região torácica cedidas pelos Hospital Rosemary Lodge e médico veterinário Dr. Alasdair Moore.

5. Discussão dos casos clínicos:

O AGASA é um tipo de neoplasia maligna incomum e tem 2% de probabilidade de se desenvolver na população canina (Bennet et al., 2002; Emms, 2005; Potanas et al., 2015; Palladino et al., 2016), com propensão para metastizar inicialmente para os linfonodos sublobares e depois para órgãos distantes (Keyerleber et al., 2012; Ragni, 2012).

Neste trabalho foi efectuada a descrição de quatro casos de AGASA.

Nos casos clínicos descritos dois dos pacientes eram do género masculino e dois eram do género feminino. Na literatura actual não está descrito predisposição de género em pacientes com AGASA (Bennet et al., 2002; Williams et al., 2003; Anderson et al., 2015; Potanas et al., 2015).

No Reino Unido, segundo a estatística da organização Kennel Club em 2016, a raça Labrador retriever é a mais popular, o que poderá ter influenciado a quantidade de pacientes da raça Labrador Retriever (Kenner Club, 1996). Esta raça parece ser predisposta a desenvolver AGASA segundo a literatura recente (Bennet et al., 2002; Turek & Withrow, 2013; Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017; Potanas et al.,

2015; Meier et al., 2017). Todos os pacientes eram séniores, sendo este um dado concordante com a faixa etária em que mais incide esta neoplasia (Bennet et al., 2002; Turek & Withrow, 2013; Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017; Potanas et al., 2015; Majeski et al., 2017; Meier et al., 2017).

Relativamente aos casos clínicos descritos, nenhum paciente apresentou os sinais sistémicos mais frequentemente descritos em AGASA. O paciente do caso clínico 1 apresentou-se à consulta com hemorragia perineal, o paciente do caso clínico 2 com dor/desconforto na movimentação da cauda e o paciente do caso clínico 3 foi apresentado ao hospital para investigação da massa perineal, não havendo contudo registo da história prévia. O paciente do caso clínico 4 não apresentava sintomatologia e a massa perineal foi descoberta durante uma consulta de rotina.

Neste trabalho constatou-se que todos os pacientes tinham hipercalcémia. Curiosamente, está descrito que a incidência de hipercalcémia em AGASA atinge 50% dos pacientes. A hipercalcémia em AGASA está relacionada com o síndrome paraneoplásico de hipercalcémia humoral de malignidade e está associada a um mau prognóstico (Turek & Withrow, 2013; Potanas et al., 2015). O motivo para que todos os pacientes tenham sido diagnosticados com hipercalcémia poderá ter sido devido a este estudo ter uma amostragem pequena. Aquando o diagnóstico de hipercalcémia deve-se instituir urgentemente fluidoterapia para suporte renal e dependendo da severidade dos sinais clínicos tratamentos complementares, como furosemida e/ou glucocorticoides. Nos casos acima descritos nenhum dos pacientes dos casos clínicos 1, 2 e 4 apresentou sinais clínicos relacionados com hipercalcémia. Como não há registo de historial clínico nem de exame físico do caso clínico 3, não se sabe se a paciente tinha sinais clínicos compatíveis com hipercalcémia, mas de todos os pacientes era a que tinha o valor de cálcio ionizado mais elevado. Porém, a paciente do caso clínico 3 foi a única paciente a receber tratamento para hipercalcémia e que consistiu unicamente em administrar fluidoterapia Hartmanns® durante a cirurgia. A falta de tratamento à hipercalcémia no período pré-cirúrgico, de forma a estabilizar os pacientes, é um aspecto negativo da condução dos casos clínicos, visto que todos os pacientes deveriam ter recebido fluidoterapia e/ou outros tratamentos adjuvantes conforme a necessidade de cada paciente. Para além da falta de tratamento para hipercalcémia, não houve monitorização do nível de cálcio após a cirurgia. Apesar de que segundo o estudo de

Bennet et al. (2002) há normalização do valor de cálcio após a extração tumoral aquando a presença do síndrome de hipercalcémia humoral de malignidade, no entanto Aronson (2012) refere que os níveis de cálcio não são regularizados após a cirurgia aquando a existência de metástases.

Nos casos apresentados, a citologia não foi usada como método de diagnóstico mas poderia ter sido realizado tanto nas massas perineais, de forma a confirmar e diferenciar o tipo de células cancerígenas (Scase & Dobson, 2011), como nos linfonodos em que havia suspeita de metastização, visto que a taxa de metastização em AGASA é de 50% (Meier et al., 2017). Este facto é importante, já que no caso clínico 2, durante o exame ecográfico abdominal foi visualizado o linfonodo ilíaco medial direito com linfadenomegália. O exame citológico neste linfonodo poderia confirmar a presença de células neoplásicas em caso de metástase ou em caso de linfadenomegália por reactividade a presença de células inflamatórias. No entanto, a ausência de um exame citológico pode ter sido devido: à localização da massa primária, elevada probabilidade de ser uma recidiva no caso clínico 2 e outros diagnósticos diferenciais como carcinoma das células escamosas dos sacos anais e adenoma dos sacos anais também seriam abordados cirurgicamente.

