



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica de Animais de Companhia

**CARCINOMA DAS CÉLULAS DE TRANSIÇÃO DA BEXIGA NO
CÃO**

MARLENE DOMINGOS ANTUNES

Orientação:

Dr. Ricardo Jorge da Costa Trindade Palmeiro Romão

Dr. Rui Manuel Martins das Neves

Mestrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2014

AGRADECIMENTOS

Este relatório de estágio traduz-se no culminar de um longo percurso académico e a sua realização não teria sido possível sem o apoio de algumas pessoas que, direta ou indiretamente ajudaram a atingir os meus objetivos e a alcançar esta tão importante etapa da minha vida.

Ao meu orientador, Professor Ricardo Romão, por todo o apoio, disponibilidade e conhecimento que me transmitiu durante o meu percurso académico e pelo desempenho exemplar na orientação deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. Rui Neves, que me transmitiu o conhecimento, postura, atitude e dedicação necessários para ser uma Médica Veterinária e profissional exemplar. Agradeço a sabedoria e conhecimentos partilhados, bem como a simpatia e a disponibilidade ao longo do período de estágio e durante a realização deste trabalho.

À Dra. Inês Cordeiro, pelo seu exemplo de profissionalismo e pela sua capacidade de ensinar. A sua enorme paciência para explicações e esclarecimentos e a sua iniciativa de criação de oportunidades de aprendizagem e de consolidação de práticas clínicas foi muito importante para mim durante este período de estágio.

À minha família, especialmente à minha mãe, ao meu pai e aos meus irmãos David e Pedro, gostaria de agradecer pela oportunidade de conseguir alcançar a formação académica que sempre quis ter. Se consegui ser médica veterinária, foi graças a eles, já que desempenharam um papel fundamental na reunião das condições necessárias para que eu pudesse tirar o curso, pelo seu investimento pessoal e acima de tudo por acreditarem sempre em mim e me darem forças todos os dias para querer chegar sempre mais longe.

À minha amiga Diana, pelo apoio incondicional que sempre me deu desde o início do primeiro ano de curso, por ser uma fonte de inspiração, por me desafiar a ir mais longe, por acreditar sempre em mim e nas minhas capacidades, por estar sempre disponível e presente, por todos os momentos bons e maus que passamos em Évora que jamais serão esquecidos, pelas inúmeras horas de estudo em conjunto que tanto ajudaram no sucesso académico. Obrigada acima de tudo pela amizade que ficou.

Ao Victor, pela paciência, apoio, força e incentivo, que me ajudam a que tenha mais vontade de enfrentar todas as etapas e desafios que a vida me possa propor.

Ao Sr. Manuel Neves, pela amizade, carinho e simpatia que sempre demonstrou para comigo.

A todos os meus amigos que me acompanharam nesta fase da minha vida (alguns de infância), pelas palavras de incentivo, pelo tempo que disponibilizaram para me ouvir e por acreditarem em mim. Bem-hajam.

RESUMO

O presente relatório teve como base o estágio curricular com duração de quatro meses realizado no Consultório Veterinário Fénix. Encontra-se dividido em três partes: a casuística, a monografia e o caso clínico. Na primeira parte deste documento são relatadas as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, abrangendo a Patologia Médica, Patologia Cirúrgica e profilaxia vacinal praticadas em medicina de animais de companhia. A monografia descreve o carcinoma das células de transição da bexiga do cão desde a sua etiologia ao tratamento. O caso clínico relata o acompanhamento e evolução da afeção em resposta ao tratamento e discussão final.

Palavras-chave: carcinoma das células de transição, bexiga, cães, estadiamento tumoral (TNM), prognóstico.

Urinary bladder transitional cell carcinoma in dogs

ABSTRACT

This report was based on an internship lasting four months developed at Consultório Veterinário Fénix. It is divided in three parts: a case series description, a monograph and a clinical case. The first part of this document describes the activities performed during the internship, including clinical practice, surgery and medical prophylaxis in small animal medicine. The monograph describes the urinary bladder transitional cell carcinoma in dogs from etiology to treatment. The clinical case reports the monitoring and development of the disease in response to treatment, and a final discussion.

Keywords: Transitional cell carcinoma, bladder, dogs, clinical stage (TNM), prognosis

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	ii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Índice Geral	vi
Índice de Tabelas	viii
Índice de Gráficos.....	ix
Índice de Figuras	x
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	xii
Introdução.....	1
PARTE I – Atividades desenvolvidas e casuística	
1. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular	2
2. Casuística.....	3
2.1. Patologia Clínica	8
2.1.1. Cardiologia	10
2.1.2. Dermatologia	11
2.1.3. Estomatologia e Odontologia	12
2.1.4. Gastroenterologia	14
2.1.5. Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia.....	15
2.1.6. Hematologia	16
2.1.7. Nefrologia e Urologia.....	17
2.1.8. Neurologia	18
2.1.9. Oftalmologia.....	20
2.1.10. Oncologia	21
2.1.11. Otorrinolaringologia.....	23
2.1.12. Patologia Infeciosa e Parasitária.....	25
2.1.13. Patologia Músculoesquelética e Articular	26
2.1.14. Pneumologia.....	28
2.2. Patologia Cirúrgica	28
2.3. Profilaxia vacinal	29
2.4. Outras intervenções.....	31
2.4. Exames complementares de diagnóstico	32

PARTE II – Revisão bibliográfica: Carcinoma das Células de Transição

1. Anatomia e fisiologia da bexiga	34
2. Neoplasias da bexiga	35
3. Carcinoma das células de transição	36
3.1. Etiologia	37
3.2. Fisiopatogenia.....	38
3.3. Sintomatologia.....	39
3.4. Diagnóstico	40
3.4.1. Exame físico	40
3.4.2. Urianálise, urocultura e teste antigénio tumoral vesical	40
3.4.3. Hemograma e análises bioquímicas séricas	41
3.4.4. Ecografia e radiografia	41
3.4.5. Cistoscopia transuretral	44
3.4.6. Biopsia	44
3.5. Estadiamento tumoral	45
3.6. Tratamento.....	46
3.6.1. Excisão cirúrgica	46
3.6.2. Tratamento médico	48
3.6.2.1. Terapia sistémica com anti-inflamatórios não esteroides	49
3.6.2.2. Terapia sistémica combinada com AINES e quimioterapia	50
3.6.3. Terapia Localizada	53
3.6.4. Radioterapia	53
3.6.5. Tratamento paliativo e de suporte	53
3.7. Prognóstico.....	54
4. Caso clínico	54
5. Discussão	60
6. Conclusão	63
7. Bibliografia.....	65

Índice de Tabelas

Tabela 1. Intervenções médico-veterinárias por espécie animal, frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr).....	4
Tabela 2. Raça dos canídeos apresentados à consulta incluídos no grupo “Outras raças” (Fi e Fr).....	6
Tabela 3. Distribuição de idades por espécie animal (Fi e Fr).....	8
Tabela 4. Fi e Fr dos tipos de intervenções médico-veterinárias.....	8
Tabela 5. Patologia Clínica - intervenções médico-veterinárias realizadas por especialidade médica e por espécie animal (Fi e Fr).....	9
Tabela 6. Especialidade médica - Cardiologia (Fi e Fr).....	10
Tabela 7. Especialidade médica - Dermatologia (Fi e Fr).....	12
Tabela 8. Especialidade médica - Estomatologia e Odontologia (Fi e Fr).....	14
Tabela 9. Especialidade médica - Gastroenterologia (Fi e Fr).....	15
Tabela 10. Especialidade médica - Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia (Fi e Fr).....	16
Tabela 11. Especialidade médica - Hematologia (Fi e Fr).....	17
Tabela 12. Especialidade médica - Nefrologia e Urologia (Fi e Fr).....	18
Tabela 13. Especialidade médica - Neurologia (Fi e Fr).....	19
Tabela 14. Especialidade médica - Oftalmologia (Fi e Fr).....	21
Tabela 15. Especialidade médica - Oncologia (Fi e Fr).....	23
Tabela 16. Especialidade médica - Otorrinolaringologia (Fi e Fr).....	25
Tabela 17. Especialidade médica - Patologia Infeciosa e Parasitária (Fi e Fr).....	26
Tabela 18. Especialidade médica – Patologia Músculoesquelética e Articular (Fi e Fr).....	27
Tabela 19. Especialidade médica - Pneumologia (Fi e Fr).....	28
Tabela 20. Outras intervenções – procedimentos efetuados por espécie animal (Fi e Fr).....	32
Tabela 21. Meios complementares de diagnóstico - intervenções diagnósticas por espécie animal.....	33
Tabela 22. Tipos de neoplasias primárias da bexiga do cão (adaptado Slatter,2003)...	36
Tabela 23. Estadiamento clínico do CCTB canino (adaptado de Knapp e McMillan, 2013).....	45

Tabela 24. Tempo médio de sobrevida de pacientes caninos com CCTB, de acordo com o estadiamento tumoral realizado aquando do diagnóstico (adaptado de Knapp e McMillan, 2013).....	46
Tabela 25. Protocolos terapêuticos e respetivos tempos de sobrevivência.....	52
Tabela 26. Resultado do hemograma do canídeo Dark efetuado no dia 10/03/2014....	55
Tabela 27. Resultado das bioquímicas séricas do canídeo Dark efetuado no dia 10/03/2014.....	56

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Tipos de intervenção médico-veterinária na população animal (Fi).....	5
Gráfico 2. Distribuição de machos e fêmeas por espécie animal.....	5
Gráfico 3. Distribuição rácica dos canídeos apresentados às consultas (Fi).....	6
Gráfico 4. Distribuição rácica dos felídeos apresentados às consultas. Fi (círculo interno) e Fr (círculo externo).....	7
Gráfico 5. Patologia Clínica - intervenções médico-veterinárias realizadas por especialidade médica e por espécie animal (Fr).....	9
Gráfico 6. Frequência relativa de cirurgias de tecidos mole efectuadas.....	29
Gráfico 7. Profilaxia vacinal em canídeos (Fi e Fr).....	31
Gráfico 8. Profilaxia vacinal em felídeos (Fi Fr).....	31
Gráfico 9. Meios complementares de diagnóstico - número de intervenções diagnósticas realizadas por espécie animal (Fi).....	33

Índice de Figuras

Figura 1. Cadela de dois meses com celulite juvenil. A: primeira consulta; B: Após 14 dias do início do tratamento; C: um mês após tratamento.....	12
Figura 2. Doença periodontal em canídeo de raça indeterminada e porte médio.....	13
Figura 3. Canídeo com suspeita de Leptospirose. Visualização de mucosas ictéricas..	26
Figura 4. Fratura rádio-ulna de um canídeo.....	27
Figura 5. Esquema representativo do trato urinário inferior do cão (adaptado de Fletcher e Clarkson).....	35

- Figura 6.** Imagem em corte sagital (A) e transversal (B) de um canídeo macho, castrado de raça Shih Tzu, de 11 anos de idade, com CCTB. Cistite polipoide (C e D) pode ser ecograficamente muito similar ao CCTB; pode ocorrer em qualquer parte da bexiga, incluindo no apex (C) e no trígono (D). A imagem D corresponde a uma cadela Bichon Frise, esterilizada, de 13 anos de idade, com história de infecções do trato urinário recorrentes, presença de hematúria, estrangúria e massas no apéx e trígono vesical. Biópsias obtidas por cirurgia confirmaram a presença de pólipos. (Adaptado de Knapp e McMillan, 2013)..... 42
- Figura 7.** Cistossonografia efetuada ao Dark no dia da consulta inicial, onde se visualiza uma estrutura na região do trígono..... 56
- Figura 8.** Cistossonografia efetuada ao Dark nove dias após a consulta inicial, onde se visualiza o aumento do tamanho da massa..... 58
- Figura 9.** Cistossonografia do Dark dezasseis dias após a consulta inicial, onde se observou uma diminuição do tamanho da massa e notória invasão uretral..... 58
- Figura 10.** Cistossonografia do Dark vinte e três dias após a primeira consulta com aumento marcado das dimensões da massa ocupando mais de metade do lúmen vesical..... 58

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

AINES – anti-inflamatório não esteroide	IM – via intramuscular
ALT – alanina aminotransferase	ICC – insuficiência cardíaca congestiva
BID – duas vezes ao dia	ITU – infecção do trato urinário
bpm – batimentos por minuto	LLC – leucemia linfocítica crónica
CAMV – centro de atendimento médico veterinário	OVH - ovariohisterectomia
CCT – carcinoma de células de transição	PAAF – punção aspirativa por agulha fina
CCTB – carcinoma de células de transição da bexiga	PGE2 – prostaglandina E2
CCTPAB – carcinoma de células de transição da parede abdominal	PMN – polimorfonucleares
COX – cicloxigenase	PO – <i>Per os</i>
Cpm – ciclos respiratórios por minuto	SC – via subcutânea
DDCVM – doença degenerativa crónica da válvula mitral	SID – uma vez ao dia
DTM – <i>dermatophyte test medium</i>	TC – tomografia computadorizada
EGF – fator de crescimento epidérmico	TGF- β – <i>Transforming growth factor beta</i>
FeLV– vírus da leucemia felina	TNM – classificação internacional <i>Tumour Nodes Metastasis</i>
FGF – <i>Fibroblast growth factor</i>	TRC - tempo de repleção capilar
FIV – vírus da imunodeficiência felina	TSA – teste de sensibilidade a antibióticos
FLUTD – doença do trato urinário inferior felino	UPIII – uroplaquina III
HQE – hiperplasia quística endometrial	V-BTA – <i>veterinary bladder tumor antigen</i>
	VEGF– fator de crescimento vascular endotelial

Introdução

O presente relatório de estágio compreende o trabalho realizado durante o estágio curricular em Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia, incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora.

O estágio teve lugar no Consultório Veterinário Fénix, sob orientação clínica do Dr. Rui Manuel Martins das Neves, com a duração de quatro meses, compreendidos entre 2 de Janeiro de 2014 e 2 de Maio de 2014, com um total de 680 horas, na área de Clínica de Animais de Companhia. Na sequência das atividades médico-veterinárias acompanhadas durante o período supracitado, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre carcinoma das células de transição da bexiga (CCTB) em cães, bem como a apresentação e discussão de um caso clínico.

PARTE I - ATIVIDADES DESENVOLVIDAS E CASUÍSTICA

1. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

O Consultório Veterinário Fénix está situado na Amora, Concelho do Seixal. Dedicase sobretudo à clínica e cirurgia de animais de companhia. A equipa médico-veterinária é constituída pelo Dr. Rui Manuel Martins das Neves (Diretor Clínico) e pela Dra. Inês Cordeiro (Médica Veterinária), que é auxiliada por um funcionário. O consultório dispõe de duas salas de consulta, uma sala de cirurgia, sala de Raio x, espaços de apoio, como uma área de internamento. Nesta última, os animais sujeitos a intervenções cirúrgicas são acompanhados até à chegada dos proprietários. Para além das áreas referidas, dispõe ainda de sala de espera e de receção. Tem um horário de funcionamento compreendido entre as 9h30 minutos e as 20 horas nos dias úteis e entre as 9h30 minutos e as 13 horas aos Sábados.

Durante o período de estágio, foi desenvolvido um plano de atividades que teve como objetivo a aquisição de conhecimentos e de aptidões enquadrados nas áreas de clínica médica e de cirurgia em pequenos animais, tendo proporcionado também uma interiorização de comportamentos e de atitudes indispensáveis para uma prática clínica responsável. O estagiário é integrado no funcionamento da clínica e é-lhe dada a oportunidade de participar ativamente em tarefas inerentes à consulta externa e à cirurgia. Nas consultas, o estagiário assiste e auxilia no que for necessário, nomeadamente na contenção dos animais, realização da anamnese e exame físico do paciente, escolha do plano de diagnóstico adequado, discussão dos vários diagnósticos diferenciais possíveis, seleção da abordagem terapêutica mais apropriada para cada situação, administração de vacinas e fármacos, limpeza e antissepsia de feridas, colheita de sangue para análises clínicas ou testes rápidos de diagnóstico. No final da consulta, se oportuno, discute-se o caso com o clínico, com o objectivo de desenvolver o espírito crítico e clínico necessário para chegar ao diagnóstico. Na área de imagiologia, o estagiário colabora na realização e interpretação de radiografias e ecografias. Foi possível acompanhar a colheita de amostras para biópsia e realizar punções aspirativas por agulha fina (PAAF) de nódulos subcutâneos. No laboratório, houve oportunidade de realizar, *in loco*, análises hematológicas, esfregaços de sangue, testes rápidos de

diagnóstico, raspagens cutâneas e citologias vaginais. As atividades desenvolvidas pelo estagiário na área da cirurgia incluíam a preparação da sala de cirurgia, a preparação pré-cirúrgica dos animais (administrações farmacológicas, tricotomia e assepsia do campo cirúrgico, intubação endotraqueal), a monitorização anestésica, o auxílio ao cirurgião durante o procedimento cirúrgico e o acompanhamento e monitorização dos pacientes no pós-operatório. Em pequenas cirurgias, nomeadamente orquiectomias em gatos e ovariectomias em gatas, o estagiário teve a oportunidade de assumir o papel de cirurgião, sempre sob supervisão e com a ajuda do médico veterinário responsável.

O estagiário foi incentivado a preparar semanalmente uma apresentação sobre um tema à sua escolha, procedendo depois à sua apresentação e discussão. Os temas abordados foram: pancreatite felina, síndrome vestibular em felídeos, encefalopatia hepática, peritonite infecciosa felina, dermatite atópica canina, afeções oculares em canídeos, celulite juvenil, esgana, leptospirose, impacto da lagarta do pinheiro na saúde animal, doença periodontal.

Ao longo deste período, através do contacto próximo com a realidade diária de um centro de atendimento médico-veterinário (CAMV), o estagiário teve a oportunidade de pôr em prática e consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da parte letiva do curso, desenvolvendo assim o raciocínio clínico, bem como conhecer e aprofundar técnicas e procedimentos adequados a uma intervenção médico-veterinária correta, identificar e aprender a controlar aspetos de natureza diversa que contribuíram para uma comunicação eficaz com os proprietários dos animais.

2. Casuística

Este capítulo tem como objetivo enunciar os casos clínicos que surgiram durante o período de estágio, tendo sido possível acompanhar um total de 754 intervenções médico-veterinárias.

O número de consultas presenciadas não corresponde ao número total de intervenções médico-veterinárias, pois alguns dos animais presentes à consulta apresentam mais do

que uma patologia, necessitando de mais do que uma intervenção e respetivo acompanhamento médico.

Em relação às espécies atendidas, a população canina esteve em maioria (75,6%), seguindo-se os felídeos (23,9%) e em pequena percentagem os animais exóticos (0,5%).

Tabela 1. Intervenções médico-veterinárias por espécie animal, frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr).

População Total	Frequência absoluta (Fi)	Frequência relativa (Fr)
Canídeos	570	75,6
Felídeos	180	23,9
Animais exóticos	4	0,5
Total	754	

No decorrer do estágio foram acompanhados diversos tipos de consultas, estando os atos médicos resultantes enunciados nas secções de Patologia Clínica, Patologia Cirúrgica, profilaxia vacinal e outras intervenções, sendo também discriminadas as intervenções médico-veterinárias relativas a meios complementares de diagnóstico usados (sendo que os diagnósticos resultantes destas intervenções já se encontram adicionados aos totais na secção de clínica médica).

No total foi possível acompanhar 228 consultas de Patologia Clínica, 45 casos de Patologia Cirúrgica e 160 consultas de profilaxia vacinal (gráfico 1).

A categoria designada “outras intervenções”, que congrega intervenções médico-veterinárias relativas ao acompanhamento terapêutico continuado, proporcionado aos pacientes após a realização de um determinado diagnóstico e a elaboração do respetivo plano terapêutico registou a maior ocorrência, tanto em canídeos como em felídeos, com um total de 321 consultas.

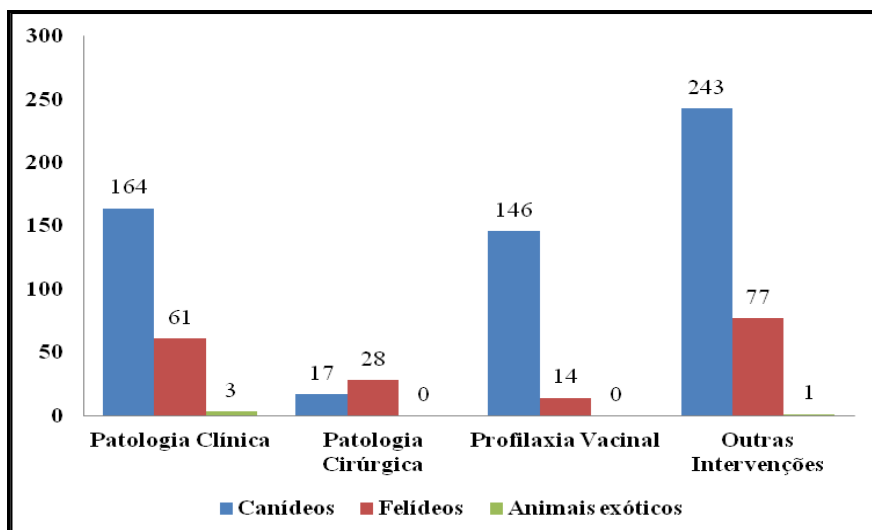


Gráfico 1. Tipos de intervenção médico-veterinária na população animal (Fi).

Para a referência casuística de raça, idade e sexo os animais foram contabilizados apenas uma vez aquando da sua presença nas consultas de patologia clínica, cirúrgica ou profilaxia vacinal, não sendo contabilizada a categoria de outras intervenções para evitar uma sobrevalorização. Desta forma num total de 434 animais, 219 (50,5%) eram machos (170 cães, 46 gatos e três animais exóticos) seguindo-se as fêmeas com 215 animais (49,5%) onde 157 eram cadelas, 57 gatas e um animal exótico, como se pode observar no gráfico 2. Os machos foram predominantes na população canina e exótica, enquanto as fêmeas estiveram em maioria na população felina.

