

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Giovanna Vianna Moreira

**Nódulo abdominal com células neoplásicas originadas de carcinoma urotelial e
extravasamento em cavidade – Relato de caso**

Belo Horizonte

2024

Giovanna Vianna Moreira

Nódulo abdominal com células neoplásicas originadas de carcinoma urotelial e extravasamento em cavidade – Relato de caso

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Patologia Clínica Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Fabiola de Oliveira Paes Leme

Belo Horizonte

2024

M838n Moreira, Giovanna Vianna, 1998-
Nódulo abdominal com células neoplásicas originadas de carcinoma urotelial e extravasamento em cavidade – Relato de caso/ Giovanna Vianna Moreira.-2024.

26f. il.

Orientadora: Fabiola de Oliveira Paes Leme

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título Especialista - Residência em Patologia Clínica Veterinária.

Bibliografia: f.: 25 – 26.

1. Cão - Doenças – Teses – 2. Tumores – Teses – 3. Patologia Veterinária – Teses – I. Leme, Fabiola de Oliveira Paes – II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – III. Título.

CDD – 636.708 96

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA

ATA DE DEFESA DE TCR DE Giovanna Vianna Moreira

Às 14h horas do dia 25/11/2024, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado: Nódulo abdominal com células neoplásicas originadas de carcinoma urotelial e extravasamento em cavidade – Relato de caso, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Patologia Clínica Veterinária.

Abriendo a sessão, o Presidente da Banca, Fabiola de Oliveira Paes Leme, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. Fabiola de Oliveira Paes Leme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dra. Mariana de Pádua Costa	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 95,0

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar a versão final do TCR no repositório da UFMG, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2024

Assinatura dos membros da Banca:



Documento assinado digitalmente
gov.br MARIANA DE PADUA COSTA
Data: 23/11/2024 11:30:10-0300
verifique em <https://validar.itd.gov.br>

RESUMO

O carcinoma urotelial é a neoplasia de bexiga mais comum em cães, ocorrendo entre 75% e 90% das vezes em neoplasias primárias desse órgão. Comumente infiltrativo e de grau intermediário a alto, o tumor tem alta tendência a metastizar, e seu diagnóstico precoce é dificultado pelos sinais clínicos não-específicos. A presença de hematúria, estranguria, polaciúria e disúria, frequentemente associada a infecções do trato urinário, pode ser triada por exames laboratoriais, ajudando no diagnóstico precoce e melhor prognóstico. O risco de disseminação do tumor após procedimentos diagnósticos e terapêuticos, especialmente cirúrgicos, reforça a importância de técnicas menos invasivas. Este trabalho relata um caso de carcinoma urotelial em cão com implantação/metástase abdominal, diagnosticado por citologia clínica após retirada de nódulo vesical. Durante o tratamento com quimioterapia e imunoterapia, a progressão da doença foi acompanhada por exames laboratoriais, evidenciando novos nódulos abdominais e confirmando o diagnóstico desfavorável. A citologia desses nódulos apresentou características malignas compatíveis com as observadas em tumor primário, demonstrando a importância dos exames laboratoriais no diagnóstico precoce e acompanhamento durante o tratamento oncológico.

Palavras-chave: carcinoma de células de transição; metástase; citologia clínica; hematúria; estranguria.

ABSTRACT

Urothelial carcinoma is the most common bladder neoplasm in dogs, occurring in 75% to 90% of primary neoplasms of this organ. Typically infiltrative and of intermediate to high grade, the tumor has a high tendency to metastasize, and its early diagnosis is hindered by non-specific clinical signs. The presence of hematuria, stranguria, pollakiuria, and dysuria, often associated with urinary tract infections, can be detected through laboratory tests, aiding in early diagnosis and better prognosis. The risk of tumor dissemination after diagnostic and therapeutic procedures, especially surgical ones, emphasizes the importance of less invasive techniques. This study reports a case of urothelial carcinoma in a dog with abdominal implantation/metastasis, diagnosed by clinical cytology after the removal of a bladder nodule. During treatment with chemotherapy and immunotherapy, disease progression was monitored by laboratory tests, revealing new abdominal nodules and confirming the unfavorable diagnosis. The cytology of these nodules showed malignant features consistent with those observed in the primary tumor, demonstrating the importance of laboratory tests in early diagnosis and monitoring during oncological treatment.