O procedimento de estadiamento nos 4 casos não foi uniforme: dois pacientes foram submetidos a exame ecográfico da zona abdominal e os outros dois pacientes a tomografia computadorizada. A ecografia é o método de rastreio mais usado para avaliação dos linfonodos sublobares em AGASA (Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017), no entanto é limitado em identificar linfonodos sacrais e não identifica a quantidade de Ln. ilíacos mediais e hipogástricos como os exames imagiológicos CT e MRI (Anderson et al., 2015; Pollard et al., 2017; Palladino et al., 2016). A CT é uma técnica imagiológica mais precisa que a ecografia na identificação de linfadenomegália (Palladino et al., 2016). Todos os pacientes deveriam ter sido admitidos a exame de CT ou MRI visto que tem menos limitações que o exame ecográfico, no entanto a razão para que dois pacientes tenham sido admitidos para ecografia poderá ter sido por limitação de recursos financeiros por parte dos donos ou por preferência do clínico em conjugar a realização de ecografia abdominal com radiografia torácica e não terem registado a radiografia torácica.

Considerando o estadiamento da organização *World Health Organization* WHO (Dobson, 2011), para tumores epidermais/dermicos, foram atribuídos estadios aos diferentes casos baseados exclusivamente nos exames de diagnóstico imagiológicos e

exame físico. O estadiamento do caso clínico 1 foi “T1, N0, M0” devido à presença de uma massa tumoral primária, sem presença de metástases visíveis. No caso clínico 2 o estadiamento de AGASA foi “T1, N1, M0” devido à presença de uma massa tumoral primária e suspeita de metástases no linfonodo ilíaco medial. A suspeita de metastização parecia ser elevada já que não havia outra razão para linfadenomegalia reactiva, tal como ulceração e/ou inflamação. No caso clínico 3, a existência de uma massa tumoral primária e várias metástases nos linfonodos sublobares sugeria um estadiamento “T2-3, N2-3, M0”. O caso clínico 4 só apresentava uma massa tumoral primária “T1, N0, M0”.

Os estádios nos casos clínicos podem ter sido subestimados devido à ausência de exames imagiológicos torácicos, principalmente nos casos clínicos 2 e 3. No entanto, ao considerar que a causa da linfadenomegalia no caso clínico 2 era devido a metástases pode-se estar a sobrestimar o estadiamento, caso a causa fosse apenas linfadenomegalia reactiva.

A técnica cirúrgica que está recomendada aquando a remoção do tumor primário é a técnica de saculectomia fechada com dissecação em bloco de modo a minimizar o contacto com o saco anal (Ragni, 2012). Considerando a descrição da cirurgia nos casos clínicos, todos os tumores primários foram removidos por saculectomia fechada. No entanto não há registo se a excisão dos sacos anais foi realizada em bloco.

O tratamento recomendado de AGASA no estudo por Majeski et al. (2017) é a remoção cirúrgica do tumor primário e dos linfonodos sub-lombares (em caso de linfadenomegalia) e terapia adjuvante para controlar a progressão da doença. No entanto segundo Polton & Brearley (2007) o tratamento deve ser mais específico a cada estadiamento tumoral. No pacientes com estadiamento de “T1 N0 M0” que corresponde ao estadiamento do caso clínico 1 e 4, os pacientes deveriam ter removido cirurgicamente o tumor primário e como o tamanho tumoral era inferior a 2 cm, os pacientes poderiam ter sido aconselhado a realização de radioterapia para controlo da progressão tumoral. O estadiamento do caso clínico 2 era “T1, N1, M0” que, segundo o algoritmo elaborado por Polton & Brearley (2007), o tratamento apropriado seria cirurgia com remoção do tumor primário e linfonodos sub-lombares com alterações. Se as dimensões dos linfonodos com alterações ultrapasse os 4,5 cm, o tratamento adjuvante indicado seria quimioterapia, se as dimensões dos linfonodos regionais fossem menores que 4,5 cm a cirurgia seria suficiente porque o tumor primário era inferior a 2,5 cm. Contudo se o

tamanho do tumor primário fosse superior a 2,5 então seria aconselhado quimioterapia como terapia adjuvante. O tratamento radioterápico é aconselhado, embora opcional, em ambos os casos. O estadiamento do caso clínico 3 era “T1-2, N2, M0” que segundo Polton & Brearley (2007) deveria-se ter removido cirurgicamente o tumor primário e linfonodos regionais com metástases e complementar com terapia adjuvante. No historial da paciente não está reportado o tamanho dos linfonodos que segundo Polton & Brearley (2007) deve-se complementar o tratamento cirúrgico com quimioterapia se o tamanho dos linfonodos for superior a 4,5 cm. A radioterapia é aconselhada independentemente do tamanho dos linfonodos.