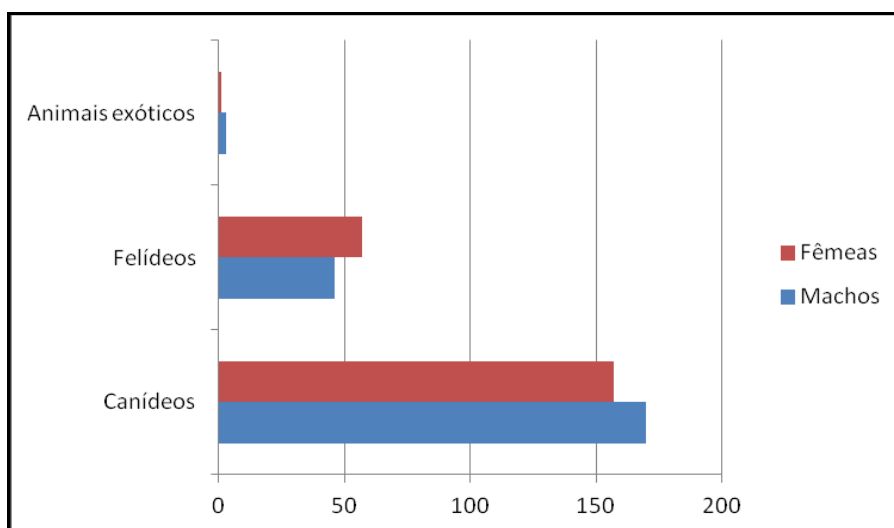


Gráfico 2. Distribuição de machos e fêmeas por espécie animal.

A distribuição rácica dos canídeos apresentados às consultas (n=327) encontra-se esquematizada no gráfico 3. A maioria (n=98; 30%) era de raça indeterminada. No grupo “outras raças” estão incluídas as raças com menor expressão, nomeadamente aquelas cujo número de animais por raça apresentados à consulta foi inferior a quatro (tabela 2).

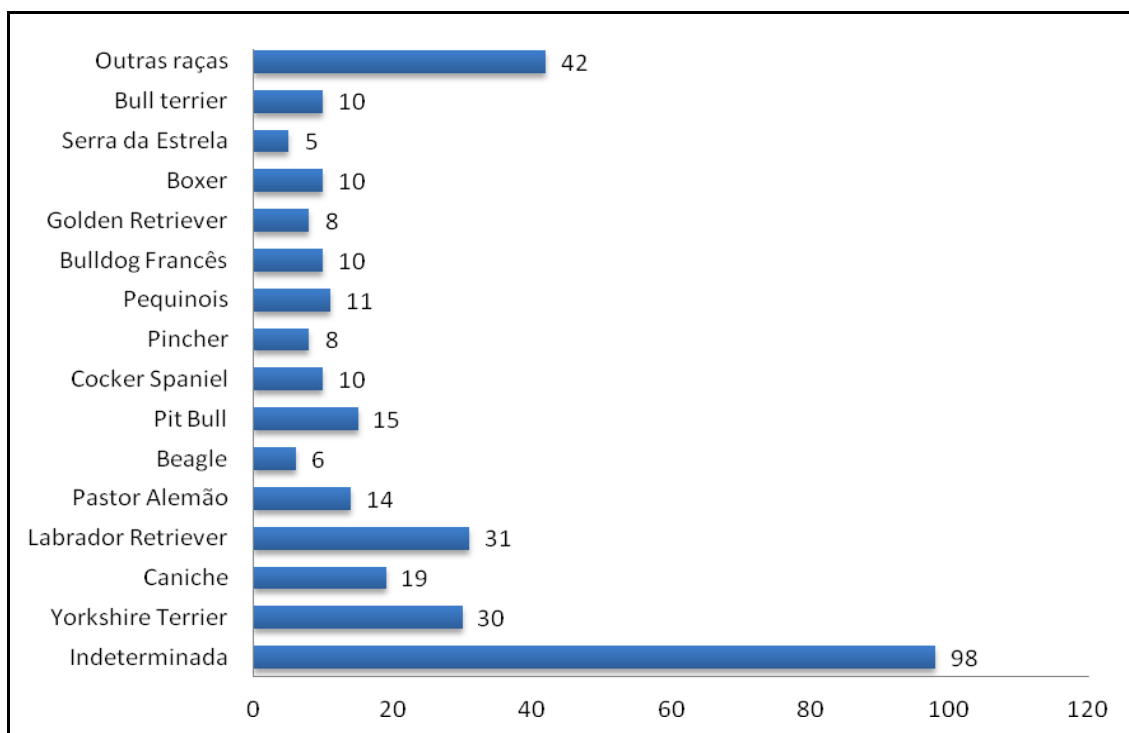


Gráfico 3. Distribuição rácica dos canídeos apresentados às consultas (Fi).

Tabela 2. Raça dos canídeos apresentados à consulta incluídos no grupo “Outras raças” (Fi e Fr).

Raça	Fi	Fr
Chihuahua, Dálmata, Cão de Água Português, Rafeiro do Alentejo	12	3,6
Alaska Malamute, Border Collie, Epagneul Breton, Fox Terrier, Jack Russel Terrier, Pastor Belga, Teckel, Shar Pei, Weimaraner	18	5,5
Bichon Maltês, Border Terrier, Bulldog Inglês, Dogue de Bordéus, Galgo, Husky Siberiano, Pastor Australiano, Podengo, Pointer, Presa Canário, Rottweiler, Samoiedo	12	3,6

Pela observação do gráfico 4 verifica-se que na população felina (n=103), a raça Europeu Comum foi dominante (80,6%), seguindo-se as raças Persa (6,8%), Bengal (5,8%), Siamês (3,9%) e Bosques da Noruega (2,9%).

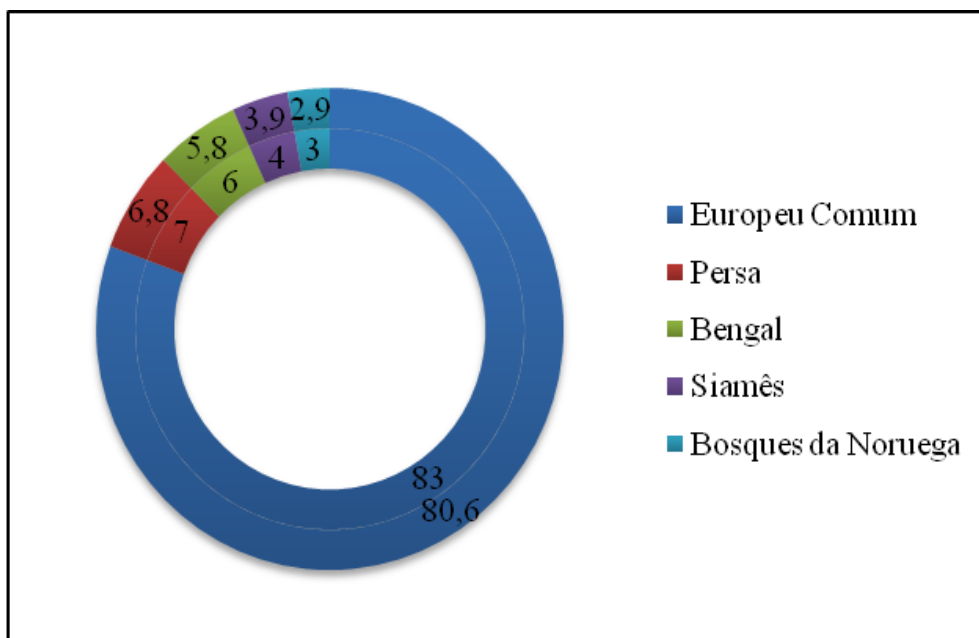


Gráfico 4. Distribuição rácica dos felídeos apresentados às consultas. Fi (círculo interno) e Fr (círculo externo).

Em relação aos animais exóticos, apresentaram-se à consulta um porquinho-da-india (*Cavia porcellus*) fêmea, sujeita a uma consulta de estado geral e corte de unhas, um chinchila, um coelho doméstico e um canário para consulta de Patologia Clínica. O diagnóstico efetuado a estes animais foi de parafimose, sarna sarcóptica e fratura da falange próxima do dedo III, respetivamente.

A idade dos animais apresentados à consulta variou entre as seis semanas e 18 anos. Como se observa na tabela 3, 42,5% dos canídeos tinha idade igual ou superior a nove anos, o que ilustra que maioria da população canina era adulta/geriátrica, o mesmo se verificando com a população felina.

Tabela 3. Distribuição de idades por espécie animal (Fi e Fr).

Idade	Canídeos		Felídeos		Exóticos	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
Inferior a 6 Meses	20	6,1	5	4,9		
6 Meses - 1 ano	45	13,8	7	6,8		
2 Anos - 8 anos	118	36,1	32	31,1	3	75
9 Anos - 15 anos	139	42,5	53	51,5	1	25
Superior a 15 Anos	5	1,5	6	5,8		
Total	327		103		4	

2.1. Patologia Clínica

De acordo com o estímulo iatrotópico, a consulta de clínica foi a segunda categoria mais procurada pelos proprietários dos canídeos e felídeos, representando 30,2% (n=228) das intervenções médico-veterinárias (tabela 4).

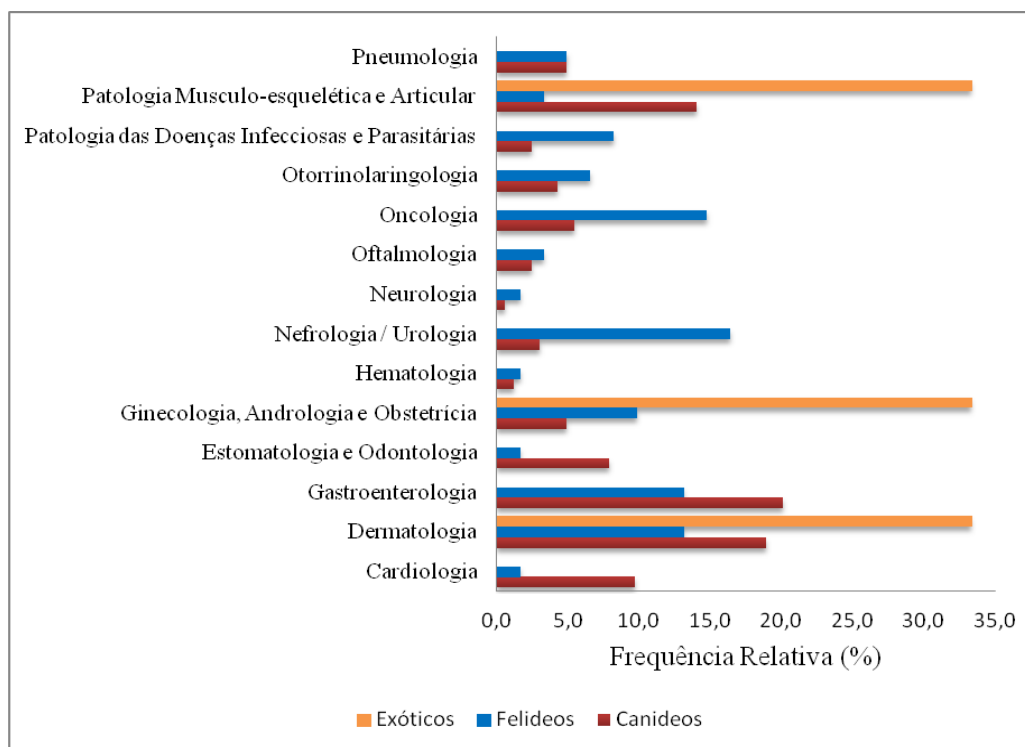
Tabela 4. Fi e Fr dos tipos de intervenções médico-veterinárias.

Intervenções Médico-Veterinárias	Fi	Fr
Patologia Clínica	228	30,2
Patologia Cirúrgica	45	6,0
Profilaxia Vacinal	160	21,2
Outras Intervenções	321	42,6
	754	100%

A clínica médica engloba um grande número de especialidades médicas. Dessa forma é necessário apresentar os diversos casos acompanhados pela respetiva especialidade médica, discriminando a espécie animal em causa. Assim será possível comparar as várias afeções das espécies acompanhadas (tabela 5 e gráfico 5). A especialidade mais frequente nos pacientes canídeos foi a Gastroenterologia (20,1%) seguindo-se a Dermatologia (18,9%). Nos felídeos a área de Nefrologia e Urologia foi a mais frequente (16,4%), sendo a Oncologia a segunda especialidade com mais consultas nesta espécie.

Tabela 5. Patologia Clínica - intervenções médico-veterinárias realizadas por especialidade médica e por espécie animal (Fi e Fr).

Especialidade Médica	Canídeos		Felídeos		Animais exóticos	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
Cardiologia	16	9,8	1	1,6		
Dermatologia	31	18,9	8	13,1	1	33,3
Estomatologia e Odontologia	13	7,9	1	1,6		
Gastroenterologia	33	20,1	8	13,1		
Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	8	4,9	6	9,8	1	33,3
Hematologia	2	1,2	1	1,6		
Nefrologia / Urologia	5	3,0	10	16,4		
Neurologia	1	0,6	1	1,6		
Oftalmologia	4	2,4	2	3,3		
Oncologia	9	5,5	9	14,8		
Otorrinolaringologia	7	4,3	4	6,6		
Patologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias	4	2,4	5	8,2		
Patologia Músculo-esquelética e Articular	23	14,0	2	3,3	1	33,3
Pneumologia	8	4,9	3	4,9		
Total	164		61		3	

**Gráfico 5.** Patologia Clínica - intervenções médico-veterinárias realizadas por especialidade médica e por espécie animal (Fr).

2.1.1. Cardiologia

Nesta especialidade apenas uma das ocorrências foi observada na espécie felina, correspondendo ao diagnóstico de cardiomiopatia dilatada. A doença degenerativa crónica da válvula mitral (DDCVM) foi a doença mais reportada nos canídeos (tabela 6). Esta é, de longe, a doença cardíaca adquirida com maior prevalência em cães adultos (Häggström *et al.*, 2004). Estima-se que aproximadamente 10% dos cães presentes a consulta veterinária tenham doença cardíaca, sendo DDCVM a mais comum. Esta doença é também conhecida por endocardiose, degenerescência valvular mucóide ou mixomatosa ou fibrose valvular crónica (Ware, 2009). Esta degenerescência valvular leva a uma insuficiente coaptação das cúspides mitrais, regurgitação valvular e, em alguns animais, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Häggström, 2010). No entanto é importante referir que outras válvulas podem estar afetadas. Se em 62% dos casos a válvula mitral se encontra alterada isoladamente, em 32,5% verifica-se envolvimento da mitral e da tricúspide, em 2,5% da mitral e da aórtica, em 1,3% só da tricúspide e em 1,3% apenas a válvula aórtica está envolvida (Atkins *et al.*, 2009). É mais frequente em cães de raças pequenas e com mais de nove anos de idade (Atkins *et al.*, 2009). A DDCVM pode não causar sinais clínicos durante anos, sendo que alguns cães nunca chegam a apresentar sinais de insuficiência cardíaca (Ware, 2009). Os sinais clínicos iniciais de insuficiência cardíaca associada a regurgitação mitral normalmente incluem uma redução da tolerância ao exercício e tosse ou taquipneia como resposta ao esforço (Ware, 2009).

Tabela 6. Especialidade médica - Cardiologia (Fi e Fr).

Cardiologia	Fi	Fr
Cardiomiopatia Hipertrófica	1	5,9
Doença degenerativa da válvula mitral	14	82,4
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	2	11,8

2.1.2. Dermatologia

Na Dermatologia as dermatofitoses representaram 28,2% dos casos (tabela 7), ocorrendo principalmente na população felídea. As dermatofitoses também designadas tinhas, são doenças cutâneas relativamente frequentes em animais de companhia. São afeções cutâneas superficiais causadas por fungos oportunistas, que afetam primeiramente o folículo piloso (Chermette *et al.*, 2008). Existem várias espécies que podem afetar animais de companhia, mas as três espécies de fungos dermatófitos mais frequentes nestes animais são *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, ambos zoofílicos e *Microsporum gypseum*, fungo geofílico (Chermette *et al.*, 2008). A espécie que mais afecta os felinos é *M.canis* (cerca de 90% destes animais) e apresenta grande importância zoonótica, uma vez que os gatos podem ser portadores assintomáticos deste fungo, podendo por isso transmiti-lo a outros animais e a pessoas (Gortel e Plant, 2005). Os animais apresentados à consulta apresentavam zonas de alopecia, com lesões eritematosas em forma de anel, simétricas ou assimétricas, localizadas ou generalizadas, afetando na sua maioria a porção anterior do tronco e cabeça. O diagnóstico foi confirmado pelo resultado do teste em meio de dermatófitos DTM. O tratamento sistémico foi efetuado com itraconazol, na dose de 5 mg/kg, SID, PO, durante uma semana, a cada duas semanas, com duração do tratamento de pelo menos seis semanas.

O caso de celulite juvenil, referido na tabela 8, corresponde a uma cadela de dois meses de idade, não vacinada, que foi levada à consulta com os seguintes sinais clínicos: letargia, anorexia, edema generalizado da cabeça, região peri-ocular, face e orelhas, com linfadenopatia submandibular e pré-escapular, pápulas e pústulas com exsudado purulento no focinho, crostas no nariz e corrimento purulento ocular (figura 1). Após descartada a suspeita de esgana, o diagnóstico definitivo foi de celulite juvenil. Esta doença, também conhecida como dermatite granulomatosa estéril, pioderma juvenil e linfadenite, é uma doença pouco frequente, de carácter piogranulomatoso, que afecta principalmente a pele do queixo, lábios e pálpebras, assim como os linfonodos regionais, de cachorros entre as 3 semanas e os 4 meses de idade (Hutchings, 2003). A etiologia desta doença, ainda que desconhecida, pressupõe um componente imunomediado, já que é caracterizada por granulomas estéreis e pústulas, que

respondem ao tratamento com glucocorticóides (Foster e Foil, 2003). O tratamento foi feito com a administração de um glucocorticóide e antibiótico, obtendo boa resposta, sendo que após um mês os sinais clínicos tinham regredido.

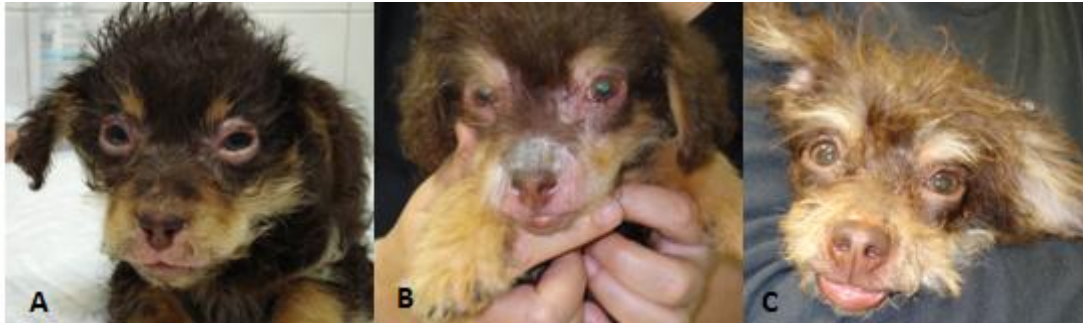


Figura 1. Cadela de dois meses com celulite juvenil. A: primeira consulta; B: Após 14 dias do início do tratamento; C: um mês após o início do tratamento.

Tabela 7. Especialidade médica - Dermatologia (Fi e Fr)

Dermatologia	Fi	Fr
Abcesso cutâneo	2	5,1
Celulite juvenil	1	2,6
Dermatite acral por lambedura	2	5,1
Dermatite alérgica à picada da pulga	3	7,7
Dermatite atópica	6	15,4
Dermatite peri-vulvar	1	2,6
Dermatofitose	11	28,2
Laceração cutânea	3	7,7
Piodermatite	2	5,1
Nódulo subcutâneo	2	5,1
Sarna demodécica	4	10,3
Sarna sarcóptica	2	5,1

2.1.3. Estomatologia e Odontologia

A doença periodontal (figura 2) representou 28,6% dos casos em Estomatologia e Odontologia (tabela 8). É uma das afeições mais comuns no cão. “Doença periodontal” é

um termo generalista aplicado às lesões inflamatórias, induzidas pela presença de placa dentária e que afetam o periodonto (Gorrel, 2004). Por volta dos dois anos de idade, 70% dos gatos e 80% dos cães já terão algum grau de doença periodontal. Fatores que predis põem a doença periodontal incluem: prognatismo, braquignatismo, persistência de dentes decíduos, má oclusão, neoplasia e hiperplasia gengival. A raça, alguns factores genéticos, a saúde geral, a idade, a higiene oral, os vícios de roer, a saliva e as irritações locais são outros factores mais comuns que se pensa estarem envolvidos na suscetibilidade e progressão da periodontite (Niemiec, 2008). Ainda que existam muitos factores que influenciem o desenvolvimento da doença periodontal, a causa primária é a placa bacteriana (Gorrel, 2004). Os mecanismos patogénicos envolvidos na doença periodontal incluem a influência direta das bactérias da placa e a influência indireta dessas bactérias no processo inflamatório (Gorrel, 2004). O sinal mais comum detetado pelo proprietário é a halitose, resultante da necrose dos tecidos e da fermentação bacteriana no sulco gengival ou na bolsa periodontal (Gorrel, 2004). O objetivo do tratamento consiste em impedir a progressão da doença, através de um plano terapêutico com profilaxia dentária, cirurgia periodontal, cuidados domiciliários e tratamento endodôntico ou extrações se necessário (Niemiec, 2008).



Figura 2. Doença periodontal em canídeo de raça indeterminada e porte médio.

Tabela 8. Especialidade médica – Estomatologia e Odontologia (Fi e Fr).

Estomatologia e Odontologia	Fi	Fr
Abcesso do carnicheiro	2	14,3
Doença periodontal	4	28,6
Epúlide	1	7,1
Estomatite	1	7,1
Glossite por contacto com lagarta do pinheiro	3	21,4
Granuloma eosinofílico	1	7,1
Massa tumoral ulcerada na mucosa oral	1	7,1
Necrose da língua por contacto com lagarta do pinheiro	1	7,1

2.1.4. Gastroenterologia

Nesta especialidade a gastroenterite por tóxico foi, de longe, a afeção mais frequente. Como pode ser visto na tabela 9, ocorreram 15 casos de gastroenterite por tóxico, que corresponde a 36,6% de todos os casos desta especialidade. Os animais afetados pertenciam à espécie canina, com diferentes idades e pesos corporais. Estes casos ocorreram durante três semanas. Os canídeos apresentados à consulta manifestavam como sinais clínicos vômito, diarreia e anorexia, de início súbito, não ocorrendo alterações no restante exame físico. Pela anamnese verificou-se que os animais estavam corretamente vacinados e desparasitados, não ocorreram alterações na alimentação, não estavam a tomar qualquer medicação e os proprietários desconheciam qualquer contacto com produtos tóxicos. A gastroenterite caracteriza-se por um início súbito de náuseas, vômito e/ou diarreia. As causas de gastroenterite incluem ingestão de corpos estranhos, toxinas, plantas, drogas irritantes, parasitas intestinais, vírus e bactérias. Nos casos reportados suspeitou-se que a causa seria o contato com ervas tratadas com herbicida, após a informação recebida de que tinha sido efetuada a aplicação de herbicida nos espaços públicos do Concelho. Com base na anamnese, exame físico e sinais clínicos, efetuou-se tratamento sintomático com antieméticos, probióticos e, em alguns casos, fluídoterapia subcutânea e antibioterapia. A recuperação ocorreu em um a três dias depois do início do tratamento.