Keywords: transitional cell carcinoma; metastasis; clinical cytology; hematuria; stranguria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Citologia de nódulo abdominal em aumento de 200x	17
Figura 2 – Citologia de nódulo abdominal em aumento de 400x	17
Figura 3 – Citologia de líquido peritoneal em aumento de 100x	19

LISTA DE ABREVIATURAS

CUC	Carcinoma Urotelial Canino
US	Ultrassom
RPC	Relação Proteína:Creatinina Urinária
PAF	Punção por Agulha Fina
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
COX-2	Enzima Ciclooxygenase-2
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Estereoidais
HV/UFMG	Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais
VR	Valor de Referência
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	9
3. CASO CLÍNICO	14
4. DISCUSSÃO	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
6. BIBLIOGRAFIA	26

1. INTRODUÇÃO

Os cânceres de bexiga urinária representam cerca de 2% de todas as neoplasias malignas em cães, sendo raros em felinos (Rasteiro et al., 2022). O carcinoma urotelial canino (CUC), também conhecido como carcinoma de células de transição, é a neoplasia de bexiga mais comum em cães, ocorrendo entre 75% e 90% das vezes quando se trata de neoplasia primária desse órgão (Meuten, 2016). Essa neoplasia pode ser classificada como papilar ou não papilar, infiltrativa ou não infiltrativa, sendo, na maioria dos casos, infiltrativa e com alta tendência a metastizar. O CUC é frequentemente diagnosticado tardiamente, apresentando tumores de grau intermediário a alto. A etiologia é multifatorial, com fatores de risco genéticos e ambientais, como exposição a inseticidas, herbicidas, obesidade, sexo feminino e predisposição racial (Rasteiro et al., 2022).

Este trabalho tem como objetivo apresentar um relato de caso de carcinoma urotelial canino com possível implantação/metástase para a região abdominal, com foco no diagnóstico citológico da neoplasia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O carcinoma urotelial canino é frequentemente diagnosticado tardiamente e, na grande maioria das vezes, além de infiltrativo se trata de um tumor de grau intermediário a alto. Seguindo o critério de estadiamento de tumores de bexiga determinado pela Organização Mundial de Saúde (OMS-World Health Organization, 1980), em cães com CUC 78% possuem tumores T2 (aqueles que invadem a parede da bexiga), e 20% apresentam tumores T3 (aqueles que invadem órgãos adjacentes). Além disso, a neoplasia envolve a próstata em 29% dos casos em cães machos e mais da metade dos cães diagnosticados revelam metástases em órgãos distantes no momento do óbito (Knapp e McMillan, 2013; Knapp et al., 2014).

Fatores de risco vêm sendo estudados e incluem exposição a alguns inseticidas para controle de pulgas e carrapatos; herbicidas; obesidade; sexo feminino; e predisposição racial (Scottish Terrier, West Highland White Terrier, Shetland Sheepdog e Beagle) (Rasteiro et al., 2022). A média de idade para o desenvolvimento do tumor em cães é entre 9 e 11 anos (Reed et al., 2013).

Sinais clínicos de cães com CUC são não-específicos e por isso a dificuldade de um diagnóstico em estágios iniciais. É comum observar hematuria, estrangúria, polaciúria e disúria, concomitantes a infecções do trato urinário. Isso ocorre, pois o crescimento do tumor pode levar a uma obstrução de ureteres ou da uretra, atrapalhando o fluxo normal da urina. Como a grande

maioria dos cães com esses sinais têm infecções do trato urinário é prudente encontrar e tratar primeiro a infecção. Caso a infecção não esteja presente, ou se os sinais clínicos persistirem após o tratamento, outras possíveis causas devem ser investigadas, como cálculos ou neoplasia. Por outro lado, no caso de cães de meia idade, idosos ou em raças predispostas ao CUC, é apropriado investigar a possibilidade de neoplasia na apresentação inicial desses sinais. Encontrar células anormais durante o exame de sedimentoscopia na urinálise, observar paredes da bexiga espessadas em ultrassom (US) e a presença de lesões em massa no trato urinário, também aumentam a suspeita de CUC (Fulkerson e Knapp, 2015).