Segundo o algoritmo de Polton & Brearley (2007) a paciente do caso clínico 1 teve o tratamento adequado ao seu estadio, visto que não havia evidência de metástases nos linfonodos regionais e a massa primária tinha dimensões inferiores a 2,5 cm. No entanto, poderia ter recebido tratamento radioterápico de forma a controlar a progressão local. O paciente do caso clínico 2 tinha uma massa primária com dimensão inferior a 2,5 cm, e um linfonodo ilíaco medial com dimensões de 0,5 x 1,3 cm e aparência hipoecogénica. Segundo Polton & Brearley (2007) para além da excisão da massa tumoral primária deveria ter-se realizado linfadenectomia e o paciente deveria ter recebido tratamento radioterápico. A paciente do caso clínico 3 só realizou cirurgia visto que não recuperou da anestesia, se não tivesse morrido era candidata a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, segundo o algoritmo de Polton & Brearley (2007) já que a massa não tinha sido excisada completamente e havia presença de metastização local. O paciente do caso clínico 4 ao exame imagiológico não foi detectado nenhuma alteração compatível com metástases nos linfonodos sublobares e visto que o tamanho da massa primária era inferior a 2,5 cm o paciente para além do tratamento cirúrgico deveria ter realizado tratamento radioterápico para controlo de progressão de doença.

A cirurgia é um tratamento com vários riscos e complicações que podem ocorrer nos períodos cirúrgico ou pós-cirúrgico. O principal risco durante a remoção dos linfonodos sublobares é a hemorragia e pode ser fatal (Hobson et al., 2006; Ragni, 2012). A incontinência urinária/fecal, deiscência da incisão, hematoquécia temporária são alguns dos riscos pós cirúrgicos que podem ocorrer no pós-operatório (Culp et al., 2012; Hobson et al., 2006; Ragni, 2012; Barnes & Demetriou, 2016). A arritmia ventricular é um risco anestésico e pode conduzir a fibrilação ventricular e causar de morte do paciente (Hobson et al., 2006; Ragni, 2012). No caso clínico 3 a paciente não

recuperou da anestesia geral que pode ter sido devido à hemorragia que ocorreu durante a cirurgia ou devido a hipercalcemia, se esta não foi devidamente tratada no período de estabilização pré-cirúrgico, durante a cirurgia e no pós-operatório. Hemorragias durante e após cirurgia podem ter diversos factores como: reparação inadequada dos vasos ou estruturas vasculares, doenças ocultas ou não diagnosticadas relacionadas com o sistema circulatório como coagulopatias. A doença relacionada com hemorragias durante e após a cirurgia em pacientes oncológicos é a trombocitopenia imunomediada secundária a neoplasia. De modo a prevenir hemorragia durante a cirurgia e período pós-cirúrgico deve-se realizar exames de diagnóstico como estudo da coagulação, para em caso de hemorragias a hemóstase poder ser restaurada. De modo a prevenir a morte dos pacientes deve ser restaurada a hemostase através de medicação e transfusão sanguínea. O animal deve ser monitorizado para parâmetros de coagulação, temperatura, novas hemorragias e complicações associadas (Hackner & White, 2012).

O cirurgião certificado em cirurgia de tecidos moles recomendou que todos os pacientes fossem seguidos 3 meses após a cirurgia e depois bianualmente. No estudo de Polton & Brearley (2007) os pacientes foram acompanhados durante dois anos, que vai de encontro com o que foi aconselhado pelo cirurgião, e como não é possível remover-se o tumor primário com margens amplas devido à localização é necessário acompanhar o paciente durante um maior período de tempo de forma a monitorizar recidivas.

Todos os pacientes foram aconselhados a receberem tratamento por tempo indeterminado de Meloxicam, devido à inibição de Cox-2 que promove efeitos anti-neoplásicos (Knudsen et al., 2013).

No caso clínico 1, foi recomendado a administração de Meloxicam PO durante tempo indeterminado, com uma re-avaliação 3 meses após a cirurgia e depois bianualmente. Segundo as *guidelines* oncológicas, deveria ter aconselhado uma terapia multimodal e recomendado à paciente tratamento radioterápico independentemente de não existir um hospital de referencia de radioterapia na área. O centro radioterápico de referencia mais perto de Bath é Southfields Veterinary Specialists em Essex.

No caso clínico 2 foi recomendado administração de Meloxicam durante tempo indeterminado e avaliações periódicas, inicialmente 3 meses após a cirurgia e depois bianual. Deveria ter aconselhado uma abordagem multimodal, em que o paciente deveria ter sido referenciado para realizar tratamento radioterápico. O centro de

radioterapia mais perto da região de Bath é o centro de referência Southfields Veterinary Specialists em Essex.

A paciente do caso clínico 3 não sobreviveu e não há registo do tratamento e recomendações do cirurgião após a cirurgia, mas visto que a paciente tinha vários linfonodos sublobares alterados e a massa do saco anal esquerdo não foi totalmente removido, o cirurgião deveria ter recomendado uma abordagem terapêutica multimodal e referenciar o caso para um centro de oncologia onde a paciente pudesse receber tratamento quimioterápico e radioterápico.

Ao paciente do caso clínico 4, após a intervenção cirúrgica foi recomendado administração de Meloxicam durante tempo indeterminado e avaliações periódicas, primeiro 3 meses após a cirurgia e depois bianual. O paciente deveria ter sido referenciado para que pudesse receber tratamento radioterápico. O centro mais próximo localizava-se em Southfields Veterinary Specialists.