Tabela 9. Especialidade médica - Gastroenterologia (Fi e Fr).

Gastroenterologia	Fi	Fr
Enteropatia linfoplasmocitária	1	2,4
Enterite aguda	2	4,9
Gastrite aguda	5	12,2
Gastrite crónica	2	4,9
Gastroenterite alimentar	4	9,8
Gastroenterite por tóxicos	15	36,6
Gastroenterite hemorrágica	2	4,9
Fecaloma	2	4,9
Fístula perianal	1	2,4
Peritonite	1	24
Suspeita de corpo estranho gástrico	1	2,4
Lipidose hepática	1	2,4
Estase biliar	1	2,4
Suspeita de pancreatite	3	7,3

2.1.5. Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia

Nesta especialidade médica, a piómetra foi a afeção mais frequente com 40% dos casos (tabela 10), sendo a sua ocorrência maioritariamente em cadelas. A piómetra é uma doença uterina comum em cadelas inteiras que afecta cerca de um quarto de todas as cadelas com menos 10 anos de idade (Kustritz, 2007). Normalmente é diagnosticada entre a quarta semana e o quarto mês após o estro. A piómetra deve ser incluída no diagnóstico diferencial em cadelas inteiras, independentemente dos sinais clínicos que apresentem. Assim, pode caracterizar-se a piómetra como uma doença aguda ou crónica do diestro, acompanhada pela produção e acumulação de exsudado purulento no lúmen uterino e associada a sinais clínicos e patológicos variáveis (Johnston *et al.*, 2001). Como consequência de ciclos éstricos repetidos, o útero da cadela sofre alterações associadas a hiperplasia quística endometrial (HQE). Durante o estro, o útero comprometido é invadido por bactérias patogénicas oportunistas, essencialmente *Escherichia coli*, que, possuindo determinados factores de virulência, são capazes de proliferar no seu interior. Devido à acumulação de fluido secretado pelas glândulas uterinas, à presença de quistos endometriais e a uma imunidade local reduzida, estão criadas condições propícias para o estabelecimento da infecção com a subsequente acumulação de pús no interior do útero e a manifestação de diferentes graus de doença

sistémica (Johnson, 2009). A idade, a raça, o número de partos e a administração de progestagénios são alguns dos factores que predis põem ao desenvolvimento da piómetra. O diagnóstico estabelece-se pela anamnese, a etapa do ciclo éstrico, o exame físico e as anomalias laboratoriais e imagiológicas (Feldman e Nelson, 2004). A ovariectomia (OVH) é o tratamento de eleição para a piómetra (Johnson, 2009).

Tabela 10. Especialidade médica – Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia (Fi e Fr).

Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	Fi	Fr
Hiperplasia benigna prostática	4	26,7
Balanopostite	1	6,7
Parafimose	1	6,7
Piómetra	6	40,0
Pseudogestação	3	20,0

2.1.6. Hematologia

O número de casos de hematologia assistidos foi reduzido. Como está enumerado na tabela 11 ocorreu um caso de leucemia linfocítica crónica (LLC). Tratava-se de uma cadela de raça Cocker Spaniel, de 14 anos de idade, que se apresentou com sinais clínicos de poliúria, incontinência urinária e anorexia. Ao exame físico detetou-se linfadenopatia generalizada e febre. A leucemia crónica é menos frequente que a leucemia aguda (Helfand *et al.*, 2000). A LLC aparece em cães de idade mediana a avançada (média de nove anos). O rácio macho:fêmea em cães com LLC é 2:1, mas está descrito que haja alguma predisposição racial (Helfand *et al.*, 2000).

À semelhança do que acontece com as leucemias agudas, os sinais clínicos em cães com LLC são vagos e inespecíficos, quando presentes, aproximadamente metade dos cães com LLC apresentam letargia, anorexia, vômito, poliúria e polidipsia, linfonodos aumentados de volume, claudicação intermitente, diarreia e vômito intermitente e perda de peso (Nelson e Couto, 2009a). Os achados do exame físico nesses cães incluem linfadenopatia generalizada, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez e pirexia (Nelson e Couto, 2009a). A linfocitose absoluta é o principal critério diagnóstico para LLC nos cães e a linfocitose acentuada (maior que 20.000/ μ l) é quase patognomónica desta doença. É detetada anemia em mais de 80% dos cães e trombocitopenia em aproximadamente metade dos cães afetados com LCC (Nelson e Couto, 2009a). A

sobrevida de cães com LLC é muito prolongada. Na verdade, mesmo sem tratamento, é comum a sobrevivência superior a dois anos (Nelson e Couto, 2009a). O clínico geralmente defronta-se com o dilema de tratar ou não um cão com leucemia crónica. Se o cão estiver sintomático ou apresentar organomegalia ou anormalidades hematológicas concomitantes, o tratamento com um alquilante (com ou sem corticosteróides) está indicado. Se não houver síndromes paraneoplásicas, está recomendado usar o clorambucil como agente único. Se estiverem presentes síndromes paraneoplásicas, a adição de corticosteróides pode ser benéfica (Nelson e Couto, 2009a).

Tabela 11. Especialidade médica - Hematologia (Fi e Fr).

Hematologia	Fi	Fr
Leucemia linfocítica crónica	1	33,3
Anemia não regenerativa	2	66,7

2.1.7. Nefrologia e Urologia

Nesta especialidade a insuficiência renal crónica, o síndrome urológico felino e a urolitíase foram as afeções mais frequentes (tabela 12). A doença do tracto urinário inferior felino (FLUTD), antigamente designado por “síndrome urológico felino” constitui um desafio diagnóstico e terapêutico uma vez que não é uma doença específica e é induzida por múltiplos factores. A maioria dos gatos com FLUTD apresenta cistite idiopática felina. No entanto podem apresentar urolitíase, tampões uretrais, infecções bacterianas do tracto urinário (ITU), neoplasias, malformações anatómicas, alterações neurológicas, doença iatrogénica ou problemas comportamentais (Hostutler *et al.*, 2005, Nelson e Couto, 2009b). As uropatias podem ser obstrutivas ou não obstrutivas, de acordo com a presença ou ausência de obstrução uretral. A uropatia não obstrutiva tem igual prevalência em machos e fêmeas, no entanto, a uropatia obstrutiva é mais comum em gatos machos devido ao comprimento e diâmetro da uretra peniana, sendo também mais frequente em gatos castrados. (Hostutler *et al.*, 2005; Nelson e Couto, 2009b). Os sinais de FLUTD podem aparecer em gatos de todas as idades, no entanto são raros em animais com idade inferior a um ano e com idade superior a 10 anos, e são mais frequente em gatos entre os dois e os seis anos de idade (Hostutler *et al.*, 2005). O sedentarismo, o excesso de peso, a dieta alimentar exclusivamente seca, a diminuição de

ingestão de água bem como alimentação intermitente ao longo do dia são considerados factores de risco. A influência dos distúrbios comportamentais e a interacção com outros animais são factores de risco que não devem ser sobrevalorizados (Nelson e Couto, 2009b). Os sinais clínicos apresentados são (independentemente da causa subjacente), disúria, estrangúria, hematúria, (macroscópica e microscópica), poliaquiúria e periúria (Hostutler *et al.*, 2005).

Tabela 12. Especialidade médica – Nefrologia e Urologia (Fi e Fr).

Nefrologia / Urologia	Fi	Fr
Cistite	2	13,3
Insuficiência renal aguda	2	13,3
Insuficiência renal crónica	3	20,0
Infeção urinária	1	6,7
Obstrução urinária	1	6,7
Doença do trato urinário inferior felino	3	20,0
Urolitíase	3	20,0

2.1.8. Neurologia

No decorrer do estágio foi possível assistir a apenas dois casos clínicos de neurologia.

A suspeita de síndrome vestibular periférico indicado na tabela 13, refere-se a um gato de raça europeu comum com quatro anos de idade e cinco quilogramas de peso. Apresentou-se à consulta com história de desequilíbrio, quedas, desorientação, vocalização e inclinação da cabeça para o lado direito. Segundo o proprietário, os sinais clínicos haviam aparecido no dia anterior, de forma aguda. A anamnese revelou que não estava vacinado nem desparasitado, tinha acesso ao exterior e contactava com outros animais, sem histórico anterior de doença. Não foram reportados trauma, queda ou aplicação de produtos óticos. Todos os parâmetros do exame físico foram considerados normais, com exceção da postura e da marcha, detetando-se inclinação da cabeça para o lado direito, ataxia que se agravava quando se tapava os olhos e anisocoria (miose do olho direito). Os diagnósticos diferenciais considerados como mais prováveis neste caso foram neoplasia do ouvido médio/interno, otite média/interna, doença metabólica, processo infeccioso/inflamatório (peritonite infecciosa felina, parasitas, fungos) e síndrome vestibular idiopático. Realizaram-se hemograma e bioquímicas séricas, não tendo sido detectada qualquer alteração significativa, teste do vírus da imunodeficiência

felina (FIV) positivo e teste do vírus da leucemia felina negativo, avaliação otoscópica de ambos os ouvidos sem alterações relevantes, tomografia computadorizada (TC) e análise do líquido cefalorraquidiano sem alterações significativas. Com base nestas informações, foi feito um diagnóstico presuntivo de síndrome vestibular idiopático.

Esta afeção caracteriza-se pelo início agudo de sinais vestibulares periféricos, como perda de equilíbrio, desorientação, queda, inclinação da cabeça, nistagmos horizontal ou rotatório com fase rápida para o lado oposto ao da inclinação da cabeça que pode estar presente no início, mas diminui depois de alguns dias (Cristal, 2011). A etiopatogenia desta doença permanece desconhecida, afetando gatos de qualquer idade. No entanto um estudo indica como média de ocorrência os 4 anos, sendo os animais com idade inferior a um ano raramente afetados (Cristal, 2011). Não existe predisposição racial, mas observa-se um aumento do número de casos durante o verão e outono, embora possa ocorrer em qualquer altura do ano (Tilley e Smith, 2011). O diagnóstico baseia-se na exclusão de outras causas de doença vestibular, e na observação de melhoria dos sinais clínicos após 72h. Não existe tratamento específico para esta doença, normalmente os animais afetados retornam à normalidade duas a três semanas após o início dos sinais clínicos, no entanto naqueles que apresentam vômito, náuseas e anorexia é importante efetuar tratamento de suporte com fluídoterapia, suporte nutricional e antieméticos (Tilley e Smith, 2011).

Tabela 13. Especialidade médica - Neurologia (Fi e Fr).

Neurologia	Fi	Fr
SINAL CLÍNICO		
Ataxia	1	
Ausência de reflexo de ameaça	1	
<i>Head tilt</i>	1	
Hiporeflexia patelar bilateral	1	
Dor à palpação sobre a articulação lombo-sagrada	1	
Diminuição da sensibilidade nos membros posteriores, cauda e região perineal	1	
DOENÇA		
Suspeita de síndrome vestibular periférico idiopático	1	50,0
Síndrome da cauda equina	1	50,0

2.1.9. Oftalmologia

Ao observar a tabela 14 verifica-se que a úlcera da córnea e a conjuntivite unilateral foram as afeções mais comuns na especialidade de Oftalmologia.

As úlceras corneais podem ser classificadas quanto à profundidade do envolvimento corneal como superficiais, estromais superficiais ou profundas, descemetocélio e perfurantes (Ollivier, 2003). As úlceras superficiais são divididas em não complicadas e persistentes. As úlceras não complicadas curam em poucos dias e originam uma cicatriz pequena. As úlceras persistentes não respondem ao tratamento convencional e tendem a recidivar (Ollivier, 2003). É uma lesão dolorosa pois a córnea possui um grande número de terminações nervosas (Robertson e Andrew, 2003). Em geral, são muito mais dolorosas as úlceras corneais superficiais do que as profundas, já que a córnea profunda possui poucas fibras sensitivas (Martin, 2010).

Na presença de uma úlcera superficial é necessário identificar a causa que levou à lesão inicial, sendo as causas mais comuns as anomalias palpebrais, os defeitos ciliares, as alterações da película lacrimal pré-corneal e os traumatismos (Gilger *et al.*, 2007). As úlceras superficiais, sem causa aparente, que não envolvem o estroma da córnea e que são envolvidas ou parcialmente cobertas por epitélio não-aderente são denominadas de úlcera indolente, úlcera refractária e úlcera recorrente, sendo mais frequentes em cães de meia-idade e não apresentam predisposição de raça ou género (Murphy *et al.*, 2001). As úlceras indolentes não cicatrizam dentro de um período de tempo normal de três a cinco dias e são refractárias à terapia convencional (Gilger *et al.*, 2007). A falta de tratamento ou o tratamento inadequado pode resultar na persistência de úlcera indolente por meses ou anos (Murphy *et al.*, 2001). Estas úlceras ocorrem devido a várias etiologias, nomeadamente, anomalias palpebrais, defeitos ciliares, anomalias da película lacrimal pré-corneal, deficiências na inervação da córnea, corpos estranhos e infeções microbianas. Em alguns casos, a causa pode ser corrigida e a cura é rápida. Quando a causa não é identificada e se perdurarem mais de 14 dias, passam a denominar-se erosões persistentes corneais primárias (Murphy *et al.*, 2001).

Para realizar um diagnóstico correto de uma doença corneal é necessário obter uma história clínica detalhada e fazer um exame oftalmológico completo com o objetivo de

identificar a causa, determinar a gravidade da lesão e escolher a terapia apropriada (Ollivier, 2003). A córnea deve ser inicialmente observada com uma boa fonte de luz tal como uma lanterna forte ou transiluminador de *Finnoff*. Antes de qualquer outro procedimento, deve examinar-se a produção lacrimal dos dois olhos através do teste de *Schirmer* (Gilger *et al.*, 2007) e o teste de fluoresceína deve realizar-se para procurar defeitos no epitélio corneal. As úlceras são coradas se o estroma estiver exposto, pois o corante é hidrofílico. O epitélio intacto não cora com fluoresceína e os descemetocélios só coram nas paredes pois é onde apresentam exposição do estroma (Ollivier, 2003). Os sinais clínicos variam de acordo com o tipo de úlcera, a sua profundidade e etiologia. Os sinais clínicos característicos de um animal com úlcera corneal superficial são o blefarospasmo, o corrimento ocular ou epífora, a neovascularização, a hiperemia conjuntival, a perda de transparência da córnea, a fotofobia e um teste de fluoresceína positivo (Peña e Leiva, 2012). As úlceras superficiais normalmente não estão infetadas. No entanto, uma terapia antibacteriana com um antibiótico de largo espectro tópico deve ser usada para evitar infeções secundárias oportunistas pois a integridade do epitélio está comprometida. Pode usar-se uma combinação tripla de antibiótico de neomicina-bacitracina-polimixina B a cada oito horas, ácido fusídico a cada doze horas ou cloranfenicol a cada doze horas. O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) também é recomendado para aliviar a dor do animal (Peña e Leiva, 2012).

Tabela 14. Especialidade médica - Oftalmologia (Fi e Fr).

Oftalmologia	Fi	Fr
Conjuntivite bilateral	1	16,7
Conjuntivite unilateral	2	33,3
Edema conjuntival	1	16,7
Úlcera da córnea	2	33,3

2.1.10. Oncologia

A neoplasia mamária foi a doença mais observada na área de Oncologia (tabela 15). A maioria destas afeções foi identificada pela localização e não pelo tipo de neoplasia pois muitas vezes não foi possível a realização de análises histopatológicas.

As neoplasias da glândula mamária são comuns em canídeos e são a neoplasia mais comum em cadelas inteiras. Os fatores de risco associados incluem a idade (probabilidade de desenvolvimento de neoplasias mamárias aumenta com a idade do animal, situando-se a idade média nas cadelas, entre os 10 e os 11 anos), a exposição hormonal (cadelas esterilizadas após o primeiro estro têm apenas 0,5% de probabilidade de desenvolver neoplasias mamárias durante a sua vida), a raça, a suscetibilidade genética e a obesidade durante o crescimento (Sorenmo *et al.*, 2013). É a terceira neoplasia mais comum nos felídeos (10% a 12%), logo a seguir aos tumores hematopoiéticos e da pele, constituindo cerca de 17% das neoplasias das gatas (Sorenmo *et al.*, 2013). Apesar da incidência deste tipo de tumor na espécie felina ser inferior a metade da incidência na espécie canina, a percentagem de neoplasias malignas é muito superior, estimando-se que cerca de 85% a 93% dos tumores mamários das gatas apresentem comportamento maligno. Por esta razão a metastização linfática é comum, tendo-se observado que mais de 80% das gatas com neoplasias mamárias malignas apresentam metástases em um ou mais dos seguintes órgãos: linfonodos, pulmões, pleura, fígado, diafragma, glândulas adrenais, rins e osso (Sorenmo *et al.*, 2013). As neoplasias mamárias estão descritas em felinos desde os nove meses até aos 23 anos de idade, sendo a idade média de primeira apresentação os 10-12 anos. Para além da idade, a raça (Siamês) e a influência hormonal também são fatores de risco associados (Sorenmo *et al.*, 2013).

Os tumores da glândula mamária da cadela surgem como nódulos associados ao mamilo ou, mais frequentemente, ao tecido glandular e normalmente afetam a glândula mamária abdominal caudal e inguinal (Sorenmo *et al.*, 2013). Embora seja impossível estabelecer um diagnóstico de malignidade exclusivamente com base no aspeto macroscópico da neoplasia, existem algumas características que podem ser usadas como indicadores de um comportamento maligno: (i) o crescimento rápido, (ii) as margens mal definidas, (iii) a fixação à pele e aos tecidos adjacentes, (iv) a ulceração e inflamação intensa, (v) a linfadenomegalia regional e (vi) a dispneia (Lana *et al.*, 2007). Qualquer uma das glândulas mamárias apresenta probabilidade idêntica de ser sede de um processo neoplásico (Lana *et al.*, 2007). A primeira abordagem a um paciente com nódulos mamários deve consistir num exame físico minucioso, deve colher-se sangue para hemograma e bioquímicas gerais e urina para urianálise, aconselhando-se também a

realização de provas de coagulação no caso de existir reação inflamatória intensa, uma vez que é causa frequente de coagulação intravascular disseminada (Lana *et al.*, 2007). Os linfonodos regionais (axilares e inguinais superficiais) devem ser sempre examinados quanto ao tamanho e consistência e, caso sejam considerados suspeitos, devem ser analisados, por PAAF ou biópsia, para pesquisa de infiltração tumoral (Sorenmo *et al.*, 2013). A realização de três projeções radiográficas do tórax (ventrodorsal e laterolaterais esquerda e direita) é essencial para avaliar a presença de metástases pulmonares e pleurais. A confirmação histopatológica é necessária para estabelecer um diagnóstico definitivo de neoplasia mamária. A abordagem terapêutica de referência para as neoplasias mamárias, tanto dos canídeos como dos felídeos, é a excisão cirúrgica, à exceção dos casos de neoplasias inoperáveis, tais como os carcinomas inflamatórios e os nódulos de grandes dimensões ou nas situações em que são detetadas metástases à distância (Sorenmo *et al.*, 2013). A utilização dos AINES, nomeadamente dos inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2), na terapia analgésica dos tumores mamários permite não só diminuir a dor, como obter algum efeito anti-tumoral pois cerca de 50% destas neoplasias apresentam um aumento de expressão destas cicloxigenases (Lloret *et al.*, 2007).

Tabela 15. Especialidade médica - Oncologia (Fi e Fr).

Oncologia	Fi	Fr
Carcinoma das células de transição da bexiga	1	5,6
Linfoma	2	11,1
Linfoma intestinal	1	5,6
Neoplasia da bexiga	1	5,6
Neoplasia hepática	4	22,2
Neoplasia mamária	7	38,9
Neoplasia testicular	1	5,6
Suspeita de hemangiossarcoma esplénico	1	5,6

2.1.11. Otorrinolaringologia

Pela observação da tabela 16, as otites externas correspondem a 53,9 % das afeções observadas nesta especialidade médica, sendo os canídeos a espécie mais afetada.

A otite externa, normalmente é definida como uma inflamação aguda ou crónica do canal auditivo externo e membrana timpânica, podendo envolver a porção mais proximal do pavilhão auricular e/ou prolongar-se pelo ouvido médio. Estima-se que a sua prevalência seja de 10 a 20% nos cães e de dois a 10% nos gatos (Mendelsohn, 2009). O termo otite externa não deverá ser considerado como um diagnóstico, mas sim como um sinal clínico. Os fatores etiológicos estão divididos nas seguintes categorias: predisponentes (anomalias anatómicas, aumento da humidade, tratamentos ou limpeza inapropriados), primários (parasitas, corpo estranho, neoplasias e pólipos nasofaríngeos, reações de hipersensibilidade, alterações de queratinização) e perpetuantes (bactérias, leveduras, otite média, tratamento incorreto). As indicações mais comuns de otites externas são o prurido auricular, o abanar da cabeça e/ou coçar as orelhas com o membro posterior ipsilateral (Mendelsohn, 2009). Os achados clínicos que se encontram com frequência numa otite externa compreendem eritema, tumefação, descamação, crostas, alopecia, pêlos quebrados, prurido, secreções auditivas (otorreia), muitas vezes com odor desagradável e dor à palpação da cartilagem auricular (Radlinsky e Mason, 2005). Uma história clínica minuciosa, um exame físico e um exame dermatológico completos e apropriados devem ser realizados com o objeto de identificar todos os factores e causas envolvidos na otite externa (Radlinsky e Mason, 2005).

O exame otoscópico é bastante útil, principalmente para valorizar os tipos de lesões, a quantidade e a natureza do exsudado, alterações patológicas progressivas, o grau de inflamação, descartar a presença de úlceras e crostas na pele, detetar corpos estranhos e neoplasias e determinar a presença de otites media através da visualização da integridade da membrana timpânica (Radlinsky e Mason, 2005).

Os objetivos principais da terapêutica da otite externa são controlar ou remover os fatores primários e reduzir a inflamação. Para se ter sucesso no tratamento da otite externa é necessário identificar e controlar os fatores predisponentes e perpetuantes (Mendelsohn, 2009). Além da higiene dos canais auditivos externos e do ouvido médio, o tratamento tópico com combinações de glucocorticoide com antibiótico ou antimicótico, são recomendados (Radlinsky e Mason, 2005). Os antibióticos tópicos mais frequentemente utilizados no tratamento de otite externa são neomicina, gentamicina, amicacina e polimixina B (Mendelsohn, 2009).