Para o diagnóstico é sempre importante realizar hemograma, perfil bioquímico completo, urinálise, cultura urinária e citologia/histopatologia (Rasteiro et al., 2022). De acordo com Meuten (2016) no hemograma é possível observar uma anemia, derivada da perda de sangue pela urina ou de um processo crônico, alterações inflamatórias, com aumento da contagem de leucócitos, e trombocitose associados à neoplasia. No perfil bioquímico é comum observar azotemia a depender do grau de comprometimento do trato urinário, secundária a uma eventual obstrução urinária. Na urinálise podem ocorrer alterações inespecíficas, como hematúria, piúria, bacteriúria e proteinúria com aumento da relação proteína:creatinina urinária (RPC), relacionados a inflamação concomitante à neoplasia, consequente da invasão do tumor na parede da bexiga. E, por fim, em exame citológico é possível fechar o diagnóstico ao visualizar as células tumorais. A amostra citológica pode ser obtida por meio de cateterização traumática, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada, cistoscopia, lavagem vesical e, menos frequentemente, podem ser observadas na análise do sedimento urinário (Archer, 2014; Knoll e Labato, 2020). Caso a coleta de uma amostra citológica representativa não seja possível, procedimentos mais invasivos, como biópsia ou cirurgia, podem ser aplicados para a obtenção do tecido tumoral e realização de histopatologia.

Nos últimos anos, biomarcadores vêm sendo estudados para o diagnóstico mais precoce e estabelecimento de prognóstico do CUC, estando alguns deles disponíveis comercialmente. O *BRAF* é uma mutação no cromossomo 16 de cães que ocorre em casos de CUC, e foi detectado no tecido neoplásico em 87,9% dos casos de carcinoma urotelial canino invasivo (Decker et al., 2015), sendo que também pode ser reconhecido no sedimento urinário ou no sangue total em alguns casos, porém caso não seja, não significa que não há neoplasia. Esse marcador não é identificado em tecidos normais/não neoplásicos. Outro exemplo de marcador é a Ki-67, uma proteína nuclear expressada em células proliferativas, associada a progressão e prognóstico desfavorável em carcinomas uroteliais em humanos. Ela é avaliada por meio de fragmentos de tecidos e pode ocorrer tanto em neoplasias, como em tecidos inflamados e normais, porém aparece em contagem significativamente elevada em casos de carcinoma comparada aos outros dois

exemplos (Hanazono et al., 2014). Por sua vez a Ciclooxygenase-2 (COX-2) é uma enzima catalítica envolvida na produção de prostaglandinas, portanto atua como mediadora da inflamação, e pode ser utilizada como biomarcador. Ela é expressa em amostras do tecido vesical de pacientes com CUC e em casos inflamatórios, porém não é expressa em tecidos vesicais normais. A expressão dessa enzima em neoplasias está relacionada a progressão tumoral, sendo considerada um fator de prognóstico ruim (Horta et al. 2012). No estudo de Lavalle et al. (2009) com carcinomas mamários, demonstrou-se que pacientes com expressão aumentada de COX-2 no tumor apresentam sobrevida mais curta, e inclusive avaliou-se de forma semiquantitativa essa expressão, com base na porcentagem estimada de células positivas na imuno-histoquímica (0=ausência; 1=menos que 10%; 2=entre 10% e 30%; 3=entre 31% e 60% ; 4= mais que 61%) e na intensidade da marcação (0=ausência; 1=marcação fraca; 2=marcação moderada; 3=marcação forte), sendo que ao final os dois escores são multiplicados, obtendo-se assim uma escala que pode variar de 0 à 12, onde valores maiores representam pior prognóstico.

O risco de implantação tumoral ou propagação e disseminação para outros tecidos após procedimentos diagnósticos foi relatado, especialmente após procedimentos cirúrgicos com manipulação do tumor. Embora os relatos sejam escassos, devem ser cuidadosamente interpretados. Dessa forma, sempre que possível, devem ser preferidas técnicas menos invasivas para o tratamento do CUC (Higuchi et al., 2013).

Atualmente há uma gama de possíveis tratamentos buscando a remissão do tumor ou estabilização da doença nos pacientes. Entre os tratamentos destacam-se quimioterapia, radioterapia, imunoterapia localizada ou a combinação de dois ou mais dessas opções (Rasteiro et al., 2022).

A cirurgia pode ser indicada em casos da necessidade de obtenção de tecido neoplásico para o diagnóstico definitivo por meio da histopatologia, em casos em que o nódulo não se encontra no trígono vesical e/ou quando se busca restaurar ou manter o fluxo urinário. É importante lembrar que não foi definida uma relação entre a realização de cirurgia cito redutora com maior efetividade de terapias adjuvantes posteriores (Knapp e Fulkerson, 2015). Outro ponto muito importante no que diz respeito aos procedimentos cirúrgicos como tratamento é a atenção para medidas que reduzam as chances de implantação do tumor em estruturas adjacentes, em especial, na parede abdominal. No relato de Higuchi et al. (2013), 24 cães de 544 (0,4%) diagnosticados com CUC no *Purdue University Veterinary Teaching Hospital* tiveram disseminação do tumor para a parede abdominal. Essa condição aconteceu significativamente mais frequentemente em cães que foram submetidos a cistotomia (18/177, 10,2%) comparado àqueles que não realizaram o procedimento (6/367, 1,6%). Além disso, foi constatado que, uma vez detectado na parede abdominal, o nódulo