Uma limitação na descrição destes casos foi o facto da descrição dos casos nas fichas clínicas não se encontrar detalhada. Isto pode ter contribuído para a presunção de várias falhas, nomeadamente a ausência de radiografias torácicas no caso clínico 1 e 2, a ausência de resultados de exames de electrólitos e gasimetria e a ausência de detalhes do tratamento para hipercalcémia.

Em todos os casos abordados, os pacientes receberam unicamente uma abordagem clínica cirúrgica, havendo uma ausência de componente médica e/ou oncológica. Desta forma os protocolos de tratamento de AGASA não foram coesos. Actualmente o tratamento recomendado pelos especialistas em oncologia consiste na conjugação cirúrgica, com terapias adjuvantes, de modo a controlar metástases e/ou recidivas locais, sendo contudo um protocolo de tratamento bastante generalizado. Porém, no estudo de Polton & Brearley (2007), foi criado um algoritmo em que fornece uma opção de tratamento específico para cada estadio e consoante as dimensões do tumor primário e metástases. Uma das razões para a existência de falta de coesão e generalização do tratamento de AGASA pode ser devido à falta de estudos prospectivos e randomizados, visto que os únicos estudos existentes são estudos retrospectivos.

6. Conclusão:

Devido à inespecificidade dos sinais clínicos e o facto de não ser uma neoplasia comum em cães, nem sempre é fácil diagnosticar adenocarcinomas dos sacos anais. Posto isto, a realização de exames imagiológicos, nomeadamente CT, RM ou ecografia abdominal juntamente com radiografia torácica é fundamental para o diagnóstico e estadiamento correcto de AGASA. A citologia é um bom método de avaliação da natureza da massa perineal. Relativamente aos linfonodos, através do exame citológico é possível verificar a presença de metástases que poderão ser a causa de linfadenomegália. A avaliação do cálcio ionizado é importante e deve ser realizado durante o processo de diagnóstico - por análise bioquímica - devido à probabilidade de o paciente desenvolver o síndrome paranéoplásico de hipercalcémia humoral de malignidade. Neste estudo, todos os pacientes tinham hipercalcémia, contudo só num paciente é que foi descrito tratamento para correção dos níveis de cálcio.

O tratamento primário para AGASA é cirurgia e pode ser conjugado com radioterapia, para controlo da recidiva local, e/ou quimioterapia de modo a controlar a metastização. No entanto caso a cirurgia não seja possível, os pacientes podem receber simplesmente quimioterapia e/ou radioterapia de forma paliativa. No presente estudo todos os pacientes foram admitidos a cirurgia com extirpação da massa perineal e em alguns casos alguns linfonodos sublobares, contudo só um paciente é que recebeu tratamento quimioterápico e só após ter tido uma recidiva.

O prognóstico em casos de AGASA depende de vários factores como: a presença de metástases e hipercalcémia, a terapia realizada e a rapidez com que se fez o diagnóstico. Devido à alta taxa de metastização é recomendado o paciente ser avaliado periodicamente.

O seguimento dos casos clínicos durante o estágio curricular permitiu avaliar os diferentes quadros clínicos em AGASA, a importância de exames rectais durante consultas de rotina e o impacto da modalidade terapêutica escolhida no controlo da neoplasia.

No presente estudo verificou-se que houve várias inconsistências na condução dos casos acima descritos relativamente à metodologia aceite na literatura actual, devido ao tratamento ter sido realizado por uma perspectiva unicamente cirúrgica em vez de ter sido multimodal. Com isto pode-se concluir que é necessário haver uma

democratização nos tratamentos segundo as *guidelines* de equipas multidisciplinares de modo a melhorar os resultados dos pacientes, seguindo sempre a medicina baseada na evidência actual.

7. Bibliografia

Anderson CL, Mackay CS, Roberts GD, Fidel J. (2015) Comparison of abdominal ultrasound and magnetic resonance imaging for detection of abdominal lymphadenopathy in dogs with metastatic apocrine gland adenocarcinoma of the anal sac. *Vet Comp Oncol.*;13(2):98-105.

Aronson LR. (2012). Rectum, anus and Perineum in Tobias, KM. & Johnston SA.(Ed.) *Veterinary Surgery: Small Animal*. (1ª Ed., pp 1580-1584). Saunders

Barnes DC, Demetriou JL. (2017) Surgical management of primary, metastatic and recurrent anal sac adenocarcinoma in the dog: 52 cases. *J Small Anim Pract.*;58(5):263-268.

Bennett PF, Denicola DB, Bonney P, Glickman NW, Knapp DW. (2002) Clinical Presentation and Response to Therapy. *Survival (Lond).*:100-104.

Bergman, PJ (2013) Paraneoplastic Syndromes in Withrow, SJ. & MacEwens. (Ed.) *Small Animal Clinical Oncology*. (5ª Ed., pp 83-92). Elsevier Saunders.

Berrocal A, Vos JH, van den Ingh TS, et al. (1989) Canine perineal tumours, *J Vet Med Ser A* 36:739–749.

Bray J. (2011). Tumours of the perianal region in Dobson, JM. & Lascelles (Ed.) *BSAVA manual of Canine and Feline Oncology*. (3ª Ed., pp 223-228). BSAVA.