Tabela 16. Especialidade médica - Otorrinolaringologia (Fi e Fr).

Otorrinolaringologia	Fi	Fr
Otite externa bacteriana	5	38,5
Otite externa parasitária	2	15,4
Otohematoma	2	15,4
Pólipo no ouvido	1	7,7
Rinite	3	23,1

2.1.12. Patologia Infeciosa e Parasitária

Na tabela 17 estão indicadas as afeções observadas nesta especialidade. A figura 3 pertence a um canídeo com suspeita de leptospirose. Tratava-se de um canídeo macho inteiro, de oito anos de idade e 14 Kg de peso, com os seguintes sinais clínicos: vômito, prostração, anorexia, urina de cor avermelhada, icterícia, hipotermia (36,8°C), poliúria, polidipsia, desidratação calculada em 8%, fasciculações musculares. Não estava vacinado, vivia no quintal e os proprietários referiram que o cão capturou um rato e, desde essa altura, começaram os sinais clínicos. Foi realizado hemograma e bioquímicas séricas cujos resultados demonstraram leucocitose, aumento severo de fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT), ureia e creatinina. Com base na anamnese e nos sinais clínicos a suspeita recaiu sobre leptospirose e o tratamento efetuado foi a administração de penicilina (30 UI/Kg), enrofloxacina (5 mg/kg, SC) e ranitidina (1 mg/kg SC).

Explicou-se aos proprietários que a leptospirose é uma zoonose, ou seja, pode ser transmitida pelo animal ao homem e a importância das medidas de prevenção de contágio.

A infeção por leptospira ocorre pelo contacto direto ou indireto com material contaminado. As principais fontes de infeção são a água ou o solo contaminados com urina infetada (quer seja de hospedeiros de manutenção ou acidentais), a própria urina infetada e os tecidos de animais infetados. A transmissão pode ocorrer por ingestão (água, alimentos, solo contaminado e tecidos infetados), contacto com mucosas,

contacto com soluções de continuidade da pele (feridas e abrasões), mordeduras e fomites (Burre *et al.*, 2009).

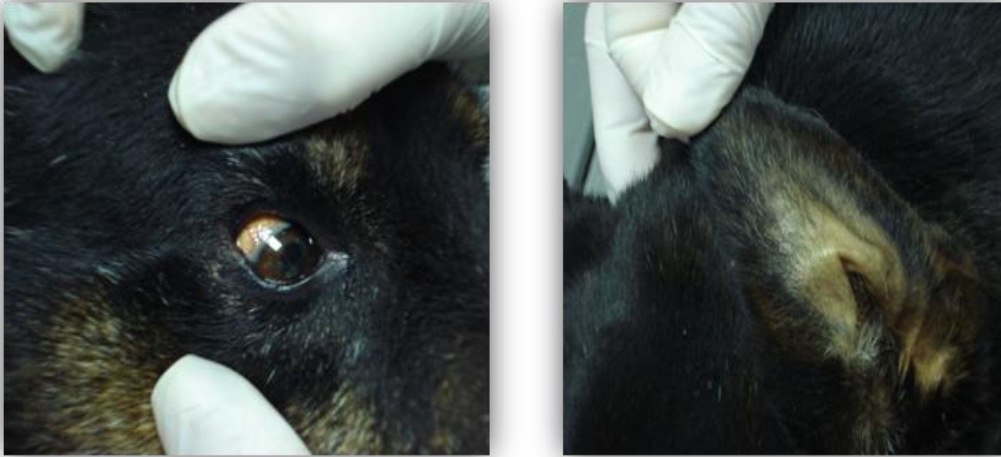


Figura 3. Canídeo com suspeita de leptospirose. Visualização de mucosas icterícas.

Tabela 17. Especialidade médica – Patologia Infeciosa e Parasitária (Fi e Fr).

Patologia Infeciosa e Parasitária	Fi	Fr
Erlichiose	1	11,1
Leishmaniose	2	22,2
Suspeita de peritonite infecciosa felina	5	55,6
Suspeita de leptospirose	1	11,1

2.1.13. Patologia Músculoesquelética e Articular

Como se pode verificar pela observação da tabela 18, as fraturas representam a maioria das afeções musculoesqueléticas observadas (24%) sendo que a fratura de rádio e ulna foi a entidade clínica mais diagnosticada/avaliada (16%). A figura 4 diz respeito a uma cadela de raça Golden Retriever que tinha sido atropelada, após a realização do raio x foi possível visualizar a fratura de rádio e ulna.

Tabela 18. Especialidade médica – Patologia Músculoesquelética e Articular (Fi e Fr).

Patologia Músculoesquelética e Articular	Fi	Fr
MUSCULAR		
Hérnia inguinal	2	8,0
ESQUELÉTICA E ARTICULAR		
Artrose	2	8,0
Discoespondilose	4	16,0
Claudicação	3	12,0
Fratura da falange proximal do dedo III	1	4,0
Fratura de rádio e ulna	4	16,0
Fratura da tíbia	1	4,0
Luxação úmero-rádio-ulnar	1	4,0
Luxação coxo-femoral	2	8,0
Luxação da rótula	1	4,0
Rutura do ligamento cruzado anterior	4	16,0



Figura 4. Fratura rádio-ulna de um canídeo.

2.1.14. Pneumologia

O edema pulmonar de origem cardíaca foi a afeção mais frequente com 36,4% dos casos desta especialidade (tabela 19). O aumento da pressão hidrostática nos vasos pulmonares leva a transudação de fluído, inicialmente para o espaço intersticial e, numa fase mais avançada para os alvéolos, com formação de edema pulmonar. Os cães que têm insuficiência cardíaca secundária à DDCVM apresentam, geralmente, alterações respiratórias. Estas alterações incluem tosse, taquipneia e dispneia, secundários à presença de edema pulmonar (Kittleson, 2010). Por definição, os cães que têm ICC, têm edema pulmonar. A presença de edema pulmonar moderado a grave é facilmente diagnosticada. No entanto, o edema pulmonar leve é frequentemente difícil de diagnosticar (Kittleson, 2010). O início de edema pulmonar é visto como um aumento difuso na densidade intersticial, na região hilar ou caudal, progredindo para perihilar e broncograma, com o aparecimento de edema alveolar cardiogénico (Rush, 2009). Por vezes, o edema pulmonar como resultado da DDCVM ocorre em cães mais velhos que têm alterações crónicas do parênquima pulmonar (Kittleson, 2010).

Tabela 19. Especialidade médica - Pneumologia (Fi e Fr).

Pneumologia	Fi	Fr
Asma felina	2	18,2
Edema pulmonar	2	18,2
Edema pulmonar cardiogénico	4	36,4
Broncopneumonia	3	27,2

2.2. Patologia Cirúrgica

A patologia cirúrgica foi secção menos representativa na casuística do Consultório Veterinário Fénix, tendo sido realizadas um total de 45 cirurgias, correspondentes a cerca de 6% do total de intervenções médico-veterinárias.

Foram efetuadas cirurgias de tecidos moles e destartarizações. Para que o ato cirúrgico possa ser executado com segurança, é imprescindível uma adequada pré-medicação anestésica, bem como uma boa monitorização anestésica. O protocolo de pré-medicação anestésica utilizado nos canídeos foi: atropina (0,05 mg/kg) SC; após 10 minutos

administrar por via intramuscular (IM) a associação de tiletamina com zolazepam (0,10 mg/kg, Zoletil[®]₁₀₀). Em relação aos felídeos, utiliza-se a associação de quetamina (5 a 15 mg /kg) com xilazina (0,4 mg/kg). As cirurgias são, depois, mantidas com anestesia volátil com Isoflurano (IsoFlo[®]), sendo constante a monitorização respiratória e cardíaca. No gráfico 6 encontram-se discriminadas as cirurgias efectuadas em cada espécie animal. De referir que nas espécies exóticas não se efetuaram cirurgias.

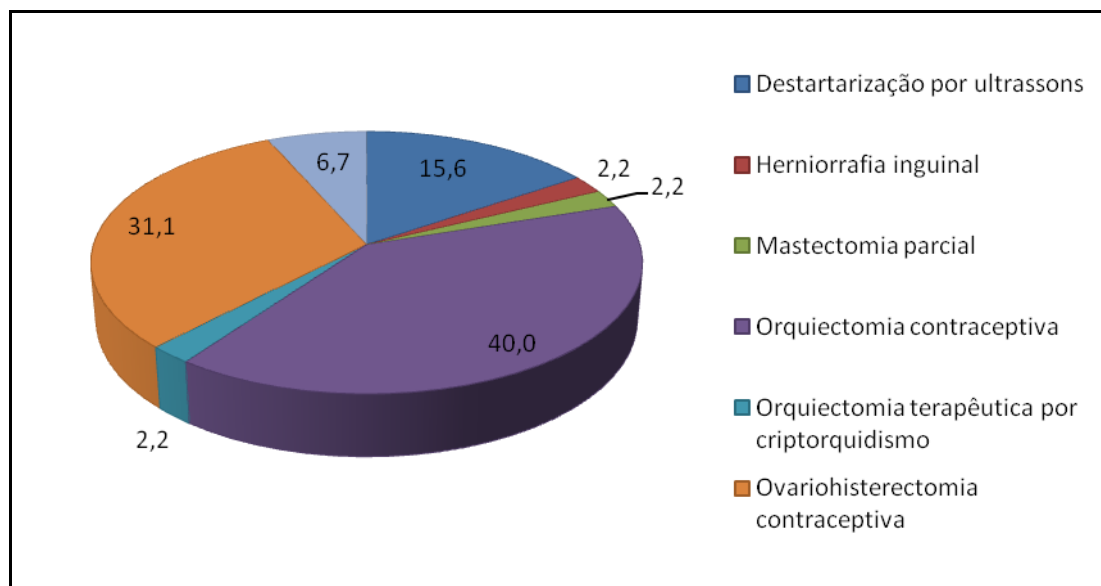


Gráfico 6. Frequência relativa de cirurgias de tecidos mole efectuadas.

2.3. Profilaxia vacinal

Como se observa na tabela 4, as consultas de imunoprofilaxia/vacinação, representam 21,2% (160 consultas) das intervenções médico-veterinárias assistidas, das quais 91,2% (146 consultas) dizem respeito a vacinação de cães e 8,8% (14 consultas) a vacinação de gatos.

No Consultório Veterinário Fénix um cachorro que se apresente à consulta com cerca de oito semanas de idade é vacinado com a vacina multivalente Vanguard 7[®] (esgana, hepatite, adenovírus tipo I, parainfluenza, parvovirose e leptospirose) e Bronchi - Shield[®] (vacina utilizada para imunização contra tosse do canil). O reforço da Vanguard 7[®] faz-se após três a quatro semanas. Depois deste reforço o animal volta após três meses para se proceder à vacinação com Hexadog LR[®] (Esgana, Hepatite, Parvovirose,

Leptospirose e Raiva), sendo o reforço desta vacina feito anualmente. Quando um animal adulto se apresenta à consulta para reforço vacinal anual, utiliza-se a Vanguard 7[®] mais a vacina antirrábica ou a Hexadog LR[®] combinada com Pneumodog[®] (prevenção contra a tosse do canil). Existem ainda outras vacinas, consideradas facultativas, para as quais é levado em consideração o estilo de vida do animal e cuja inoculação deixamos ao critério dos proprietários, nomeadamente a Pirodog[®] contra a piroplasmose por *Babesia canis*, a Merilym3[®] contra a doença de lyme por *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* e *Borrelia afzelli*, sendo a administração destas vacinas efetuada a partir do quinto mês de idade, reforço 21 dias após primovacinação e a partir daí reforços anuais. A canileish[®] é uma vacina utilizada na prevenção da leishmaniose, só pode ser administrada após os seis meses de idade e se o animal não for portador do parasita, sendo necessários dois reforços com três semanas de intervalo entre eles.

Em relação aos felídeos a vacinação depende muito do estilo de vida dos animais. Assim, um gato que não contacte com outros gatos de rua e não frequente o exterior, é vacinado a partir das oito semanas de idade com Purevax RCPCh[®], que possui valências para rinotraqueíte viral felina, calicivírus felino, clamidiose por *C.felis* e panleucopénia viral, sendo esta vacinação reforçada num intervalo de três a quatro semanas e depois anualmente. Se o animal mantém contacto com outros gatos de exterior, ou que o possa vir a fazer, aconselha-se a vacinação com Purevax RCPCh FeLV[®] que abrange o vírus da leucemia felina (FeLV), ocorrendo o mesmo esquema de reforço que a anterior. Outra vacina utilizada é a Leucofeligen FeLV[®] que possui as mesma valências que a vacina anterior com a exceção da Clamidiose. Para gatos de origem desconhecida ou animais de rua é sempre recomendado aos proprietários antes do início da vacinação um exame serológico para as doenças FIV e FeLV, devido à alta prevalência e gravidade dessas doenças e caso seja um gato FeLV seropositivo, não deverá ser vacinado para a leucemia felina. A administração dos vários tipos de vacinas pode ser observada nos gráficos 7 e 8.

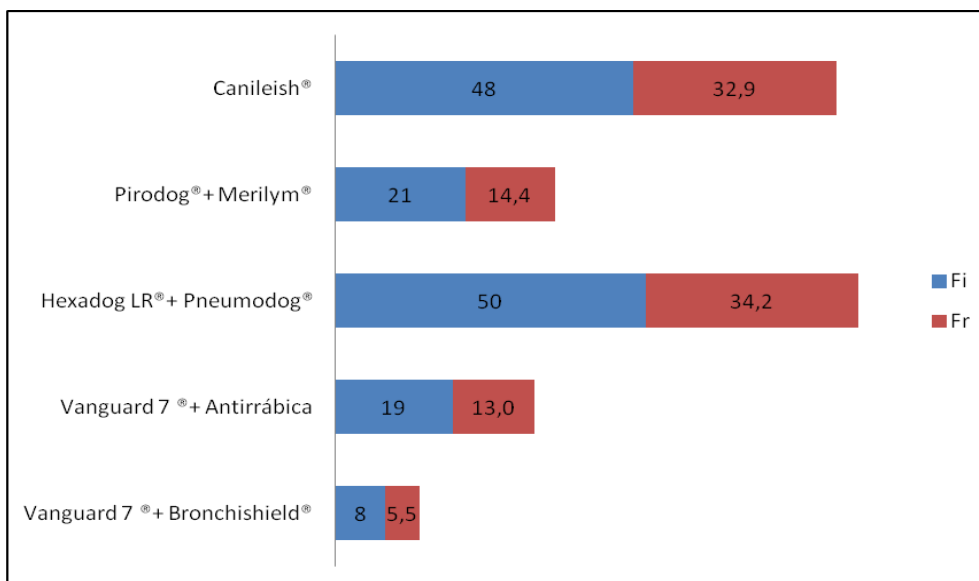


Gráfico 7. Profilaxia vacinal em canídeos (Fi e Fr).

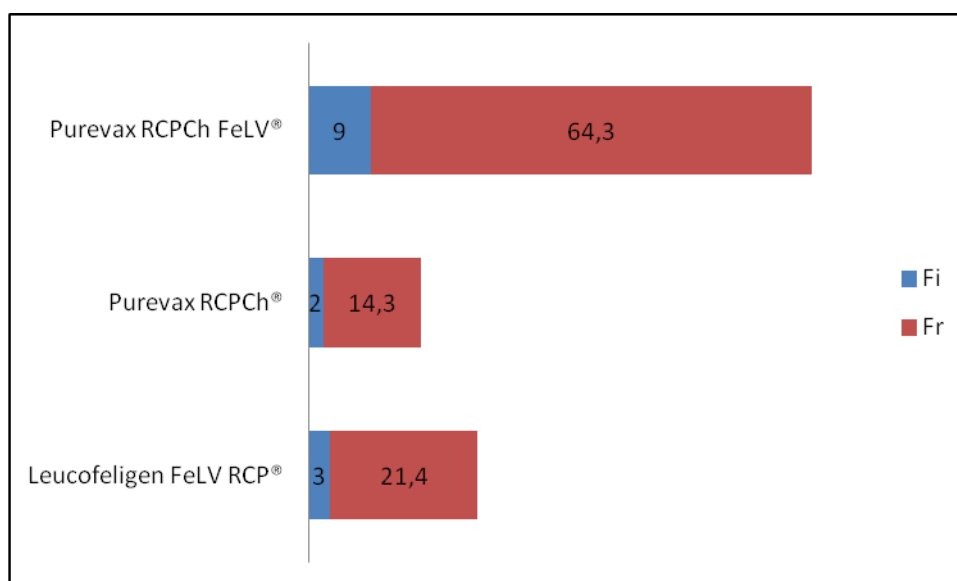


Gráfico 8. Profilaxia vacinal em felídeos (Fi e Fr).

2.4. Outras Intervenções

Esta categoria engloba uma série de procedimentos subsequentes ao diagnóstico e à implementação de um plano terapêutico, médico ou cirúrgico, por vezes da responsabilidade do estagiário, através dos quais é possível a aquisição de uma maior experiência prática. Representa a maioria das intervenções médico-veterinárias

observadas (n=321, 42,6%), sendo que o tratamento/reavaliação de casos foi o procedimento mais efetuado (45,8%), seguindo-se a desparasitação interna (17,8%). Neste CAMV o desparasitante interno para felídeos utilizado é o Milbemax[®] (Milbemicina oxima, Praziquantel) e Profender[®] (spot on). No caso dos canídeos usou-se o Milbemax[®] para cão e Dosalid[®], sendo a dosagem dependente do peso do animal. Quando o cão pesa mais de 30 kg, utiliza-se o Endogard[®] (febantel, embonato de pirantel, praziquantel). Aconselha-se a desparasitação das crias uma vez por mês até o programa vacinal estar completo e depois uma vez de três em três meses. Na tabela 20 estão discriminados todos os procedimentos efetuados e acompanhados pela estagiária. Estes permitiram a aquisição de autoconfiança e espírito crítico por parte da estagiária e também por em prática as técnicas que aprendeu durante o curso, assim como aprender a realizar novos procedimentos.

Tabela 20. Outras intervenções – procedimentos efetuados por espécie animal (Fi e Fr).

Intervenções MV	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fi	Fr
Algiação	0	1	0	1	0,3
Identificação eletrónica	6	0	0	6	1,9
Aplicação / remoção de talas	1	0	0	1	0,3
Aplicação / remoção de pensos	5	2	0	7	2,2
Colheita de sangue	24	14	0	38	11,8
Consulta de rotina (estado geral)	0	0	1	1	0,3
Desparasitação externa	26	9	0	35	10,9
Desparasitação interna	48	9	0	57	17,8
Eutanásia	8	5	0	13	4,0
Fluídoterapia endovenosa	9	0	0	9	2,8
Fluídoterapia subcutânea	2	4	0	6	1,9
Tratamentos / reavaliação de casos	113	34	0	147	45,8

2.5. Exames Complementares

Os meios complementares de diagnóstico são uma imprescindível ajuda para a um diagnóstico definitivo e para que uma terapêutica correta seja instituída. As análises clínicas e a ecografia abdominal são os exames complementares mais frequentemente realizados no Consultório Veterinário Fénix. A função do estagiário na realização de

ecografias e radiografias é ajudar a posicionar e a conter o animal e, posteriormente, participa na interpretação dos mesmos. Em relação às análises hematológicas, cultura de fungos, raspagens cutâneas e testes rápidos de diagnóstico é seu dever executá-los e interpretá-los. Para além dos exames discriminados na tabela 21, dois animais foram referenciados para outros CAMV para a realização de exames como TC e gastroscopia. É essencial salvaguardar que o mesmo animal pode ter sido sujeito a vários exames complementares de diagnóstico, aqui contabilizados.

Tabela 21. Meios complementares de diagnóstico - intervenções diagnósticas por espécie animal (Fi e Fr).

Meios Complementares de Diagnóstico	Canídeos	Felídeos	Fi	Fr
Análises clínicas	24	14	38	28.8
Citologia	4	0	4	3.0
Cultura de fungos (DTM)	6	10	16	12.1
Ecografia abdominal	21	15	36	27.3
Radiografia	15	0	15	11.4
Raspagens cutâneas	4	2	6	4.5
Testes rápidos de diagnóstico	8	9	17	12.9

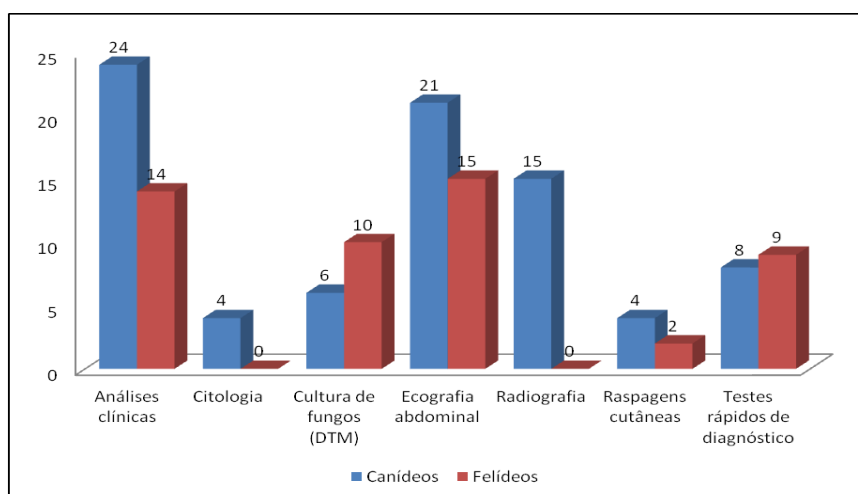


Gráfico 9. Meios complementares de diagnóstico - número de intervenções diagnósticas realizadas por espécie animal (Fi)

PARTE II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: CARCINOMA DAS CÉLULAS DE TRANSIÇÃO DA BEXIGA

1. Anatomia e função da bexiga

O sistema urinário é constituído pelos órgãos uropoiéticos, isto é, incumbidos de produzir a urina e armazená-la temporariamente até ser eliminada para o exterior. Este aparelho pode ser dividido em órgãos secretores - que produzem a urina - e órgãos excretores - que são encarregados de drenar a urina para fora do corpo. Os órgãos urinários compreendem um par de rins, que produzem a urina a partir do sangue; os ureteres, que conduzem a urina dos rins; a bexiga, onde a urina fica armazenada até que possa ser convenientemente eliminada; e a uretra, através da qual é expelida do corpo. Os ureteres são tubos fibromusculares que transportam a urina da pélvis renal para a bexiga através de um curso retroperitoneal. Ligam-se à bexiga perto do colo, formando um ângulo oblíquo no ponto de entrada (válvula vesiculouretral) promovendo, juntamente com o peristaltismo ureteral, o fluxo unidirecional da urina (Adams e Harriet, 2010). A bexiga divide-se em três regiões: ápex, corpo e colo vesical (Figura 5), o trígono consiste numa região em forma de triângulo no interior da bexiga, delimitada cranialmente pela inserção dos ureteres e caudalmente pela uretra. É constituída pelo músculo detrusor (músculo liso), submucosa, mucosa (constituída por epitélio de transição) e serosa. O músculo detrusor é contínuo com o músculo liso da uretra e ajuda a formar o esfíncter uretral interno.

A inervação do trato urinário inferior inclui o sistema nervoso simpático, parassimpático e somático. O esfíncter uretral interno é inervado por nervos simpáticos (α -adrenérgico) da medula espinal lombar (L1-L4) através do nervo hipogástrico. O esfíncter uretral externo é composto de músculo-esquelético e recebe inervação somática a partir de S1-S3, através do nervo pudendo. O músculo detrusor da bexiga recebe inervação parassimpática S1-S3, através do nervo pélvico (causando a contração) e inervação simpática (β -adrenérgico) de L1-L4 através do nervo hipogástrico (facilitando o relaxamento). A inervação sensitiva da vesícula urinária deteta enchimento e alongamento e esses impulsos são transmitidos através do nervo pélvico para o tronco cerebral central da micção e para o centro maior através do tálamo. Recetores na submucosa detetam extrema distensão e retransmitem a sensação de dor

pélvica através dos nervos hipogástricos. Informações sensoriais a partir da uretra são transportadas pelo nervo pudendo (Adams e Harriet, 2010).

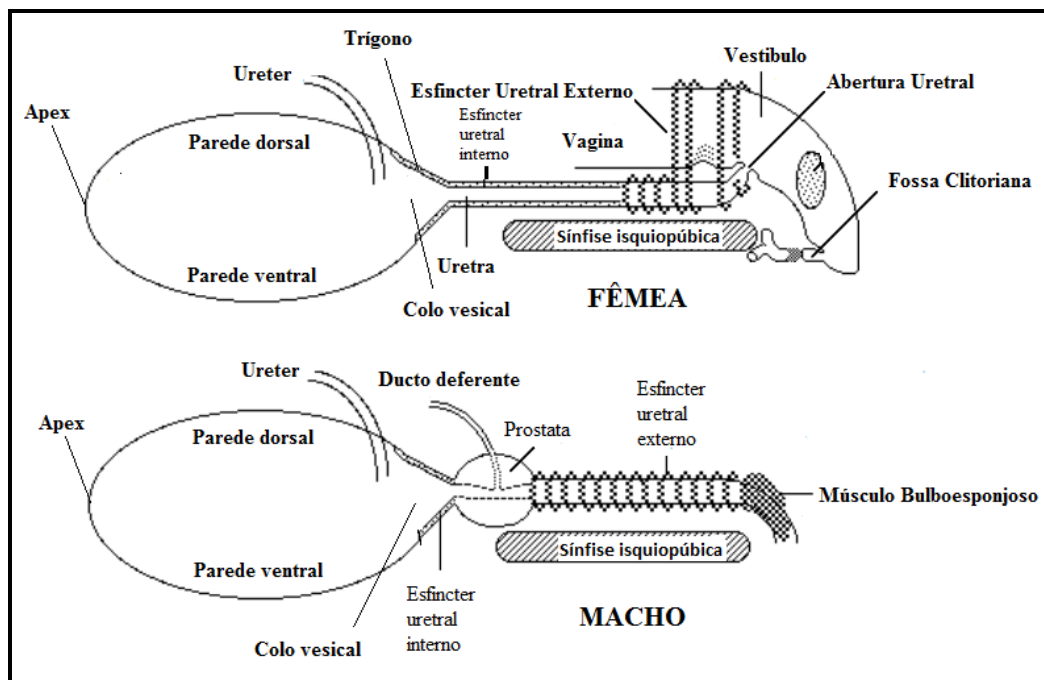


Figura 5. Esquema representativo do trato urinário inferior do cão (adaptado de Fletcher e Clarkson, 2010)

2. Neoplasias da bexiga

As neoplasias do sistema urinário canino podem afetar rins, ureteres, bexiga, uretra e próstata, sendo a bexiga o local mais frequentemente afetado (Knapp, 2013). As neoplasias da bexiga representam cerca de 2% de todas as neoplasias malignas relatadas na espécie canina (Chun e Garret, 2005; Gieg *et al.*, 2006; Robat *et al.*, 2013) sendo raras na espécie felina (Chun e Garret, 2005). Como se pode verificar na tabela 22, existem vários tipos histológicos de neoplasias da bexiga, podendo ser primários ou secundários (metástases). Para além das neoplasias, existem outras alterações da bexiga que podem ser confundidas com neoplasias como é o caso da cistite polipóide e coágulos vesicais (Froes *et al.*, 2007).

Pólipos são formações benignas raramente encontradas no aparelho urinário, tanto em Medicina Veterinária como na Medicina Humana. A etiologia ainda não foi identificada, mas acredita-se que ocorra por infecção recorrente do trato urinário,

caracterizando a cistite polipóide. São de origem epitelial e classificados histologicamente como pólipo fibroepitelial, que se manifesta macroscopicamente como uma pequena massa mole e vascularizada de tecido conjuntivo localizado abaixo da mucosa, projetando-se para o lúmen do órgão (Carvalho *et al.*, 2011).

Tabela 22. Tipos de neoplasias primárias da bexiga do cão (adaptado Slatter, 2003).

Tipos de Neoplasias			
Epitelial	Muscular	Conjuntivo	Vascular
Papiloma	Leiomioma	Mixoma	Hemangioma
Adenoma	Leiomiossarcoma	Fibroma	Hemangiossarcoma
Adenocarcinoma	Rhabdomiossarcoma	Neurofibroma	
Carcinoma das células escamosas		Fibrossarcoma	
Carcinoma das células de transição			

3. Carcinoma das células de transição

O carcinoma das células de transição (CCT) é a neoplasia primária mais comum da bexiga no cão (Chun e Garrett, 2005; Gieg *et al.*, 2006; Knapp, 2009; Robat *et al.*, 2013), representando 50% a 75% de todos os tumores deste órgão (Froes *et al.*, 2007; Hanazono *et al.*, 2013). É um tumor maligno que se desenvolve a partir das células epiteliais de transição da mucosa da bexiga. Classifica-se em duas categorias, a primeira em tumor superficial, sem invasão das camadas profundas da parede vesical, e a segunda em tumor invasivo com elevada capacidade de metastização (Knapp, 2009). Possui características muito semelhantes ao carcinoma das células de transição da bexiga (CCTB) em humanos, nomeadamente as características histopatológicas e moleculares, comportamento biológico, resposta ao tratamento médico e prognóstico (Henry *et al.*, 2003a). Em humanos, cerca de 80% os casos são tumores superficiais, não invasivos e que, tipicamente, não metastizam (Knapp, 2009; Hanazono *et al.*, 2013;). Em canídeos, este tumor invade as camadas mais profundas da parede vesical, incluindo as camadas musculares (Knapp, 2009), sendo que aquando do diagnóstico a maioria dos pacientes encontra-se num estado de doença avançada com cerca de 82% a 98% dos CCT infiltrados na camada muscular (Robat *et al.*, 2013).

Normalmente situa-se no trígono vesical, podendo expandir para os ureteres e /ou uretra, o que pode provocar obstrução do fluxo urinário do rim para a bexiga ou desta para a uretra, assim como se pode expandir para a parede dorsal ou ventral da bexiga (Froes *et al.*,2007). Para além de poder causar obstrução urinária o CCT tem elevada capacidade de metastização para outros órgãos, sendo que 10 a 20% dos cães com diagnóstico clínico de CCTB já possuem metástases (Mutsaers *et al.*, 2003). Os órgãos mais frequentemente afetados são os linfonodos inguinais e os pulmões, seguindo-se o fígado, baço, linfonodo pré-escapular, coração, útero, intestino, osso, parede abdominal, diafragma, olho, pele e mucosa oral (Knapp, 2009; Reed *et al.*, 2013). Nos machos é comum ocorrer a invasão da próstata, o que leva a um pior prognóstico (Heller *et al.*, 2006). Alguns autores referem que a implantação do carcinoma das células de transição na parede abdominal (CCTPAB) ocorre durante a realização de procedimentos como a cirurgia para obter amostras para biópsia, na remoção total ou parcial do tumor, na colocação do tubo de cistotomia ou durante a punção aspirativa por agulha fina do CCT da bexiga, uretra ou próstata (Higuchi *et al.*, 2013).

3.1. Etiologia

A etiologia do CCTB em canídeos é multifactorial. Os factores de risco associados incluem a exposição a produtos utilizados incorretamente no controlo de pulgas e carraças (sprays, pós, banhos), herbicidas e inseticidas, obesidade, terapia com ciclofosfamida, o género feminino (rácio fêmea:macho de 1,7:1 a 1,95:1) e a raça (Mutsaers *et al.*, 2003; Glickman *et al.*, 2004; Raghavan *et al.*, 2004; Knapp e McMillan, 2013). Os cães de raça Scottish Terrier, Shetland Sheepdogs, West Highland White Terrier, Beagle e Fox Terrier têm maior predisposição. O Scottish Terrier tem 18 a 20 vezes maior risco de desenvolver o tumor do que outras raças (Chun e Garrett, 2005; Heller *et al.*, 2006; Knapp, 2009; Knapp e McMillan, 2013). Considera-se que o desenvolvimento do CCT resulta da combinação de fatores genéticos e exposição ambiental. Num estudo efetuado por Glickman *et al.* (2004) verificou-se que a exposição dos cães de raça Scottish Terrier a solos e jardins tratados com herbicidas ou com herbicidas e inseticidas em conjunto, aumenta significativamente o risco de CCTB. Um outro estudo realizado por Raghavan *et al.* (2004) revelou que os produtos de aplicação tópica “spot on” para controlo de pulgas e carraças que contêm fipronil ou

imidaclopride não aumentam o risco de desenvolver CCTB. As fêmeas obesas, esterilizadas e com idade superior a 10 anos constituem o grupo de risco mais elevado (Knapp e McMillan, 2013) pensa-se que a disparidade entre gêneros deve-se ao facto dos machos durante o processo de marcação de território, urinarem mais frequentemente, o que diminui o tempo de contacto dos potenciais carcinogêneos com o urotélio (Heller *et al.*, 2006). A terapia com ciclofosfamida, um agente alquilante citotóxico, tem sido indicada como possível responsável pelo desenvolvimento de neoplasias vesicais, tanto em humanos como em canídeos (Henry *et al.*, 2003a; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp e McMillan 2013). Sabe-se que um dos efeitos secundários da terapia com ciclofosfamida é a cistite hemorrágica que se desenvolve devido aos efeitos irritantes da acroleína, um dos metabolitos da ciclofosfamida, na mucosa vesical (Knapp e McMillan, 2013). No entanto a etiologia específica é desconhecida, especulando-se que a inflamação crónica secundária à exposição à acroleína leve ao desenvolvimento de neoplasia vesical em alguns pacientes sujeitos a terapia com ciclofosfamida (Knapp e McMillan, 2013).

3.2. Fisiopatogenia

Avanços na investigação em biologia celular permitem caracterizar melhor o processo de carcinogénese tecidual, nomeadamente a importância de factores de crescimento na progressão da carcinogénese e metastização. Os factores de crescimento são proteínas que, em condições normais, regulam eventos como a embriogénese, o crescimento celular, a diferenciação e morte celulares. Os factores de crescimento estão também envolvidos nas respostas celulares à lesão e inflamação e a alteração da sua expressão pelas células tumorais poderá contribuir para o crescimento celular desregulado e génese tumoral. De facto, sabe-se que as células cancerosas apresentam autossuficiência em relação aos factores de crescimento, bem como insensibilidade a factores que reprimem o crescimento celular. Crê-se que estas características são importantes para que ocorra inibição da apoptose celular, aumento do potencial replicativo celular, angiogénese sustentada, invasão tecidual e metastização das células tumorais, evasão ao sistema imunitário e reprogramação do metabolismo energético celular (Hanahan e Weinberg, 2011). Os fatores de crescimento mais conhecidos incluem o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), o Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF), o Fator β

Transformador de Crescimento (TGF- β) e o Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) cuja importância em diversos tipos de tumores, incluindo a neoplasia vesical, foi já demonstrada (Hanahan e Weinberg, 2011). Os factores de crescimento ligam-se a recetores específicos, levando à ativação citoplasmática de vias de sinalização intracelular. As vias de sinalização incluem várias proteínas que se ativam de forma sequencial, regulando a resposta celular que ocorre em sequência da ativação dos recetores de factores tróficos. Esta resposta pode passar pela indução da expressão de novos genes, alteração da actividade de canais e recetores membranares ou alteração da regulação do ciclo celular (Argyle e Khanna, 2013).

À semelhança dos restantes tipos de tumores sólidos, as neoplasias vesicais malignas dependem do fenómeno de angiogénese para assegurar o seu crescimento, progressão e eventual disseminação (Inoue *et al.*, 2002) A presença de FGF (fator pro-angiogénico) em elevadas concentrações na urina de cães com CCTB, sugerem que a angiogénese tumoral deve ser considerada como alvo terapêutico (Mohammed *et al.*, 2003). Existem várias terapias anti-angiogénicas, dentro das quais a utilização de inibidores da angiogénese como os inibidores da COX. Os inibidores da COX impedem a formação de prostaglandinas E2 (PGE2), cuja importância no desenvolvimento de algumas neoplasias passa, para além dos efeitos na angiogénese, no recrutamento de diversos factores de crescimento para o local da inflamação e poderosos efeitos imunossupressores (Doré, 2011; Mutsaers, 2013). O CCTB é um dos carcinomas no qual foi demonstrada a existência de recetores COX-2 (Lee, 2007), sendo a resposta deste carcinoma aos inibidores COX-2 associada com a indução de apoptose e a uma redução da concentração do FGF na urina (Mohammed *et al.*, 2003; Doré, 2011; Mutsaers, 2013).

3.3. Sintomatologia

Os sinais clínicos frequentemente encontrados em canídeos com CCTB incluem hematúria, disúria, estrangúria e polaquiúria (Chun e Garret, 2005; Gieg *et al.*, 2006; Knapp, 2009; Knapp e McMillan, 2013). Também podem estar presentes sinais como claudicação devido a metástases ósseas ou a osteopatia hipertrófica paraneoplásica, letargia, perda de peso e linfadenomegália inguinal bilateral (Chun e Garret, 2005; Knapp e McMillan, 2013). De realçar que os sinais clínicos observados nos cães com

CCTB não são distinguíveis dos sinais observados em infecções do trato urinário inferior ou de urolitíase. Factores que aumentam a suspeita de CCTB incluem a persistência ou recorrência de infecções do trato urinário inferior, especialmente após a aplicação de correta terapia antibiótica, com base em urocultura e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA), cães idosos e raças de maior predisposição (Knapp, 2009).

3.4. Diagnóstico

Quando se suspeita de CCTB, o clínico deve efetuar alguns exames complementares de diagnóstico com o objectivo de estabelecer um diagnóstico definitivo, determinar o estágio do cancro e avaliar o estado geral de saúde do paciente (Knapp, 2009). Várias condições clínicas podem “imitar” o CCTB no que diz respeito aos sinais clínicos, presença de células epiteliais com alterações na urina e existência de nódulos no trato urinário. O diagnóstico diferencial desta doença inclui outras neoplasias, cistite crónica, cistite polipoide, pólipo fibroepitelial, cistite/uretrite granulomatosa e urolitíase (Knapp e McMillan, 2013). É importante distinguir as afeções anteriormente mencionadas do CCTB pois o tratamento e prognóstico diferem consideravelmente e dependem do quadro clínico presente no animal.

3.4.1. Exame físico

O exame físico de um cão com suspeita de CCTB deve incluir um minucioso exame retal. A possibilidade de deteção de alterações através do toque retal depende do tamanho do animal, sendo que em alguns casos não é possível identificar qualquer alteração. No entanto, os achados clínicos mais comumente detetáveis são: espessamento da mucosa da uretra, hiperplasia prostática, presença de massa na região do trígono vesical e aumento dos linfonodos ilíacos. A palpação abdominal pode revelar distensão da bexiga, se houver obstrução da uretra, e nefromegália devido a obstrução ureteral (Knapp e McMillan 2013). As massas vesicais, muitas vezes não são detetadas ao exame físico, no entanto, um exame físico normal não deve ser motivo para descartar CCTB (Gieg *et al.*, 2006; Heller *et al.*, 2006; Knapp, 2009; Knapp e McMillan 2013).

3.4.2. Urianálise, urocultura e teste antigénio tumoral vesical.

Após o exame físico, a urianálise deve ser a abordagem seguinte no diagnóstico de CCTB. A colheita de urina deve ser efetuada por micção espontânea ou cateterização,

evitando a cistocentese para assim evitar a disseminação de células neoplásicas para o abdómen e pele (Nyland *et al.*, 2002; Gieg *et al.*, 2006; Heller *et al.*, 2006, Knapp, 2009). As células neoplásicas estão presentes no sedimento urinário em apenas 30% dos cães com CCT e, muitas vezes, torna-se difícil a distinção de células epiteliais reativas associadas a inflamação (Henry *et al.*, 2003b). Infecções secundárias do trato urinário inferior são comuns em animais com neoplasia da bexiga devido à inflamação e disfunção da mucosa que ocorre na presença de neoplasias (Gieg *et al.*, 2006).

O teste de aglutinação rápida que utiliza antigénios tumorais vesicais (V-BTA) para rápida deteção de CCTB, tem elevada sensibilidade (Henry *et al.*, 2003b), no entanto tem baixa especificidade. Podem ocorrer resultados falsos-positivos devido a proteinúria, piúria, hematúria e glicosúria, facto que leva à falha deste teste na distinção entre CCTB e outras causas ITU (Knapp, 2009; Knapp e McMillan, 2013). Alguns estudos estão a ser desenvolvidos no sentido de identificar biomarcadores na urina que permitam um diagnóstico precoce de CCTB, tanto em cães como em humanos (Bracha *et al.*, 2014).

3.4.3. Hemograma e análises bioquímicas

Frequentemente não existem alterações nem no hemograma nem nas análises bioquímicas em animais afetados (Knapp e McMillan, 2013), no entanto alguns animais apresentam moderada anemia normocítica normocrómica, relacionada com doença crónica (Heller *et al.*, 2006). Caso a massa provoque obstrução dos ureteres ou da uretra pode originar hidronefrose e conseqüente redução da função renal. Nesta situação os animais apresentam azotémia renal ou pós-renal (Gieg *et al.*, 2006).

3.4.4. Ecografia e radiografia

Os exames imagiológicos da bexiga são recomendados para determinar a localização do carcinoma, obter as medidas base da massa para assim se monitorizar a resposta ao tratamento posteriormente aplicado e detetar a presença de metástases. Estas informações são muito úteis na elaboração do estadiamento tumoral (Knapp, 2009).

A uretrocistografia retrógrada tem sido o método tradicionalmente utilizado. Para que seja corretamente efetuada e para uma adequada visualização das estruturas, é necessário anestesiá-lo paciente, colocar ar (4 a 9 mL/kg) e contraste positivo (0,1 a 0,2 mL/kg) na bexiga (Knapp, 2009). As projeções adequadas são lateral direita, lateral

esquerda e ventrodorsal. É necessário ter cuidado aquando a progressão do cateter urinário pela uretra para evitar perfuração uretral e vesical (Knapp, 2009). Esta técnica tem sido cada vez menos utilizada devido aos seus pré-requisitos, no entanto deve-se efetuar radiografias simples para o rastreio de metástases ósseas e pulmonares (Chun e Garret, 2005).

A ecografia abdominal é atualmente muito utilizada na avaliação dos órgãos abdominais, facto este que se deve a esta técnica ser não invasiva, disponível em vários CAMV e não ser necessário anestésiar o paciente. Tem sido o meio de diagnóstico imagiológico mais utilizado tanto na elaboração do estadiamento tumoral como no prognóstico, em pacientes com CCTB. Esta técnica fornece informação clínica sobre o grau de invasão da parede vesical, o envolvimento dos linfonodos, a presença de metástases, o tamanho, forma e ecogenicidade da massa vesical. Baseado no facto de que a maioria dos CCTB em canídeos são invasivos, uma avaliação minuciosa da estrutura da parede vesical é necessária para o correto diagnóstico de CCTB e também na exclusão de outras afeções da bexiga como é o caso de cistite polipoide (figura 6) (Hanazono *et al.*, 2013).

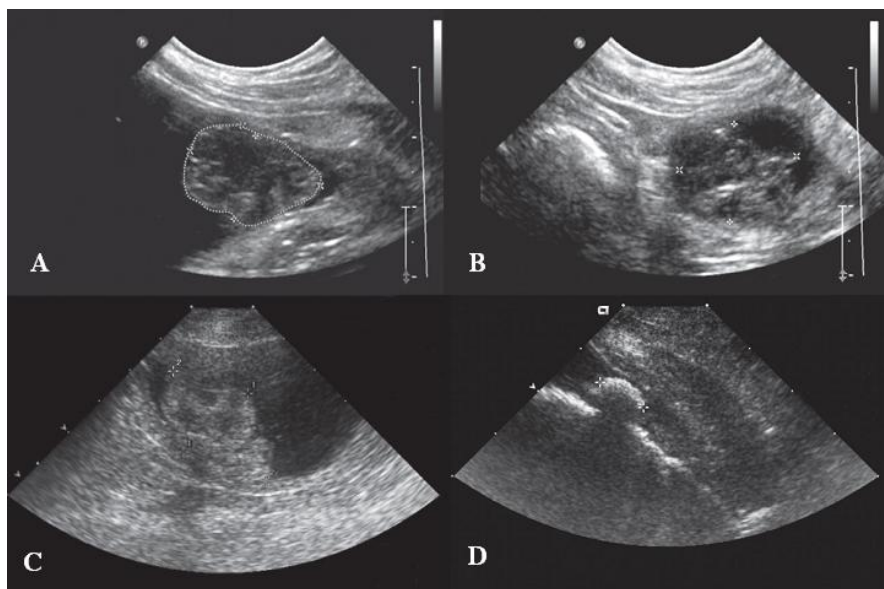


Figura 6. Imagem em corte sagital (A) e transversal (B) de um canídeo macho, castrado de raça Shih Tzu, de 11 anos de idade, com CCTB. Cistite polipoide (C e D) pode ser ecograficamente muito similar ao CCTB; pode ocorrer em qualquer parte da bexiga, incluindo no apêx (C) e no trígono (D). A imagem D corresponde a uma cadela Bichon Frise, esterilizada, de 13 anos de idade, com história de infeções do trato urinário recorrentes, presença de hematuria, estrangúria e massas no apêx e trígono vesical.