HE. Evans, & A. Lahunta (2013), *Miller's Anatomy of the Dog*. (4ª Ed., pp.557) Elsevier.

Charlesworth TM. (2014) Risk factors for postoperative complications following bilateral closed anal saccullectomy in the dog. *J Small Anim Pract.*;55(7):350-354.

Culp W.T.N., Cavanaugh R. P., Calfee III E.F., et al. (2012). Alimentary tract in: ST. Kudnig B. Séguin (Ed.), *Veterinary Surgical Oncology*. (1ª Ed., pp 245-262). Wiley-

Blackwell

Dobson J. (2011) Clinical Staging and the TNM in Dobson, JM. & Lascelles (Ed.) *BSAVA manual of Canine and Feline Oncology*. (3ª Ed., pp 20-29). BSAVA.

Ehrhart, EJ, Kamstock, DA & Powers, BE. (2013) The Pathology of Neoplasia in Withrow, SJ. & MacEwens. (Ed.) *Small Animal Clinical Oncology*. (5ª Ed. pp 51-64). Elsevier Saunders.

Epoc System Manual. (2010).

Espinosa de los Monteros A., Fernández A., Millán MY, Rodríguez F, Herráez P, Martín de las Mulas J. (1999) Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Vet Pathol.*;36(3):179-190.

Ferrero DM, Lemon JK, Fluegge D, et al. (2011) Detection and avoidance of a carnivore odor by prey. *Proc Natl Acad Sci.*;108(27):11235-11240.

Fields EL, Robertson ID, Osborne JA, Brown JC. (2012) Comparison of abdominal computed tomography and abdominal ultrasound in sedated dogs. *Vet Radiol Ultrasound.*;53(5):513-517.

Forrest, LJ & Kraft, SL. (2013) Imaging in Oncology in Withrow, SJ. & MacEwens. (Ed.) *Small Animal Clinical Oncology*. (5ª Ed. pp 98-107). Elsevier Saunders.

Goldschmidt MH, Zoltowski C. (1981) Anal sac gland adenocarcinoma in the dog: 14 cases. *J Small Anim Pract.*;22(3):119-128.

Goldschmidt, M. H., Goldschmidt, K. H. (2017). Epithelial^[1] and Melanocytic Tumors of the Skin in: D. J. Meuton (Ed.) *Tumors in Domestic Animals*. (5ª Ed., pp 120-122). Wiley- Blackwell.

Gupta PB, Mani S, Yang J, Hartwell K, Weinberg RA. (2005) The evolving portrait of cancer metastasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*;70:291-297.

Hackner SG., White CR. (2012). Bleeding and Hemostasis in Tobias, KM. & Johnston SA.(Ed.) *Veterinary Surgery: Small Animal*. (1ª Ed., pp 94-120). Saunders

Hanahan D, Weinberg RA. (2011) Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*;144(5):646-674.

Hobson HP, Brown MR, Rogers KS. (2006) Surgery of metastatic anal sac adenocarcinoma in five dogs. *Vet Surg*.;35(3):267-270.

Kennel Club (1996). Top 20 breeds 2015-2016. Acedido em 2 de Outubro de 2017 em <https://www.thekennelclub.org.uk/registration/breed-registration-statistics>

Keyerleber MA, Gieger TL, Erb HN, Thompson MS, Mcintee MC. (2012) Three-dimensional conformal versus non-graphic radiation treatment planning for apocrine gland adenocarcinoma of the anal sac in 18 dogs (2002-2007). *Vet Comp Oncol*.;10(4):237-245.

Knudsen CS, Williams A, Brearley MJ, Demetriou JL. (2013) COX-2 expression in canine anal sac adenocarcinomas and in non-neoplastic canine anal sacs. *Vet J*.;197(3):782-787.

Ku CK, Kass PH, Christopher MM. (2017) Cytologic–histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Vet Comp Oncol*.;15(4):1206-1217.

Llabrés-Díaz FJ. (2004) Ultrasonography of the medial iliac lymph nodes in the dog. *Vet Radiol Ultrasound*.;45(2):156-165.

Leach TN, Childress MO, Greene SN, et al. (2012) Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol*.;10(2):102-112.

London C, Mathie T, Stingle N, et al. (2012) Preliminary evidence for biologic activity

of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet Comp Oncol.*;10(3):194-205.

Magestro LM, Gieger TL. (2017) Detection of synchronous primary tumours and previously undetected metastases in 736 dogs with neoplasia undergoing CT scans for diagnostic, staging and/or radiation treatment planning purposes. *Vet Comp Oncol.*;15(2):576-581.

Majeski SA, Steffey MA, Fuller M, Hunt GB, Mayhew PD, Pollard RE. (2017) Indirect Computed Tomographic Lymphography for Iliosacral Lymphatic Mapping in a Cohort of Dogs With Anal Sac Gland Adenocarcinoma: Technique Description. *Vet Radiol Ultrasound.* ;58(3):295-303.

Meier V, Polton G, Cancedda S, et al. (2017) Outcome in dogs with advanced (stage 3b) anal sac gland carcinoma treated with surgery or hypofractionated radiation therapy. *Vet Comp Oncol.*;15(3):1073-1086.

Mellanby R. (2011) Paraneoplastic Syndromes in Dobson, JM. & Lascelles (Ed.) *BSAVA manual of Canine and Feline Oncology*. (3ª Ed., pp 30-33). BSAVA.

Meuten DJ, Cooper BJ, Capen CC, Chew DJ, Kociba GJ. (1981) Hypercalcemia associated w/ an ACA derived from the apocrine glands of the anal sac. *Vet Pathol.*;18:454-471.

Modiano, JF (2013) The Etiology of cancer in Withrow, SJ. & MacEwens. (Ed.) *Small Animal Clinical Oncology*. (5ª Ed., pp 1-13). Elsevier Saunders.

Monteiro-Riviere NA. (2006) Integument in Eurell, JA & Frappier, BL.(Ed.) *Dellman's Textbook of Veterinary Histology* (6ª Ed., pp 339) Blackwell.

Nielsen SW, Aftosmis J. (1964) Canine perianal gland tumors, *J Am Vet Med Assoc* 144:127–135, 1964.

Ogawa B, Taniai E, Hayashi H, et al. (2011) Neuroendocrine carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in a dog. *J Vet diagnostic Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab*

Diagnosticians, Inc.;23(4):852-856.

Okada H, Merryman JI, Capen CC, Rosol TJ. (1995) Ultrastructural and Histomorphometric Evaluations of Gallium Nitrate on Bone in Nude Mice Bearing a Canine Adenocarcinoma (CAC-8) Model of Humoral Hypercalcemia of Malignancy.;42:36-42.

Palladino S, Keyerleber MA, King RG, Burgess KE. (2016) Utility of Computed Tomography versus Abdominal Ultrasound Examination to Identify Iliosacral Lymphadenomegaly in Dogs with Apocrine Gland Adenocarcinoma of the Anal Sac. *J Vet Intern Med.*;30(6):1858-1863.

Pollard RE, Fuller MC, Steffey MA. (2017) Ultrasound and computed tomography of the iliosacral lymphatic centre in dogs with anal sac gland carcinoma. *Vet Comp Oncol.*;15(2):299-306.

Polton G a, Brearley MJ. (2007) Clinical stage, therapy, and prognosis in canine anal sac gland carcinoma. *J Vet Intern Med.*;21(2):274-280.

Pugh R. (1994) Ultrasonographic Examination of Abdominal Lymph Nodes in.:110-115.

Polton G a, Brearley MJ, Green LM, Scase TJ. (2007) Expression of E-cadherin in K9 anal sac gland carcinoma & its association w/ survival. *Vet Comp Oncol.*;5:232-238.

Potanas, C., Padgett, S., & Gamblin, R. M. (2015). Adenocarcinomas With and Without Adjunctive. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(8), 877–884.

Pugh R. (1994) Ultrasonographic Examination of Abdominal Lymph Nodes in. :110-115.

Ragni RA. (2012) Anal sac disease and its surgical treatment. *Companion Anim.*;17(July):17-25.

Raskin, RE. (2016). *Canine and Feline Cytology*. (3ª Ed., Capítulo 3 – Skin and

Subcutaneous Tissues). Saunders.

Regan RC, Rassnick KM, Malone EK, McDonough SP. (2015) A prospective evaluation of the impact of second-opinion histopathology on diagnostic testing, cost and treatment in dogs and cats with cancer. *Vet Comp Oncol.*;13(2):106-116.

Rosol TJ, Capen CC, Danks J a., et al. (1990) Identification of Parathyroid Hormone-related Protein in Canine Apocrine Adenocarcinoma of the Anal Sac. *Vet Pathol.*;27(2):89-95.

Rosol TJ, Gröne A (2016). Endocrine Glands in: Jubb & Kennedy & Palmer. (Ed.). *Pathology of Domestic Animals*. (6ª Ed., pp. 515) Elsevier.

Scase TJ., Dobson J. (2011) How to make a diagnosis in Dobson, JM. & Lascelles (Ed.) *BSAVA manual of Canine and Feline Oncology*. (3ª Ed., pp 6-19). BSAVA.

Schenck, P.A., Chew, D. J., Nagode, L. A. & Rosol, T. J. (2012). Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia in: DiBartola, SP. (Ed.) *Fluid, Electrilyte, And Acid-Base Disorders in Small Animall Practice*. (2ª Ed., pp. 120-163) Elsevier.

Emms SG (2005) Anal sac tumors of the dog response to cytoreductive surgery and chemo. *Aust Vet J.*;83(6):340-343.

Hackner SG., White CR. (2012). Bleding and Hemostasis in Tobias, KM. & Johnston SA.(Ed.) *Veterinary Surgery: Small Animal*. (1ª Ed., pp 94-120). Saunders

Turek MM, Forrest LJ, Adams WM, Helfand SC, Vail DM. (2003) Postoperative radiotherapy and mitoxantrone for anal sac adenocarcinoma in the dog: 15 cases (1991-2001). *Vet Comp Oncol.*;1(2):94-104.