Biópsias obtidas por cirurgia confirmaram a presença de pólipos. (Adaptado de Knapp e McMillan, 2013).

A parede vesical canina observada por ecografia, é uma estrutura composta por três camadas. Existem duas camadas finas hiperecoicas paralelas e uma camada hipoecoica que corresponde à camada muscular entre as camadas hiperecoicas (Pich *et al.*, 2002). O diagnóstico por ecografia do envolvimento da camada muscular é efetuado quando se observa a perda de diferenciação das camadas.

Um estudo efetuado por Hanazono *et al.* (2013) comparou o envolvimento da camada muscular da bexiga com o diagnóstico e prognóstico de CCTB em canídeos. Chegaram à conclusão de que a invasão da camada muscular esta fortemente associada a CCTB assim como a pior prognóstico. Outros achados ecográficos que suportam um pior prognóstico são: massas de grandes dimensões e heterogéneas, localização no trígono vesical, extensão para a uretra, presença de metástases e hidronefrose.

Como na uretrocistografia, a distensão da bexiga é importante para a sua melhor observação por ecografia. Quando a bexiga se encontra vazia ou minimamente distendida, pode ser difícil visualizar algumas lesões e não é possível determinar se existe uma evidente extensão do carcinoma ou se este está restringido ao trígono (Knapp, 2009). Para uma melhor monitorização do tamanho da massa vesical durante as consultas de acompanhamento, a bexiga deve estar repleta. Para tal é pedido aos donos para que o animal não urine antes de ir à consulta ou então, se tal não for possível, deve-se colocar uma solução salina na bexiga através de um cateter urinário (4 a 9mL/kg), a quantidade colocada deve ser sempre a mesma em todas as reavaliações. A medição da massa é feita em dois planos (transversal e sagital) e, se possível, sempre com mesmo técnico a efetuar a ecografia (Knapp e McMillan., 2013).

Adicionalmente, a cistossografia possibilita a obtenção de amostras para histopatologia e citologia por cateterização traumática ecoguiada (Froes *et al.*, 2007; Hanazono *et al.*, 2013). Embora este procedimento seja frequentemente efetuado na obtenção de amostras para biópsias, estas são geralmente pequenas, o que dificulta a interpretação histopatológica (Knapp, 2009). No entanto, as células recolhidas nas

amostras e sujeitas a citologia podem direcionar para o diagnóstico de CCTB (Heller *et al.*, 2006).

3.4.5. Cistoscopia transuretral

A cistoscopia, utilizando tanto cistoscópios rígidos como flexíveis, providencia um meio de visualização da mucosa vesical e da uretra. A localização do tumor e o envolvimento da uretra pode ser avaliado através deste exame. Por vezes através da ecografia ou de radiografia com contraste não é possível visualizar o envolvimento da uretra. (Knapp, 2009).

3.4.6. Biópsia

O exame histopatológico é essencial no diagnóstico definitivo do CCTB assim como na sua classificação. O material da biópsia pode ser obtido por cistoscopia, cateterização traumática e cistotomia (Knapp e McMillan, 2013). A cistoscopia é um método não invasivo que permite a visualização de toda a estrutura e a recolha de biópsias do trato urinário inferior e tem um baixo potencial para causar complicações (Childress *et al.*, 2011) sendo um excelente método para recolha de amostras para análise histopatológica. O diagnóstico com recurso a este método tem mais sucesso em fêmeas do que em machos, pela dificuldade de introdução do cistoscópio na uretra destes. Pela mesma razão, só é possível realizar em cães com peso superior a 5 kg (Childress *et al.*, 2011). As amostras recolhidas por cateterização traumática são geralmente menores, não permitindo visualizar as estruturas e a qualidade do diagnóstico varia de caso para caso, embora seja um método não invasivo e menos dispendioso (Froes *et al.*, 2007). As técnicas cirúrgicas incluem a cistotomia e a cistectomia parcial, apresentando como vantagem a visualização direta do tumor e a obtenção de uma amostra maior, com 100% de sucesso no diagnóstico. No entanto, estes métodos podem cursar com deiscência da sutura e disseminação do CCTB e geralmente só são realizados quando o animal apresenta complicações passíveis de serem tratadas com cirurgia ou se não foi possível realizar a biópsia por cistoscopia (Childress *et al.* 2011).

Em carcinomas pouco diferenciados, a imunohistoquímica para uroplaquina III (UPIII) pode ser útil na distinção entre CCT e outros carcinomas (Knapp e McMillan *et al.*, 2013). UPIII, uma proteína transmembranar presente nas células epiteliais de transição

superficiais do trato urinário, é expressada em mais de 90% nos CCTB primários e 80% nas metástases. Foi considerado um marcador específico para TCC (Ramos-Vara *et al.*, 2003).

3.5. Estadiamento tumoral

O sistema de estadiamento da Organização Mundial de Saúde tem em conta parâmetros como o grau de invasão tumoral (T), envolvimento de linfonodos (N) e a presença de metástases distantes (M) (tabela 23). A sua aplicação resulta em diferentes graus que têm sido relacionados com distintas médias de sobrevivência (tabela 24) (Knapp e McMillan, 2013). A determinação do estadio clínico da neoplasia é fundamental para estabelecer um prognóstico válido e terapêutica adequada a cada caso. O prognóstico em casos de CCT é sempre reservado quanto à sobrevivência do paciente.

Tabela 23. Estadiamento clínico do CCTB canino (adaptado de Knapp e McMillan, 2013)

Estadiamento Clínico do CCTB canino
T: tumor primário
T0: sem evidência de tumor primário
T1: tumor papilar superficial
T2: tumor que invade a parede vesical com endurecimento
T3: tumor que invade os órgãos vizinhos (próstata, útero, vagina e canal pélvico)
N: linfonodos regionais (ilíacos externos e internos)
N0: sem envolvimento dos linfonodos regionais
N1: envolvimento dos linfonodos regionais
N2: envolvimento dos linfonodos regionais e justaregionais
M: metastização distante
M0: sem evidência de metástases
M1: evidência de metastização distante

Tabela 24. Tempo médio de sobrevida de pacientes caninos com CCTB, de acordo com o estadiamento tumoral realizado aquando do diagnóstico (adaptado de Knapp e McMillan, 2013)

Estádio tumoral	Tempo médio de sobrevida (dias)
T1 ou T2	218
T3	118
N0	234
N1	70
M0	203
M1	105

3.6. Tratamento

Várias terapias têm sido avaliadas para tratar CCTB, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia, tratamento médico e paliativo. A excisão cirúrgica completa é difícil e usualmente mal sucedida devido à localização do carcinoma no trígono vesical e predisposição para recorrência e metastização (Poirier *et al.*, 2004). A teoria do “efeito de campo” sugere o CCT pode ser multifocal, devido à exposição prolongada do urotélio aos carcinogéneos presentes na urina, podendo toda a bexiga estar afetada (Henry *et al.*, 2003a; Mutsaers *et al.*, 2003; Knapp e McMillan, 2013). Desta forma, o tratamento do CCT pode ser frustrante. A escolha do tratamento adequado deve ser baseada no estadiamento tumoral e atualizado sempre que necessário com base nas reavaliações periódicas.

3.6.1. Excisão cirúrgica

Em canídeos com CCTB, a cirurgia pode estar indicada para a obtenção de amostras para biopsia, para remoção do carcinoma se este não se localizar no trígono e para manter ou restaurar o fluxo urinário. Quando se efetua cirurgia é crucial adquirir medidas que evitem a disseminação de células cancerígenas. O potencial da cirurgia citorrredutora para aumentar a actividade de terapias adjuvantes ainda não é bem conhecido (Knapp e McMillan, 2013), e consiste na remoção das lesões distribuídas pela mucosa vesical. Como referido anteriormente a excisão completa do CCTB não é

usualmente possível devido à sua localização, envolvimento uretral e em alguns casos, presença de metástases. No entanto, várias técnicas de ressecção do trígono (Saulnier-Troff *et al.*, 2008), cistectomia (Boston e Singh, 2014) e uso de enxertos para substituir o tecido vesical (Wongsetthachai *et al.*, 2011), têm vindo a ser desenvolvidas em cães. No entanto estas abordagens têm sido associadas a complicações graves como incontinência urinária e necrose da parede vesical, elevada morbidade e custo elevado, sendo que na maioria dos casos os resultados não são viáveis. Num estudo efetuado a 67 canídeos com CCTB sujeitos a cirurgia com o objectivo de recolha de amostras para biópsia ou para propósitos terapêuticos, a excisão completa do carcinoma com margens adequadas foi possível em apenas dois animais. Num deles ocorreu recorrência do CCTB 8 meses depois e o segundo cão desenvolveu metástases (Knapp *et al.*, 2000a). Uma técnica promissora para remoção cirúrgica desta neoplasia foi publicada por Saulnier-Troff *et al.* (2008), que consiste na remoção do trígono vesical com reconstrução da bexiga e uretra proximal incluindo ureteroneocistostomia bilateral, sendo no entanto esta técnica um último recurso caso o animal esteja obstruído. Em Medicina Humana a cistectomia radical é uma solução extensamente utilizada, apresentando no entanto grandes dificuldades para ser adaptada à Medicina Veterinária, devido às complicações secundárias adjacentes como a incontinência urinária (Boston e Singh, 2014).

Apesar da cirurgia ser raramente curativa em canídeos com CCT, esta pode ser importante na restauração ou manutenção do fluxo urinário. Quando indicado, a colocação de *stents* uretrais permite o esvaziamento da bexiga sem que seja necessário o proprietário drenar a bexiga (Weisse *et al.*, 2006). O tempo de sobrevivência após a colocação do *stent* difere de animal para animal, sendo os intervalos registados de alguns dias a um ano (Knapp e McMillan, 2013). É um procedimento paliativo que promove uma melhor qualidade de vida ao animal, no entanto também pode ter algumas complicações secundárias como a incontinência urinária (Boston e Singh, 2014). Berent *et al.* (2011), sugerem que a colocação de tubos ureterais é segura, eficaz e bem tolerada pelos animais com obstrução urinária por neoplasias. Em casos de obstrução uretral, uma intervenção precoce preserva o tecido renal funcional por descomprimir a pélvis renal no rim ipsilateral. A colocação profilática de *stents* ureterais na obstrução parcial pelo tumor evita a necessidade de punção renal, diminui os danos renais associados,

previne a dor secundária ao hidroureter/hidronefrose e reduz o risco de pielonefrite atribuída à estagnação da urina. Este procedimento apresenta riscos que incluem a perfuração ureteral, a ocorrência de pielonefrite iatrogénica e a migração dos *stents*. O mesmo estudo refere que a azotemia pós-renal diminui após a colocação dos *stents* assim como o grau de hidronefrose e hidroureter. A prevenção da obstrução urinária em combinação com tratamentos específicos para o tumor (quimioterapia, radioterapia) deve resultar em períodos de sobrevida mais prolongados.

O uso da ablação tumoral por laser de dióxido de carbono associado a quimioterapia tem suscitado interesse uma vez que o laser, por si só, promove uma resolução mais rápida da sintomatologia. No entanto, o tempo de sobrevida parece ser idêntico ao associado ao uso de quimioterápicos (Knapp, 2009; Robat *et al.*, 2013). Outra técnica como a anastomose ureterocolónica ou cistotomias para fixação de um cateter, estão descritas mas são associadas a diversas complicações (Knapp e McMillan, 2013).

3.6.2. Tratamento médico

O tratamento médico de cães com CCTB é indicado quando não é possível a ressecção cirúrgica do carcinoma e quando existem metástases. Consiste em quimioterapia, uso de inibidores COX e a combinação destes dois tipos de tratamento (Knapp *et al.*, 2000b; Henry *et al.*, 2003; Mutsaers *et al.*, 2003). Resultados de vários estudos indicam pelo menos três opções de tratamento médico para cães com CCTB: (i) monoterapia com inibidores COX, (ii) mitoxantrona combinado com inibidor COX, ou referenciação para participação em ensaios clínicos com outras terapias (Knapp, 2009). Apesar do tratamento médico não ser usualmente curativo, vários tipos de medicamentos podem levar à remissão ou à estabilidade do CCTB, sendo normalmente as terapias aplicadas, bem toleradas. A resistência a um medicamento não implica necessariamente resistência a outro medicamento e alguns dos melhores resultados têm sido observados em cães que sequencialmente foram sujeitos a diferentes protocolos terapêuticos no decorrer da doença (Knapp e McMillan, 2013). Na tabela 25 estão indicados os protocolos terapêuticos utilizados no tratamento médico de CCTB em canídeos e respetivos tempos médios de sobrevivência esperados.

3.6.2.1. Terapia sistêmica com anti-inflamatórios não esteroides

O tratamento médico utilizando AINES tem sido avaliado tanto como terapia única como em combinação com agente quimioterápicos (Henry *et al.*, 2003; Poirier *et al.*, 2004; Knapp e McMillan, 2013). O piroxicam é um inibidor não seletivo, que inibe as duas isoenzimas COX (COX-1 e COX-2). A COX tem como função catalisar a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos (Curry *et al.*, 2005). A COX-1 é fisiologicamente importante na proteção gastrointestinal e na função renal e plaquetária, enquanto que a COX-2 é uma enzima induzível que é regulada no desenvolvimento, crescimento celular e inflamação (Curry *et al.*, 2005; Doré, 2011). Em canídeos com CCTB, a COX-2 é expressada em excesso tal como em humanos, comparativamente aos animais e pessoas sem a doença. O contrário ocorre com a COX-1 que apresenta valores mínimos tanto em animais com CCTB como animais saudáveis (Mohammed, 2003; Doré, 2011).

O piroxicam é o inibidor COX não seletivo de eleição no tratamento de CCTB, é considerado um tratamento paliativo e promove uma acentuada melhoria dos sinais clínicos assim como melhor qualidade de vida (Mutsaers *et al.*, 2003). Num estudo efetuado a 62 cães com CCTB a que foi administrado piroxicam na dosagem de 0,3 mg/kg/dia *per os*, houve duas remissões completas, nove remissões parciais (remissão tumoral superior a 50%), 35 com doença estável (inferior a 50% de remissão tumoral) e 6 mantiveram doença progressiva. O tempo de sobrevivência dos cães tratados com piroxicam é em média 195 dias (Knapp *et al.*, 2000b). Apesar da maioria dos cães tolerar bem a terapia com piroxicam, podem ocorrer complicações a nível gastrointestinal como vômito, melena, diarreia e anorexia. Nestes casos, a administração de piroxicam deve ser suspensa até os sinais de toxicidade gastrointestinal estarem resolvidos (Knapp, 2009). Alguns autores defendem que nesta situação o piroxicam deve ser substituído por um inibidor COX-2 seletivo. É espectável que um inibidor COX-2 seletivo tenha maiores vantagens do que um inibidor não seletivo, nomeadamente na redução da gravidade dos efeitos secundários gastrointestinais. O deracoxib é um medicamento seletivo para a COX-2 (Sessions *et al.*, 2005). Um estudo efetuado por McMillan *et al.* (2011), avaliou as atividades antitumorais e os efeitos tóxicos do deracoxib em 26 cães com CCTB. Na dosagem de 0,3 mg/kg/dia *per os*, a

resposta tumoral incluiu quatro casos de remissão parcial, 17 caos com doença estável e três casos com doença progressiva. O tempo médio de sobrevivência da terapia apenas com deracoxib é de 323 dias. Este tempo de sobrevivência aumenta para 371 quando se combina deracoxib com quimioterápicos.

Estão a ser efetuados estudos com outro inibidor COX-2 seletivo, o firocoxib, com o objectivo de determinar a sua eficácia no tratamento de CCTB. Um destes estudos compara a eficácia da administração de firocoxib como agente único, cisplatina e a combinação de firocoxib com cisplatina. Melhores resultados foram obtidos com o tratamento combinado (firocoxib+cisplatina) com tempo médio de sobrevivência de 180 dias, comparando com 80 dias da terapia única com firocoxib na dose de 5mg/kg/dia (Lloret *et al.*, 2007). Deste estudo deduziu-se que o firocoxib melhora a qualidade de vida dos pacientes com carcinoma de células de transição de bexiga quando administrado sozinho ou em combinação com o quimioterápico (Lloret *et al.*, 2007). Ainda não é totalmente conhecido se os inibidores não seletivos e os inibidores COX-2 seletivos têm igual eficiência no tratamento de CCTB, no entanto estes últimos têm a vantagem de provocarem menores efeitos secundários gastrointestinais (Knapp e McMillan, 2013).

3.6.2.2. Terapia sistémica combinada com AINES e quimioterápicos

A utilização de quimioterápicos como agentes únicos tem mostrado resultados desapontantes, com taxas de remissão tumoral inferiores a 20%. No entanto, alguns estudos demonstram que a utilização combinada de agentes quimioterápicos com inibidores COX tem efeito sinérgico útil no tratamento de CCTB em canídeos (Knapp *et al.*, 2000b), como é o caso da combinação de cisplatina com piroxicam. Apesar deste protocolo apresentar bons resultados, com taxas de remissão entre 50% a 70%, tem uma utilização limitada devido aos efeitos secundários graves que provoca a nível renal (Knapp *et al.*, 2000b; Mohammed *et al.*, 2003; Greene *et al.*, 2007). Mesmo reduzindo a dose de cisplatina não diminui a toxicidade renal deste protocolo (Greene *et al.*, 2007). O protocolo mais utilizado para o tratamento de CCTB em canídeos consiste na combinação de mitoxantrona (5 mg/m^2) por via endovenosa a cada 21 dias e piroxicam ($0,3 \text{ mg/kg/dia}$) *per os*, obtendo taxas de remissão de 35%, baixos valores de toxicidade e com tempo médio de sobrevivência de 291 dias (Henry *et al.*, 2003a).

Outros protocolos como a combinação de carboplatina e piroxicam apresentam taxas de remissão de 38%, no entanto o tempo de remissão e o tempo médio de sobrevivência são curtos (Boria *et al.*, 2005). A utilização de gencitabina (800 mg/m^2) e piroxicam em cães com evidências citológicas ou confirmação histopatológica obteve boas taxas de remissão com tempo médio de sobrevivência de 230 dias (Marconato *et al.*, 2011).

Terapias emergentes têm mostrado bons resultados. Entre estas inclui-se a utilização de vinblastina como agente antitumoral único, com taxas de remissão parcial de 36% (Arnold *et al.*, 2011) e a terapia metronómica. Esta última consiste na administração repetida de doses baixas de quimioterápicos com objetivo de prevenir ou atrasar a progressão da neoplasia (Mutsaers, 2009). Esta terapia exerce efeito através de vários mecanismos, incluindo inibição da angiogénese tumoral e modulação da função do sistema imune (Bertolini *et al.*, 2003). Um estudo efetuado por Schrempp *et al.* (2013), demonstrou que a administração de clorambucil na dose de $4 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ *per os* (metade da dose usualmente utilizada em quimioterapia) tem resultados satisfatórios com 70% de remissão parcial ou estabilidade da doença. Este resultado foi similar a outros estudos previamente descritos, nomeadamente o tratamento apenas com piroxicam em que se obteve 71% de sucesso (Mutsaers *et al.*, 2003), mitoxantrona e piroxicam com 81% (Henry *et al.*, 2003) e carboplatina combinada com piroxicam com 83% (Boria *et al.*, 2005). O facto dos animais sujeitos a este estudo terem o tempo médio de sobrevivência de 221 dias após o início da terapia, sugere que este protocolo tem bons resultados no tratamento de CCTB (Schrempp *et al.*, 2013). O clorambucil é bem tolerado, tem rápida absorção, poucos efeitos secundários e está comercialmente disponível em dosagens de fácil administração (Taylor *et al.*, 2009). Um facto interessante neste estudo é a relação entre o tempo médio de sobrevivência após o início da terapia metronómica e o tratamento anteriormente efetuado. Verificou-se que os cães aos quais foi administrado doxicilina para tratamento de infeção urinária por *Mycoplasma*, tiveram maiores tempos de sobrevivência. Cox *et al.* (2010) afirmam que a doxicilina pode ter efeitos anti-angiogénicos.

Independentemente do tratamento escolhido, é necessário a aplicação de conceitos básicos para a terapia individual do animal com CCTB, de entre os quais a elaboração completa do estadiamento tumoral que deve ser efetuada antes e após seis semanas do

início do tratamento. Após as seis semanas de tratamento se o tamanho do carcinoma diminuiu ou se encontra estável e se não ocorreram efeitos secundários, o tratamento deve ser continuado. Antes de cada sessão de quimioterapia devem ser efetuados controlos incluindo hemograma, bioquímica sérica e ecografia abdominal. Os controlos sanguíneos permitem rastrear alterações – como anemia, leucopénia entre outras – passíveis de impedir uma nova sessão quimioterápica que deve assim ser adiada. As reavaliações devem ser efetuadas de seis em seis semanas e reajustar a terapia, se for necessário. Caso ocorra remissão completa do carcinoma, a terapia deve ser continuada por um período de seis semanas. Situações em que ocorre a progressão da doença (aumento de 50% do volume do carcinoma ou desenvolvimentos de novas lesões) ou sinais de toxicidade grave, são motivos para descontinuar o atual tratamento e optar por um protocolo terapêutico diferente.

Tabela 25. Protocolos terapêuticos e respetivos tempos de sobrevivência. (1) Knapp *et al.*, 2000b; (2) McMillan *et al.*, 2011; (3) Henry *et al.*, 2003a; (4) Arnold *et al.*, 2011; (5) e (6) Greene *et al.*, 2007; (7) Chun *et al.*, 1997; (8) Boria *et al.*, 2005; (9) Schrempp *et al.*, 2013; (10) Marconato *et al.*, 2011; (11) Abbo *et al.*, 2010.

Substância ativa	Tempo médio de sobrevivência
(1) Piroxicam	195
(2) Deracoxib	323
(3) Mitoxantrona e Piroxicam	291
(4) Vinblastina	147
(5) Cisplatina (40-50 mg/m ²)	307
(6) Cisplatina (60 mg/m ²) e Piroxicam	329
(7) Carboplatina	132
(8) Carboplatina e Piroxicam	161
(9) Clorambucil (terapia metronómica)	221
(10) Gemcitabina e Piroxicam	230
(11) Mitomicina C—intravesical	223

3.6.3. Terapia localizada

Terapias localizadas incluem o uso de mitomicina C intravesical e a terapia fotodinâmica. A terapia intravesical, frequentemente utilizada em humanos com CCTB superficial, tem ganho interesse na Medicina Veterinária para o tratamento de CCTB de elevado grau invasivo que ocorre em canídeos. A primeira fase de um estudo clínico e farmacocinético de administração intravesical de mitomicina C (uma hora de duração por dia, dois dias consecutivos de cada mês, concentrações crescentes até 800 µg/mL) efetuado a cães com CCTB obteve taxas de reposta tumoral em 12 dos 13 animais sujeitos ao estudo, incluindo cinco respostas parciais e sete de estabilização da doença. O tratamento foi bem tolerado e baseado na toxicidade local (irritação da bexiga durante um a dois dias) sendo a máxima dose tolerada de 700 µg/ml administrada durante uma hora por dia, dois dias consecutivos de cada mês (Abbo *et al.*, 2010). No entanto um efeito secundário grave desta terapia é a mielossupressão o que sugere a sua absorção sistémica. A absorção sistémica de uma parte da mitomicina C depositada na bexiga pode ser fatal, facto pelo qual este tratamento não é considerado de primeira escolha (Knapp e McMillan *et al.*, 2013). A terapia intravesical emergente com utilização de nanopartículas de paclitaxel esta a ser estudada experimentalmente, mas ainda não está disponível para uso na prática clínica (Lu *et al.*, 2011).