Turek, MM & Withrow, SJ. (2013) Cancer of the gastrointestinal track in Withrow, SJ. & MacEwens. (Ed.) *Small Animal Clinical Oncology*. (5ª Ed.). Elsevier Saunders.

Van Duijkeren E. (1995) Disease conditions of canine anal sacs. *J Small Anim*

Pract.;36(1):12-16.

Vos JH, van den Ingh TS, Ramaekers FC, et al. (1993) The expression of keratins, vimentin, neurofilament proteins, smooth muscle actin, neuron-specific enolase, and synaptophysin in tumors of the specific glands in the canine anal region. *Vet Pathol.* :352-361.

Washabau, RJ. & Day MJ. (2013). *Canine and Feline Gastroenterology*. (1ª Ed., Capítulo 59 – *Anorectum Structure and Function*). Saunders

Ehrhart, EJ, Kamstock, DA & Powers, BE. (2013) The Pathology of Neoplasia in Withrow, SJ. & MacEwens. (Ed.) *Small Animal Clinical Oncology*. (5ª Ed.). Elsevier Saunders. (Ehrhart et al., 2013)

Williams LE, Gliatto JM, Dodge RK, et al. (2003) Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985-1995). *J Am Vet Med Assoc.*;223(6):825-831.

Wouda RM, Borrego J, Keuler NS, Stein T. (2013) Evaluation of adjuvant carboplatin chemotherapy in the management of surgically excised anal sac apocrine gland adenocarcinoma in dogs. *Vet Comp Oncol.*;14(1):67-80.

Anexos:

BOX 5-2 Treatment for Hypercalcemia of Malignancy

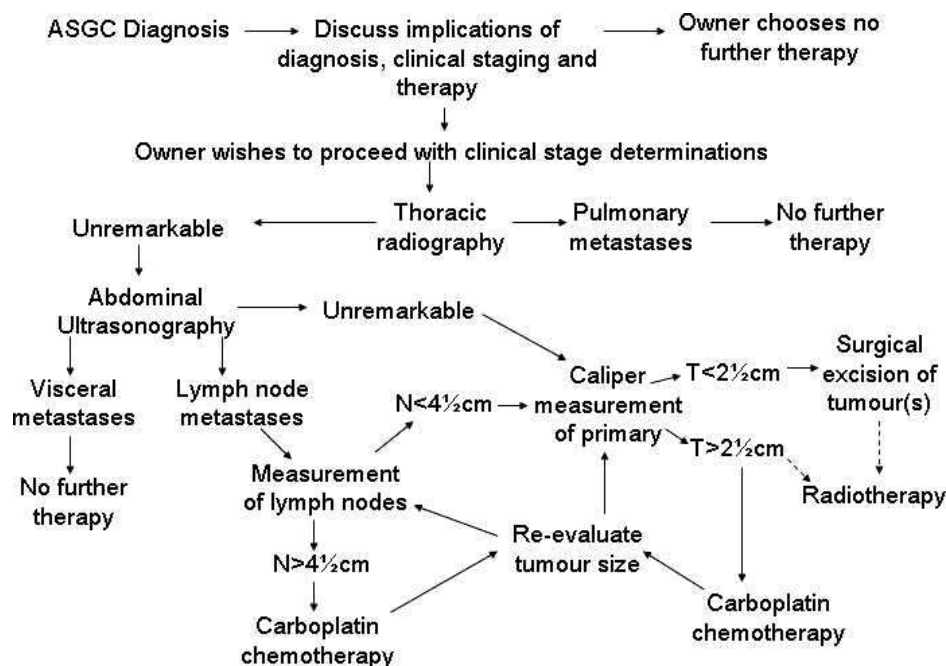
Elimination of the inciting tumor is the primary goal for all categories of hypercalcemia.

Mild Hypercalcemia and Minimal Clinical Signs
 Rehydration with normosaline (0.9% NaCl)

Moderate Hypercalcemia and Clinical Signs
 Rehydration with normosaline (0.9% NaCl)
 Continue normosaline diuresis (urine output >2 mL/kg/hr)
 Furosemide (1-4 mg/kg every 8-24 hours IV or PO)
NOTE: Only use after patient is fully rehydrated.
 Prednisone (1 mg/kg daily to BID PO)
NOTE: Only use after diagnosis obtained (see text).

Severe Hypercalcemia and Severe Clinical Signs
 ONCOLOGIC EMERGENCY
 See moderate hypercalcemia treatments
 For refractory cases:
 Bisphosphonates
 Pamidronate (1-1.5 mg/kg IV every 2-3 weeks)
 Salmon calcitonin (4-10 MRC units/kg SQ daily)
 Mithramycin (25 µg/kg IV 1-2 times/week)
NOTE: Sclerosing agent and hepatotoxin at higher doses—rarely used.
 NaCl, Sodium chloride; IV, intravenous; PO, by mouth; BID, twice a day.