3.6.4. Radioterapia

A radioterapia intra-cirúrgica ou pós-cirúrgica tem sido usada com alguma eficácia para o tratamento de CCT (tempo médio de sobrevivência de 4 a 16 meses). Contudo, complicações secundárias como incontinência urinária, cistite e estrangúria, culminam muitas vezes na eutanásia. Outras complicações como a fibrose vesical e a estenose ureteral diminuem a sua aplicação (Henry, 2010). Um estudo avaliou a combinação de mitoxantrona, piroxicam e radiação fracionada em dez cães com CCT, sugerindo boa tolerância. No entanto, a aplicação de radioterapia não resultou em aumento da resposta ou duração do controlo do tumor quando comparados com o uso de apenas mitoxantrona e piroxicam (Poirier *et al.*, 2004)

3.6.5. Tratamento paliativo e de suporte

Os cães com CCT apresentam maior predisposição para infeções bacterianas secundárias, sendo necessários cuidados de suporte que incluam análises e culturas

urinárias periódicas, prescrevendo antibioterapia se necessário. A micção deve ser vigiada e se ocorrer obstrução urinária podem-se efetuar procedimentos como cateterização, colocação de stents, cirurgia citorrredutora ou colocação de tubos de cistotomia (Knapp, 2009).

3.7. Prognóstico

Os Animais com CCT normalmente morrem da doença. O tempo de sobrevida tem sido associado ao estadiamento tumoral aquando do diagnóstico, tendo os estadios mais avançados pior prognóstico (Knapp e McMillan, 2013). Factores associados a um estágio TNM mais avançado ao diagnóstico incluem: a idade (animais mais jovens têm maior probabilidade de desenvolver metástases regionais), envolvimento prostático (maior risco de desenvolvimento de metástases distantes) e estágio T elevado (elevada probabilidade de metastização regional e distante) (Knapp *et al.*, 2000a). No entanto é possível que vários canídeos com CCTB sobrevivam por vários meses com boa qualidade de vida. O tempo médio de sobrevivência em vários estudos ultrapassa os seis meses e mesmo com o tratamento paliativo com piroxicam, aproximadamente 20% dos cães sobrevivem mais de um ano (Knapp, 2009).

4. Caso Clínico

Um canídeo de nome Dark, de raça Pit Bull, macho inteiro, com 11 anos de idade e 45,5 Kg de peso, foi levado ao Consultório Veterinário Fénix no dia 10 de Março de 2014, devido a uma história de hematúria e disúria desde há uma semana. Encontrava-se corretamente vacinado e desparasitado, com história anterior de hiperplasia prostática ligeira. Vivia numa casa com acesso a exterior privado e não contactava diretamente com outros animais. Apresentava história de anorexia, polaquiúria e polidipsia. O proprietário notou que desde há uma semana, a urina do cão era avermelhada, particularmente no final da micção. Uma vez que o Dark urinava no exterior, os proprietários não tinham a certeza sobre o início dos sinais clínicos. Era alimentado com ração seca e, por vezes, com comida cozinhada. Não se encontrava a tomar qualquer medicação. Não tinha antecedentes cirúrgicos.

Ao exame físico o Dark estava alerta e responsivo, com atitude normal em estação, movimento e decúbito. Apresentava uma condição corporal normal (4/9), com

movimentos respiratórios do tipo costoabdominal, regulares com frequência de 24 ciclos respiratórios por minuto (cpm). O pulso era bilateralmente, simétrico, regular, ritmado e sincrónico. A frequência cardíaca era de 98 batimentos por minuto (bpm). A auscultação cardiopulmonar encontrava-se normal. A temperatura retal era de 37,6 °C sem sangue ou fezes anormais aderidas ao termómetro. As mucosas estavam pálidas, brilhantes e húmidas com tempo de repleção capilar (TRC) inferior a dois segundos, na mucosa oral e sem persistência da prega de pele, estimando-se um grau de desidratação inferior a 5%. Os linfonodos submandibulares e pré-escapulares eram palpáveis e com características normais e os poplíteos encontravam-se aumentados. À palpação abdominal, o abdómen encontrava-se tenso, a bexiga moderadamente distendida e com manifestação de dor à palpação. A palpação retal demonstrou um aumento acentuado da próstata. Sem alterações no restante exame físico.

Com base na anamnese e no exame físico elaborou-se a lista de problemas que consistia em anorexia, polaquiúria, polidipsia, disúria, hematúria e hiperplasia prostática. Os diagnósticos diferenciais possíveis neste caso eram a hiperplasia prostática benigna, prostatite, urolitíase, processo inflamatório / infeccioso do trato urinário, neoplasia do trato urinário, trauma e pólipos vesicais.

Em seguida, procedeu-se à colheita de sangue para realização de hemograma e bioquímicas séricas cujo resultado está indicado nas tabelas 26 e 27. O Dark apresentava anemia, azotémia e ligeiro aumento da fosfatase alcalina.

Tabela 26. Resultado do hemograma do canídeo Dark efetuado no dia 10/03/2014.

	Resultados	Valores de referência em canídeos
Hematócrito (%)	31,2	37-55
Hemoglobina (g/dL)	11	12-18
CHCM (g/dL)	36,6	30 - 36,9
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	9,1	6 – 16,9
Granulócitos (x 10 ⁹ /L)	7,3	3,3 - 12
Plaquetas x (10 ⁹ /L)	350	175-500
Reticulócitos (%)	1,3	

Tabela 27. Resultado das bioquímicas séricas do canídeo Dark efetuado no dia 10/03/2014.

	Resultados	Valores de referência em canídeos
ALT (U/L)	24	10 – 100
AST (U/L)	0	0 – 50
Fosfatase alcalina (U/L)	276	23 – 212
Glucose (g/L)	1,07	0,70 – 1,43
Glob (g/L)	42	25 – 45
Ureia (g/L)	1,345	0,147 – 0,567
Creatinina (mg/L)	69,7	5 – 18
Proteínas totais (g/dL)	73	52 – 82

Pela ecografia abdominal foi possível observar a próstata muito aumentada e heterogénea, com vários quistos disseminados pelo parênquima, assim como a presença de estrutura heterogénea, de contornos irregulares e ecogenicidade mista localizada na região do trígono vesical. As dimensões eram de 3,66 x 3,37 cm (figura 7). Os rins apresentavam perda de diferenciação corticomedular. O baço estava ligeiramente aumentado com bordos arredondados e parênquima homogéneo. Ambos os testículos apresentavam nódulos hipo e isoecogénicos de diferentes dimensões e disseminados pelo parênquima.

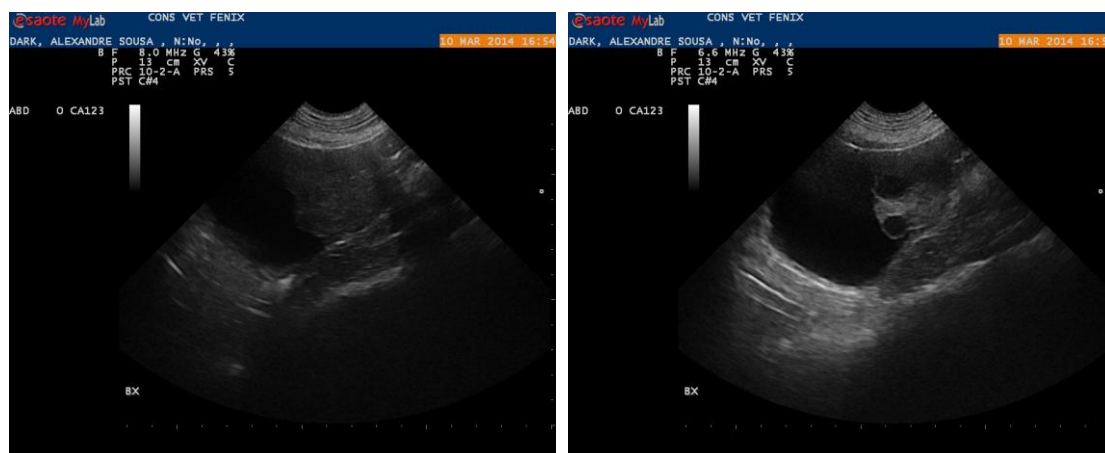


Figura 7. Cistossografia efetuada ao Dark no dia da consulta inicial, onde se visualiza uma estrutura na região do trígono.

Com base nos sinais clínicos e informação obtida através de ecografia abdominal suspeitou-se de CCTB, de presença de coágulo vesical devido a trauma ou pólipos vesical.

Foi instituída a terapêutica com enrofloxacina 5 mg/kg uma vez ao dia (SID) por via oral (PO) durante 14 dias, acetato de osaterona 0,3 mg/kg, SID, PO durante sete dias, metilprednisolona 0,1 mg/kg, SID, PO durante 14 dias, suplemento multivitamínico (VMP) um comprimido BID PO. Agendaram-se reavaliações periódicas com uma semana de intervalo com realização de nova ecografia.

O Dark voltou ao Consultório Veterinário Fénix nove dias após a primeira consulta. Efetuou-se nova cistossografia (figura 8) onde se verificou que a massa tinha aumentado de tamanho (5,33 cm no seu eixo maior). O canídeo apresentava-se prostrado, com perda de peso e vômito, mantendo a anorexia, disúria e polidipsia. Os proprietários referiram que a hematúria cessou. Acrescentou-se à terapêutica ranitidina 2 mg/kg, BID, PO. Dezasseis dias após a consulta inicial observou-se na cistossografia uma diminuição do tamanho da massa com notória invasão uretral (figura 9). Ao exame físico o Dark estava mais magro (perdeu 3,2kg desde a primeira consulta), mantendo os sinais clínicos iniciais. Foi instituída a terapêutica com cloridrato de flavoxato 5 mg/kg, BID, PO e benazepril 0,25 mg/kg, SID, PO. A reavaliação uma semana depois incluiu exame de estado geral, hemograma completo, bioquímicas séricas, ecografia abdominal e colheita de amostras da massa vesical para citologia. O Dark encontrava-se prostrado, com condição corporal 3/9, mantendo-se os sinais clínicos iniciais (anorexia, hematúria, disúria, polaquíúria e polidipsia), as mucosas estavam pálidas e secas com TRC superior a dois segundos, na mucosa oral. O grau de desidratação estimado foi de 8%. Os resultados do hemograma e das bioquímicas séricas indicaram anemia moderada (hematócrito de 27,3 %), leucopenia moderada ($2,8 \times 10^9/L$), trombocitopenia grave ($11 \times 10^9/L$), aumento moderado da fosfatase alcalina (568 U/L) e azotémia grave (ureia superior a 2,730 g/L e creatinina superior a 136 mg/L). As alterações ecográficas visualizadas após a última ecografia abdominal incluíram um aumento marcado das dimensões (6,06 cm no seu eixo maior) ocupando mais de metade do lúmen vesical (figura 10). Neste dia procedeu-se à colheita de amostras para citologia utilizando o método de cateterização traumática ecoguiada. A terapêutica manteve-se.

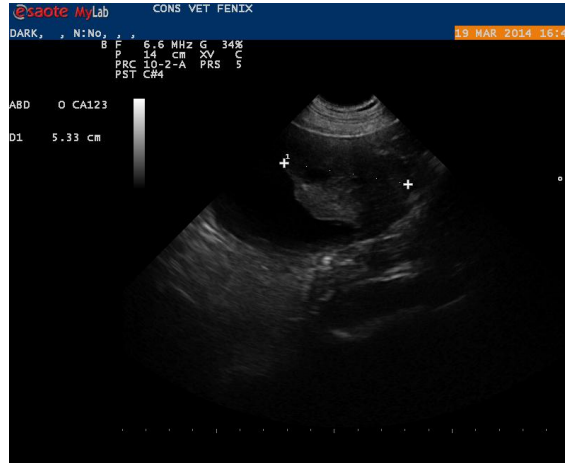


Figura 8. Cistosonografia efetuada ao Dark nove dias após a consulta inicial, onde se visualiza o aumento do tamanho da massa.

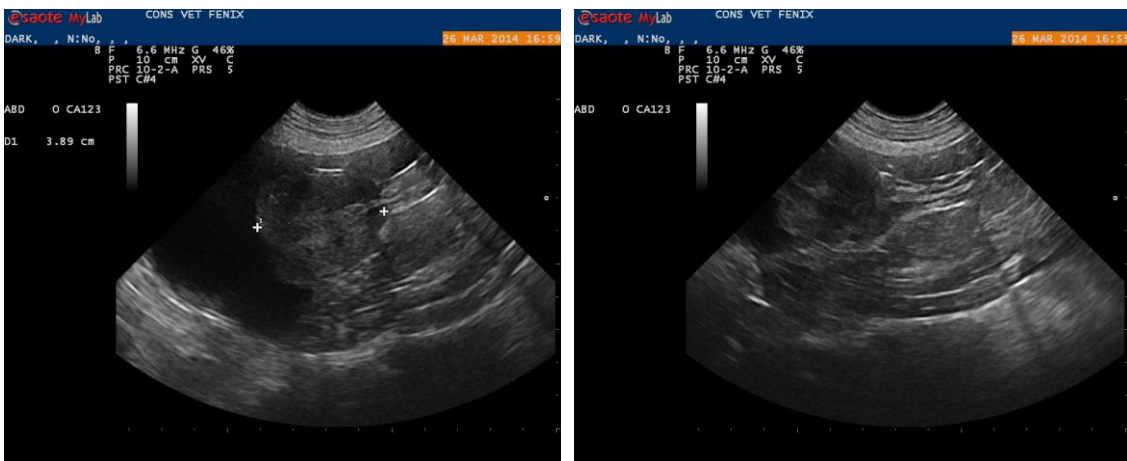


Figura 9. Cistosonografia do Dark dezasseis dias após a consulta inicial, onde se observou uma diminuição do tamanho da massa e notória invasão uretral

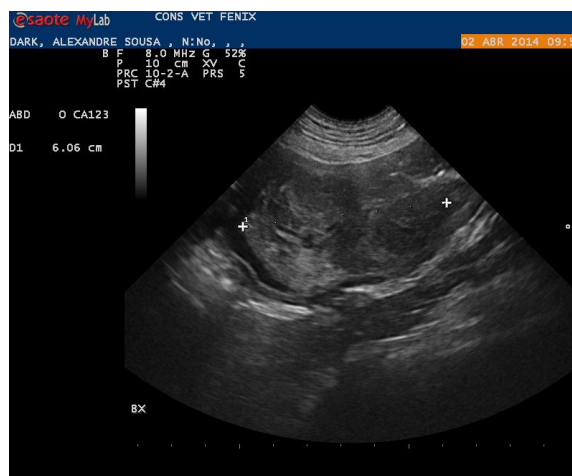


Figura 10. Cistosonografia do Dark vinte e três dias após a primeira consulta com aumento marcado das dimensões da massa ocupando mais de metade do lúmen vesical.

Relatório citológico obtido no dia seguinte: Ao exame microscópico observou-se uma moderada concentração de células epiteliais transicionais mais ou menos homogêneas, de núcleo redondo e cromatina discretamente reticulada, manifestando, eventualmente um ou dois nucléolos pequenos e mais ou menos proeminentes. O citoplasma celular era arredondado, amplo e de basofilia pálida, contendo alguns vacúolos. Estas células apresentavam-se isoladas ou em pequenos grupos mais ou menos coesos. Ainda foram observadas algumas células epiteliais de estratos inferiores no epitélio transicional, de menor tamanho que manifestavam algum grau de pleomorfismo, anisocitose e anisocariose, contendo um citoplasma mais basófilo e de menor tamanho, de bordos mal delimitados. Observaram-se algumas células com sinais de metaplasia escamosa (irritação crónica). A componente celular inflamatória era muito escassa e apenas representada por isolados polimorfonucleares (PMNs) não degenerados. Alguns eritrócitos livres e espalhados pelo pano de fundo. As alterações celulares observadas parecem sugerir estar em curso processo neoplásico (carcinoma urotelial ou de células transicionais) com algum grau de hiperplasia e metaplasia escamosa associada.

Com base no resultado citológico e no quadro clínico apresentado, estabeleceu-se o diagnóstico definitivo de carcinoma das células de transição no trígono vesical com invasão da uretra.

O prognóstico de animais com CCTB é reservado, sendo que normalmente os animais afetados morrem da doença e das complicações a ela associadas. O tempo de sobrevivência está associado ao estadiamento tumoral aquando do diagnóstico. A aplicação do sistema de estadiamento da Organização Mundial de Saúde (TMN) resulta em diversos graus que são associados com distintas médias de sobrevivência. O estadiamento tumoral no caso do Dark classificou-se como $T_2N_1M_0$, estimando-se o tempo de sobrevivência de 70 dias.

Dois dias após a última reavaliação o Dark veio à consulta devido a um agravamento do seu estado geral de saúde. Estava muito deprimido, mantinha todos os sinais clínicos anteriormente descritos e os proprietários optaram por eutanasiar o animal.

5. Discussão

As neoplasias do trato urinário são raras em todas as espécies domésticas. Por outro lado, as cistites são comumente encontradas na rotina clínica veterinária e, talvez por isso, o profissional clínico não considere, de imediato, a possibilidade de neoplasia vesical, quando na presença de um cão com sintomatologia de afeções do sistema urinário inferior, mesmo sendo o CCT a neoplasia vesical com maior frequência (Knapp e McMillan, 2013). Enfatizando tal realidade, não é rara a descrição de cães com CCTB que apresentem sinais clínicos de cistite durante semanas a meses, sendo estes eliminados temporariamente com terapias antimicrobianas (Heller *et al.*, 2006; Knapp, 2009). Os sinais clínicos mais frequentes em cães com CCTB incluem polaquiúria, disúria, estrangúria e menos frequentemente tenesmo, claudicação (devido a osteopatia hipertrófica paraneoplásica ou metástases ósseas), letargia e perda de peso. O Dark apresentou-se à consulta devido a uma história de urina com coloração avermelhada e disúria. Segundo os proprietários estes sinais clínicos haviam começado apenas há uma semana, mas não estavam seguros desta informação. Embora existam diversas etiologias possíveis para hematúria, esta geralmente deve-se a inflamação/infeção, trauma ou neoplasia (Grauer, 2009). A hematúria que ocorre no início do processo de micção é sugestiva de hemorragia proveniente do trato urinário inferior, enquanto a hematúria observada no fim da micção sugere envolvimento do trato urinário superior e/ou próstata (Grauer, 2009). No entanto, a hematúria causada por trauma, neoplasia ou inflamação do trato urinário inferior, está frequentemente associada a outros sinais clínicos como polaquiúria, disúria e estrangúria (Grauer, 2009). A abordagem a este quadro clínico inclui urianálise, palpação retal digital, hemograma, bioquímica sérica e avaliação imagiológica do trato urinário. Muitas vezes, a urianálise é o primeiro exame complementar usado para o diagnóstico de CCTB, devendo a urina ser colhida por micção espontânea ou por cateterização, evitando a cistocentese devido a possível disseminação de células neoplásicas (Nyland *et al.*, 2002; Gieg *et al.*, 2006; Heller *et al.*, 2006, Knapp, 2009). As células neoplásicas estão presentes no sedimento urinário em apenas 30% de cães com CCTB e muitas vezes torna-se difícil a distinção de células epiteliais reativas, associadas a inflamação (Henry, 2003a). O teste V-BTA está comercialmente disponível e fornece pesquisa rápida de CCT. Apresenta elevada sensibilidade, no entanto, existe uma grande probabilidade de resultados falsos

positivos, o que limita o seu potencial valor diagnóstico (Henry *et al.*, 2003b). Partindo destes conhecimentos e também por uma questão de economia, não se fez a urianálise nem o teste V-BTA e realizou-se de imediato a ecografia abdominal. A ecografia abdominal é bastante útil tanto na localização da lesão, como no estadiamento tumoral (TNM), pois determina o tamanho da neoplasia e o grau de invasão tecidual, e deteta possíveis metástases intra-abdominais (Hanazono *et al.*, 2013). Neste caso, auxiliou na localização da lesão, ao demonstrar a existência de uma massa heterogénea localizada no trígono vesical e que se estendia pela uretra, com envolvimento dos linfonodos regionais e sem evidência de metástases. A realização de radiografias simples em três projeções está também recomendada para investigar metástases pulmonares e ósseas (Chun e Garret, 2005). Na presença de massas vesicais os diagnósticos diferenciais incluem para além de CCT, granulomas, pólipos, coágulos, tumores benignos ou ainda outros tumores malignos. De acordo com os sinais clínicos, a idade e os resultados obtidos nos exames complementares, o CCT foi considerado um dos principais diagnósticos diferenciais do presente caso.

O diagnóstico definitivo de CCT deve-se basear em achados citológicos ou, preferencialmente, histopatológicos. Os métodos para recolha de amostras incluem cistotomia, cistoscopia e cateterização traumática (Knapp, 2009). No caso do Dark foi realizada a cateterização traumática ecoguiada. Esta técnica tem a desvantagem de obter amostras de pequeno tamanho, sendo por vezes necessário recorrer às opções anteriores (Henry, 2010). Com o Dark recolheram-se amostras suficientes para citologia, tendo-se obtido o relatório com a confirmação de CCT no dia seguinte. No caso relatado o carcinoma foi classificado como $T_2N_1M_0$.

Antes da instituição de qualquer tipo de tratamento, o clínico tem de ter em conta o tipo histológico do tumor, o seu comportamento biológico, o estágio clínico, o grau de malignidade e a localização. Além dos fatores relacionados com o tumor, muitos outros fatores podem influenciar a terapêutica a seguir. Neles são incluídos os fatores relacionados com o paciente, com o proprietário, instalações e tratamentos disponíveis (Nelson e Couto, 2009c).