Anexo 1 Tratamento para Hipercalecémia de Malignidade (adaptado Withrow & MacEwen's, 2013)



Anexo 2 Algoritmo para tratamento de AGASA (adaptado de Polton & Brearley, 2007)

Measured Parameters				
Test Name	Acronym	Units of Measure	Measurement Range	Normal Range ⁷⁻⁹
pH	pH	pH units	6.5–8.0	7.35–7.45 arterial 7.32–7.43 venous
Carbon Dioxide, Partial Pressure	$p\text{CO}_2$	mm Hg	5–250	35–48 arterial 42–51 venous
		kPa	0.7–33.3	4.7–6.4 arterial 5.4–6.8 venous
Oxygen, Partial Pressure	$p\text{O}_2$	mm Hg	5–750	83–108 arterial
		kPa	0.7–100	11.1–14.4 arterial
Sodium	Na+	mmol/L mEq/L	85–180	138–146
Potassium	K+	mmol/L mEq/L	1.5–12.0	3.5–4.5
Ionized Calcium	Ca++	mmol/L	0.25–4.0	1.15–1.33
		mg/dL	1.0–16.0	4.6–5.3
		mEq/L	0.5–8.0	2.3–2.7
Lactate	Lac	mmol/L	0.30 – 20.00	0.56 – 1.39
		mg/dL	2.7 – 180.2	5.0 – 12.5
		g/L	0.03 – 0.18	0.05 – 0.12
Glucose	Glu	mmol/L	1.1–38.5	4.1–5.5
		mg/dL	20–700	74–100
		g/L	0.20–7.00	0.74–1.00
Hematocrit	Hct	% PCV	10–75	38–51
		L/L	0.10–0.75	0.38–0.51

Anexo 3 Valores de Referência (adaptado de Epoc system manual)

Calculated Parameters				
Hemoglobin	cHgb	g/dL	3.3–25	12–17
		mmol/L	2.0–15.5	7.4–10.6
		g/L	33–250	120–170
Actual Bicarbonate	cHCO_3^-	mmol/L	1–85	21–28 arterial 22–29 venous
		mEq/L	1–85	21–28 arterial 22–29 venous
Total Carbon Dioxide	cTCO_2	mmol/L	1–85	22–29 arterial 23–30 venous
		mEq/L	1–85	22–29 arterial 23–30 venous
Base Excess of Extra Cellular Fluid	BE(ecf)	mmol/L	-30–+30	-2–+3
		mEq/L		
Base Excess of Blood	BE(b)	mmol/L	-30–+30	-2–+3
		mEq/L		
Oxygen Saturation	cSO_2	%	0–100	94–98

Anexo 4 Valores de referência (adaptado de Epoc system manual)

Chemistries	Canine—Adult	
	U.S. Units	S.I. Units
ALB	2.3–4.0 g/dL	23–40 g/L
ALKP	23–212 U/L	23–212 U/L
ALT	10–125 U/L	10–125 U/L
AMYL	500–1500 U/L	500–1500 U/L
AST	0–50 U/L	0–50 U/L
BUN/UREA	7–27 mg/dL	2.5–9.6 mmol/L
Ca	7.9–12.0 mg/dL	1.98–3.00 mmol/L
CHOL	110–320 mg/dL	2.84–8.27 mmol/L
CK	10–200 U/L	10–200 U/L
CREA	0.5–1.8 mg/dL	44–159 μ mol/L
GGT	0–11 U/L	0–11 U/L
GLOB	2.5–4.5 g/dL	25–45 g/L
GLU	74–143 mg/dL	4.11–7.94 mmol/L
LAC	0.50–2.50 mmol/L	0.50–2.50 mmol/L
LDH	40–400 U/L	40–400 U/L
LIPA	200–1800 U/L	200–1800 U/L
Mg	1.40–2.38 mg/dL	0.58–0.99 mmol/L
NH ₃	0–98 μ mol/L	0–98 μ mol/L
PHOS	2.5–6.8 mg/dL	0.81–2.19 mmol/L
TBIL	0.0–0.9 mg/dL	0–15 μ mol/L
TP	5.2–8.2 g/dL	52–82 g/L
TRIG	10–100 mg/dL	0.11–1.13 mmol/L
URIC	0.0–1.0 mg/dL	0–60 mmol/L
Na ⁺	144–160 mmol/L	144–160 mmol/L
K ⁺	3.5–5.8 mmol/L	3.5–5.8 mmol/L
Cl ⁻	109–122 mmol/L	109–122 mmol/L

Anexo 5 Valores de referência (adaptado de IDEXX)

Parameter	Sample Type			Available Units		Dynamic Range
	Whole Blood	Plasma	Serum	Default	Other	(Default Units)
Na ⁺	*	*	*	mmol/L		100–180
K ⁺	*	*	*	mmol/L		0.8–10
Cl ⁻	*	*	*	mmol/L		50–160
Ca ⁺⁺	*	*	*	mmol/L	mg/dL	0.2–3.0
pH	*			pH units		6.6–7.8
PCO ₂	*			mmHg	kPa	10–200
PO ₂	*			mmHg	kPa	10–700
tHb	*			g/dL	mmol/L, g/L	5–25
SO ₂	*			%		60–100
Glucose	*	*	*	mg/dL	mmol/L	30–400
tCO ₂ *	*			mmol/L		1.0–200.0
HCO ₃ ⁻ *	*			mmol/L		1.0–200.0
Anion gap*	*			mmol/L		3–30

Anexo 6 Valores de referência (adaptado de IDEXX)