A medicação prescrita na primeira consulta é justificada pela utilização do acetato de osaterona como objetivo de tratamento médico para a hiperplasia prostática, a

enrofloxacina serviria para cobrir a possibilidade de prostatite crónica e infeção bacteriana secundária do trato urinário. Partindo do princípio que os anti-inflamatórios não esteroides devem ser utilizados com cuidado porque existe o risco de agravamento da lesão renal, e uma vez que o Dark apresentava indícios de lesão renal, optou-se pelo uso de metilprednisolona. Os corticoides são úteis no tratamento de vários processos neoplásicos, e os seus benefícios podem ser atribuídos aos efeitos tumoricidas, às propriedades anti-inflamatórias e/ou imunossupressoras, e às propriedades metabólicas (Cohn, 2005). A ação dos glucocorticóides resulta da alteração da transcrição génica celular. Estes entram passivamente nas células, ligam-se a recetores intracitoplasmáticos que por sua vez migram para o núcleo celular onde exercem a sua ação (Cohn, 2005).

Existem várias possibilidades de tratamento deste carcinoma, nomeadamente a remoção cirúrgica, a radioterapia e o tratamento médico. As opções cirúrgicas incluem cistectomia parcial, cistectomia total com derivação urinária (anastomose ureterocolónica ou ureterouretral), colocação de tubo com cistotomia permanente ou colocação de tubos para aliviar a obstrução secundária. A remoção cirúrgica do CCT não é recomendada devido a fatores como a localização habitual no trígono vesical ou multifocal, o frequente envolvimento uretral, a frequente existência de metástases, a possibilidade de existir tecido neoplásico ou paraneoplásico numa bexiga macroscopicamente normal e pelas frequentes recidivas pós-cirúrgicas (Mutsaers *et al.*, 2003). Considerando todos estes fatores, a localização do carcinoma no presente caso, e sabendo que esta opção está associada a um tempo de sobrevivência curto (86 a 125 dias) (Upton *et al.*, 2006), o Dark não foi submetido a cirurgia.

O tratamento de eleição do CCTB em cães consiste na associação de agentes quimioterápicos juntamente com inibidores COX (Henry *et al.*, 2003a; Knapp, 2009), sendo a combinação de mitoxantrona e piroxicam a mais utilizada por ser bem tolerada pelos cães e revelar boas taxas de resposta (Henry *et al.*, 2003a). A função renal deve ser sempre avaliada, previamente à realização de um protocolo quimioterápico, de modo a condicionar as doses, duração e escolha do fármaco ou mesmo a sua realização. Em Medicina Veterinária, esta avaliação é feita, na grande maioria das vezes, através da medição da concentração de ureia e creatinina séricas e densidade urinária. No entanto, estes parâmetros apenas se encontram alterados quando há perda de pelo menos 65-75%

da massa renal funcional (Lefebvre, 2011). O Dark apresentava azotémia, pelo que a opção de tratamento utilizando protocolos de quimioterapia não foi de imediato considerada. A azotémia pós-renal resulta de duas causas principais: obstrução ao fluxo de urina ou perda de urina para o tecido circundante (Langston, 2008; Langston, 2010). Relativamente à obstrução urinária, esta pode localizar-se ao nível da uretra ou do ureter (uni ou bilateral) (Langston, 2010). Uma vez aliviada a obstrução, a azotémia é rapidamente revertida (Langston, 2008; Langston, 2010). Quando indicado, a colocação de *stents* uretrais permite o esvaziamento da bexiga sem que seja necessário o proprietário drenar a bexiga (Weisse *et al.*, 2006). Neste caso, o Dark apresentava obstrução parcial da uretra, facto evidenciado pela disúria e por observação ecográfica da bexiga e uretra pelo que foi referido aos proprietários que existia a possibilidade de colocação de *stents* uretrais, o que poderia ajudar na melhoria dos sinais clínicos e qualidade de vida. No entanto também foram explicadas as possíveis consequências deste procedimento como a incontinência urinária. Os proprietários não optaram pela sua realização. O estado geral de saúde do Dark foi-se agravando, ocorrendo manifestações clínicas de urémia aguda como anorexia, vômito e náuseas, sendo que na última reavaliação o canídeo apresentava azotémia severa, e obstrução total do fluxo urinário pois o carcinoma aumentou bastante de tamanho, ocupando quase todo o lúmen vesical.

Como referido anteriormente o prognóstico do Dark era muito reservado, com tempo médio de sobrevivência estimado baixo, pelo que o Dark foi eutanasiado devido ao agravamento das complicações secundárias originadas pelo carcinoma das células de transição.

6. Conclusão

Apesar da baixa incidência na rotina da clínica médico-veterinária, as neoplasias vesicais, especialmente o CCT, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das afeções da bexiga. A utilização de exames complementares é essencial para se chegar a um diagnóstico conclusivo, e assim intervir com o tratamento mais adequado a cada caso. O CCTB é uma neoplasia com elevado grau de malignidade, pouco frequente em cães e rara em gatos, tendo como fatores de risco animais com mais de 11 anos de idade, fêmeas, raça, condição corporal e fatores ambientais como a exposição a

herbicidas e insecticidas. Ainda há cerca de uma década atrás era recomendado aos proprietários de cães com CCTB a eutanásia do animal visto não existirem opções terapêuticas. O progresso que está a ser feito para ajudar cães com CCTB é encorajador. A existência de diferentes terapêuticas tem permitido a remissão ou a estabilização da doença durante vários meses. Infelizmente os animais com CCTB morrem da doença e das complicações a ela associadas, sendo que tratamentos paliativos devem efectuados a estes animais sempre que seja possível, para assim melhorar a sua qualidade de vida e contribuir para um maior tempo de sobrevivência do animal.

7. Bibliografia

- Abbo AH, Jones DR, Masters AR, Stewart JC, Fourez L e Knapp DW (2010). Phase 1 clinical trial and pharmacokinetics of intravesical Mitomycin C in dogs with localized transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*, 24:1124-1130.
- Adams LG, Harriet MS (2010). Canine uretral and lower urinary tract diseases. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th edition, volume 2. Eds Ettinger SJ e Feldman EC. Saunders Elsevier, St Loius, Missouri, pp. 1989-1990.
- Argyle DJ, Khanna C (2013). Tumor biology and metastasis. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th Edition. Eds. Withrow SJ, Vail DM, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 30-47.
- Arnold EJ, Childress MO, Fourez LM, Tan KM, Stewart JC, Bonney PL e Knapp DW (2011). Clinical trial of vinblastine in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*, 25(6):1385-1390.
- Atkins CE, Bonagura JD, Ettinger SJ, Fox PR, Gordon SG, Häggström J, Hamlin R L, Keene BW, Luis-Fuentes V e Stepien RL (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease (ACVIM consensus statement). *J Vet Intern Med*, 23: 1142-1150.
- Bracha S, McNamara M, Hilgart I, Milovancev M, Medlock J, Goodall C, Wickramasekara S e maier CS (2014). A multiplex biomarker approach for the diagnosis of transitional cell carcinoma from canine urine. *Analytical Biochemistry*, 455: 41-47.
- Berent AC, Weisse C, Beal MW, Brown DC, Todd K e Bagley D (2011). Use of indwelling, double-pigtail stents for treatment of malignant ureteral obstruction in dogs: 12 cases (2006–2009). *J Am Vet Med Assoc*, 238:1017-1025.
- Bertolini F, Paul S, Mancuso P, Monestiroli S, Gobbi A, Shaked Y e Kerbel RS (2003). Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res*, 63:4342-4346.

- Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, Widmer WR, Mutsaers AJ, Adams LG, Snyder PW, DiBernardi L, De Gortari AE, Bonney PL e Knapp DW(2005). Carboplatin and piroxicam in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Vet Comp Oncol*, 3:73-78.
- Boston S, Singh A (2014). Total Cystectomy for Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urethra and Bladder Trigone in a Dog. *Vet Surg*, 43: 294-300.
- Burr P, Lun K e Yam P (2009). Current perspectives on canine leptospirosis. *In Practice*, 31: 98-102.
- Carvalho LCN, Santos FJ, Arias MV e Reis AC (2011). Pólipos em vesícula urinária de um cão – relato de caso. *Ciências Agrárias Londrina*, 32: 1969-1974.
- Chermette R, Ferreiro L e Guillot J (2008). Dermatophytosis in Animals. *Mycopathologia*, 166: 385-405
- Childress M, Adams L, Ramos-Vara J, Freeman L, He S, Constable P e Knapp D (2011). Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003-2008). *J Am Vet Med Assoc* 239: 350-355.
- Chun R, Knapp DW, Widmer WR, DeNicola DB, Glickman NW, Kuczek T, Degortari A e Han CM (1997). Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*, 11:279-283.
- Chun R, Garret L (2005). Urogenital e Mammary Gland Tumors. In: Textbook of veterinary Internal Medicine, 6th Edition, Volume 1, Ed. Ettinger SJ e Feldman EC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 784-785.
- Cohn LA (2005). Glucocorticoid therapy. In: Textbook of veterinary Internal Medicine, 6th Edition, Volume 1, Ed. Ettinger SJ e Feldman EC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 503-508
- Cox CA, Amaral J, Salloum R, Guedez L, Reid TW, Jaworski C, John-Aryankalayil M, Freedman KA, Campos MM, Martinez A, Becerra SP e Carper DA (2010).

Doxycycline's effect on ocular angiogenesis: an in vivo analysis. *Ophthalmology*, 117:1782-1791.

Cristal AM (2011). Vestibular Syndrome. In: *The feline Patient*, 4th Edition, Ed. Norsworthy GD, Blackwell Publishing, Iowa, pp. 548-549.

Curry SL, Cogar SM e Cook JL (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *J Am Vet Anim Hosp*, 41:298-309.

Doré M (2011). Cyclooxygenase-2 Expression in Animal Cancers. *Veterinary Pathology*, 48 (1): 254-265.

Feldman EC, Nelson RW (2004). Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 3th Edition. Ed. Kersey R, Saunders Co, pp. 852-867.

Fletcher TF, Clarkson CE (2010). *Veterinary gross anatomy*. Disponível em: <http://vanat.cvm.umn.edu/vanatpdf/GrossAnatLectNotes>. Acedido em 20/07/2014.

Foster A, Foil C (2003). An approach to pustules and crusting pustules. In: *BSAVA Small Animal Dermatology*, 1th Edition, UK: BSAVA, pp. 50-51

Froes TR, Iwasaki M, Campos AG, Torres LN e Dagli MLZ (2007). Avaliação ultrassonográfica e pelo Doppler colorido do carcinoma de células transicionais da bexiga em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 59 (6): 1400-1407.

Gieg JA, Chew DJ e Mcloughlin MA (2006). Diseases of the urinary bladder. In *Saunders Manual os Small Animal Practice*, 3th Edition. Eds. Birchard SJ e Sherding RG, Elsevier Saunders, St Loius, pp. 895-913.

Gilger BC, Ollivier FJ e Bentley E (2007). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: *Veterinary ophthalmology*, 4th edition, Ed. Gellatt KN, Iowa: Blackwell, pp. 690-752.

- Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL e Dawson MH (2004). Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish terriers. *J Am Vet Med Assoc*, 224 (8): 1290-1297.
- Gorrel C (2013). Periodontal disease. In veterinary dentistry for the general practitioner. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp. 87-109
- Gortel K, Plant JD (2005). Scaling and Crusting Dermatoses. In: Textbook of veterinary Internal Medicine, 6th Edition, Volume 1, Ed. Ettinger SJ e Feldman EC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 55-60.
- Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, Bonney PL e Knapp DW (2007). Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc*, 231:1056-1060.
- Grauer G (2009). Clinical manifestations of urinary disorders. In: Small Animal Internal Medicine, 4th Edition. Eds. Nelson R e Couto G, Elsevier Saunders, St Louis, pp: 611-614.
- Hägström J, Pedersen H D e Kvart C (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34: 1209- 1222
- Hägström J (2010). Mixomatous mitral valve disease. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2nd Edition, Eds. Fuentes VL, Johnson LR e Dennis S. Dorset, UK: BSAVA, pp.186-194.
- Hanazono K, Fukumoto S, Endo Y, Ueno H, Kadosawa T e Uchide T (2013). Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 55: 79-84.
- Hannah D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144: 646-669.
- Helfand SC e Modiano JF (2000). Chronic lymphocytic leukemia. In: Schalm's Veterinary Hematology, 5th edition, Eds. Feldman BF, Zinkl JG e Jain NC, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 638-647.

- Heller DA, Lorimier LP e Fan TM (2006). An update on diagnosing and treating urinary bladder transitional cell carcinoma in dogs. *Veterinary Medicine*, 47(8): 56-70.
- Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, Straw RC, Dernell WS, Madewel BR, Jorgensen L, Scott MA, Higgibotham ML e Chun R (2003a). Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 9: 906-911.
- Henry CJ, Tyler JW, McEntee MC, Stokol T, Rogers KS, Chun R, Garrett LD, McCaw DL, Higginbotham ML, Flessland KA e Stokes PK (2003b). Evaluation of a bladder tumor antigen test as a screening test for transitional cell carcinoma of the lower urinary tract in dogs. *Am J Vet Res*, 64:1017-1020.
- Henry CJ (2010). Management of transitional cell carcinoma. In: *Cancer Management in Small Animal Practice*. Ed. Henry CJ, Lynn M, Elsevier Saunders, Missouri, pp. 597-613
- Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, Rohleder JJ, Bonney PL, Ramos-Vara JA e Knapp DW (2013). Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *J Am Vet Med Assoc*, 242: 499-206.
- Hostutler RA, Chew DJ, DiBartola SP (2005). Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 35: 147-170
- Hutchings MS (2003). Juvenile cellulitis in a puppy. *Canadian Veterinary Journal*, 44: 418-419.
- Inoue K, Kamada M, Slaton JW, Fukata S, Yoshikawa C, Tamboli P, Dinney CPN e Suin T (2002). The prognostic value of angiogenesis and metastasis-related genes for progression of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Clinical Cancer Research*, 8: 1863-1870.
- Johnson CA (2009). Disorders in the vagina and the uterus. In: *Small Animal Internal Medicine*, 4th Edition. Eds. Nelson R e Couto G, Elsevier Saunders, St Louis, pp: 920-926.

- Johnston SD, Root Kustritz MV e Olson PN (2001). Disorders of the canine uterus. In: Canine and Feline Theriogenology, Eds. Johnston SD, Kustritz MVR e Olson PN, WB Saunders Co, Philadelphia, pp. 206-224
- Lana SE, Rutteman GR e Withrow S J (2007). Tumors of the mammary gland. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Edition. Ed. Withrow SJ, Vail DM, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 619-636.
- Langston C (2008). Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38: 677-97.
- Langston C (2010). Acute uremia. In: Textbook of veterinary Internal Medicine, 7th Edition, Volume 1, Ed. Ettinger SJ e Feldman EC, Elsevier Saunders, pp. 1969-1985
- Lee JY (2007). Expression of cyclooxygenase-2, P-glycoprotein and multi-drug resistance - associated protein in canine transitional cell carcinoma. *Res Vet Sci*, 83: 210-216.
- Lefebvre HP (2011). Renal function testing. In *Nephrology and Urology of Small Animals*, 1st Edition. Ed Polizin DJ, Chichester, West Sussex, UK: Blackwell Publishing, pp: 91-96
- Lloret A, Aceña M, Planellas M, Pastor J, Del Castillo N, Cartagena J (2007). Use of a veterinary Coxib, firocoxibe, in canine cancer patients: preliminary results. *European College of Veterinary Internal Medicine (ECVIM)*. Budapest.
- Lu Z, Yeh TK, Wang J, Chen L, Lyness G, Xin Y, Wientjes MG, Bergdall V, Couto G, Alvarez-Berger F, Kosarek CE e Au JL (2011). Paclitaxel gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy, *J Urol* 185:1478-1483.
- Knapp DW, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL, Lin TL e Glickman LT (2000a). Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 5:47-59.
- Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, DeNicola DB, Adams LG, Kuczek T, Bonney PL, DeGortari AE, Han C e Glickman LT (2000b). Cisplatin versus

cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 46:221-226.

Knapp DW (2009). Urinary Bladder Cancer. In: Kirk`s Current Veterinary Therapy XIV. Ed Bonagura JD e Twedt D, Saunders, EUA, pp. 369-372.

Knapp DW (2013). Canine bladder cancer. Disponível em: www.vet.purdue.edu/pcop/files/docs/CanineUrinaryBladderCancer.pdf. Acedido em 22/08/2014.

Knapp DW, McMillan SK (2013). Tumors of the urinary system. In: Withrow and MacEwen`s Small Animal Clinical Oncology, 5th Edition. Ed. Withrow SJ, Vail DM, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 572-582.

Kittleson MD (2010). Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: Small Animal Cardiovascular Medicine Textbook. Disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=SACARDIO&PID=13472&O=VIN>. Acedido em 2/08/2014.

Kustritz MVR (2005). Cystic endometrial hiperplasia and pyometra. In: Textbook of veterinary Internal Medicine, 6th Edition, Volume 2, Ed. Ettinger SJ e Feldman EC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 1676-1679.

Marconato L, Zini E, Lindner D, Suslak-Brown L, Nelson V e Jeglum AK (2011). Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc*, 238:1004-1010.

Martin CL (2010). Cornea and sclera. In: Ophthalmic disease in veterinary medicine, Ed. Martin CL, Manson publishing, pp: 245-286.

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

Mendelsohn C (2009). Topical therapy of otitis externa. In: Kirk`s Current Veterinary Therapy XIV, Eds Bonagura JD e Twedt D, Saunders, EUA, pp. 428-436.

- Mohammed SI, Craig BA, Mutsaers AJ, Glickman NW, Snyder PW, DeGortari AE, Schlittler DL, Coffman KT, Bonney PL e Knapp DW (2003). Effects of the Cyclooxygenase Inhibitor, Piroxicam, in Combination with Chemotherapy on Tumor Response, Apoptosis, and Angiogenesis in a Canine Model of Human Invasive Urinary Bladder Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2:183-188.
- Murphy CJ, Marfurt CF, McDermott A, Bentley E, Abrams GA, Reid TW e Campbell S (2001). Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42: 2252-61.
- Mutsaers AJ, Widmer WR e Knapp DW (2003). Canine transitional carcinoma. *J Vet Intern Med*, 17 (2): 136-144.
- Mutsaers AJ (2009). Metronomic chemotherapy. *Top Companion Anim Med*, 24:137-143.
- Mutsaers AJ (2013). Molecular targeted therapy of cancer. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th Edition. Ed. Withrow SJ, Vail DM, Elsevier Saunders, St Louis, pp: 229-233.
- Nelson RW, Couto GC (2009a). Leukemias. In: Small Animal Internal Medicine, 4th Edition. Eds. Nelson RW e Couto GC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 1188-1192.
- Nelson RW, Couto CG (2009b). Feline lower tract disease. In: Small Animal Internal Medicine, 4th Edition. Eds. Nelson RW e Couto GC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 677-684.
- Nelson RW, Couto GC (2009c). Acute renal failure and chronic renal failure. In: Small Animal Internal Medicine, 4th Edition. Eds. Nelson RW e Couto GC, Elsevier Saunders, St Louis, pp: 645-659.
- Niemiec BA (2008). Periodontal disease. *Top Companion Anim Med* 23(2): 72-80.
- Nyland TG, Wallack ST, Wisner ER (2002). Needle-tract implantation following us-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Vet Radiol Ultrasound*, 43:50-53.

- Ollivier FJ (2003). Bacterial corneal diseases in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, 18:193-198.
- Peña MT, Leiva M (2012). Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro. *Clin. Vet. Peq. Anim*, 32: 15-26.
- Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Comino A e Navone R (2002). Proliferative activity is the most significant predictor of recurrence in noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and grade 1 papillary carcinomas of the bladder. *Cancer*, 95: 784-790.
- Poirier VJ, Forrest LJ, Adams WM e Vail DM (2004). Piroxicam, mitoxantrone, and course fraction radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: a pilot study. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40:131-136.
- Radlinsky M, Mason DE (2005). Diseases of the ear. In: Textbook of veterinary Internal Medicine, 6th Edition, Volume 2, Eds. Ettinger SJ e Feldman EC, Elsevier Saunders, St Louis, pp:1168-1186.
- Raghavan M, Knapp DW, Dawson MH, Bonney P e Glickman LT (2004). Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish terriers. *J Am Vet Med Assoc*, 225 (3): 389-394.
- Ramos-Vara JA, Miller MA, Boucher M, Roudabush A e Johnson GC (2003). Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Veterinary Pathology*, 40: 55-62.
- Reed LT, Knapp DW e Miler MA (2013). Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma in 12 dogs. *Veterinary Pathology*, 50 (4): 676-681.
- Robat C, Burton J, Thamm D e Vail D (2013). Retrospective evaluation of doxorubicin-piroxicam combination for the treatment of transitional cell carcinoma in dogs. *J Small Anim Pract*, 54: 67-74.
- Robertson SA, Andrew SE (2003). Presence of opioid growth factor and its receptor in the normal dog, cat and horse cornea. *Vet Ophthalmol*, 6:131-134.

- Rush JE (2009). Chronic valvular disease in dogs. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV, Eds Bonagura JD e Twedt D, Saunders, EUA, pp. 780.
- Saulnier-Troff FG, Busoni V, Hamaide A (2008). A technique for resection of invasive tumors involving the trigone area of the bladder in dogs: preliminary results in two dogs. *Vet Surg*, 37:427-437.
- Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, Leach TN, Tan KM, Abbo AH, Gortari AE, Bonney PL e Knapp DW (2013). Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*, 242: 1534-1538.
- Sessions JK, Reynolds LR, Budsberg SC (2005). In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. *Am J Vet Res*, 66:812-817.
- Sorenmo KU, Worley DR e Goldschmidt MH (2013). Tumors of the mammary gland. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th Edition. Ed. Withrow SJ, Vail DM, Elsevier Saunders, St Louis, pp: 538-552.
- Taylor F, Gear R, Hoather T e Dobson J (2009). Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *J Small Anim Pract*, 50:284-289.
- Tilley LP, Smith FWK (2011) Vestibular disease Idiopathic – Cats. In: Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult, 5th Edition, Eds. Tilley LP e Smith FWK, Blackwell Publishing, Iowa, pp. 1316-1317.
- Upton M, Tanger C e Payton M (2006). Evaluation of carbon dioxide ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*, 228: 549-552.
- Ware WA (2009). Acquired valvular and endocardial disease. In: Small Animal Internal Medicine, 4th Edition. Eds. Nelson RW e Couto GC, Elsevier Saunders, St Louis, pp. 114-127.

Weisse C, Berent A, Todd K, Clifford C e Solomon J (2006). Evaluation of palliative stenting for management of malignant urethral obstructions in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 229:226-234.

Wongsetthachai P, Pramatinai C e Banlunara W (2011). Urinary bladder wall substitution using autologous tunica vaginalis in male dogs. *Res Vet Sci*, 90:156-159.