crece agressivamente e não responde a terapias posteriores, tendo sido a mediana da sobrevivência desses 24 cães de 57 dias (variando de 0 a 324 dias). O mesmo estudo demonstrou que, embora incomum, o CUC também pode disseminar para a parede abdominal provavelmente via vasos linfáticos, uma vez que 6 animais desenvolveram o tumor na região abdominal mesmo sem ter realizado a cistotomia.

O atual tratamento de escolha é a terapia sistêmica, geralmente com quimioterapia, anti-inflamatórios não esteroideais (AINEs) ou a combinação dos dois. Essa terapia não é curativa, porém pode resultar em remissão ou estabilização do tumor. Os principais protocolos quimioterápicos relatados para tratamento do CUC incluem carboplatina, cisplatina, doxorrubicina, gencitabina, mitoxantrona, vimblastina, vinorelbina e clorambucil (terapia metronômica). No que diz respeito aos AINEs, destacam-se os inibidores seletivos de ciclooxigenase (COX), inibidores específicos da COX – 2, tais como piroxicam, deracoxibe e firocoxibe (Rasteiro et al., 2022). Caso seja desenvolvida resistência ao protocolo de escolha, outras drogas podem ser indicadas para melhor tolerância do paciente (Knapp e Fulkerson, 2015). Por outro lado, essa terapia tem suas limitações, como o efeito citotóxico dos quimioterápicos, que podem resultar em diversos efeitos colaterais, desde alterações gastrointestinais até supressão medular. Além disso, os AINEs podem ter efeitos nefrotóxicos, o que é preocupante quando se trata de pacientes com CUC, pois normalmente cursam com atividade renal comprometida. No Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o protocolo utilizado é individualizado, variando de quatro a seis sessões, intercaladas de 21 dias, de carboplatina na dose de 250mg/m² e adaptado caso ocorra progressão da doença ou intolerância do paciente frente ao tratamento escolhido. Ainda segundo Knapp e Fulkerson (2015), usando dessa abordagem, 75% dos cães têm o crescimento do tumor controlado, apresentando boa qualidade de vida e com tempo médio de sobrevivência de mais de um ano.

O uso da radioterapia como tratamento é relatado sempre associado a outras abordagens, como a cirurgia ou quimioterapia, e como existem muitos relatos de complicações, seu uso não é tão comum na medicina veterinária. Um dos principais desafios dessa terapia são as variações de tamanho e posição da bexiga e estruturas adjacentes, o que resulta em radiação de outros tecidos saudáveis (Rasteiro et al., 2022).

Na medicina humana é comum o uso de imunomoduladores intravesicais como terapia no tratamento do carcinoma urotelial não invasivo/superficial. Transpondo à realidade da veterinária, vêm sendo desenvolvidos estudos que buscam associar essa terapia ao tratamento sistêmico em casos de carcinoma urotelial canino de alto grau e invasivo, se ainda não atingiu outros órgãos ou tecidos, visto que a administração intratumoral de certos compostos ativa o sistema imunológico do microambiente tumoral, levando a uma regressão significativa da massa (Knapp e Fulkerson,

2015). Mitomycina C, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), IL-2 são alguns exemplos de imunomoduladores usados, porém podem gerar efeitos adversos, como severa reação inflamatória. Além disso, não é bem elucidado quais os possíveis efeitos de sua absorção sistêmica a longo prazo (Rasteiro et al., 2022). No Brasil, a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) desenvolveu um composto sintético nanoestruturado com propriedades antitumorais imunológicas denominado MRB-CFI-1 (Biological Response Modifier – Inorganic Phosphate Complex 1), chamado de OncoTherad. Foi comprovado que seu uso inibiu significativamente a progressão tumoral em 70-80% dos casos e não causou toxicidade sistêmica na dose terapêutica (Böckelmann et al., 2019 e Souza et al. 2023).

Sobre os aspectos morfológicos das células neoplásicas desse tumor, o exame citológico do tecido vesical é desafiador, pois essas células epiteliais podem apresentar uma variação de forma e tamanho típica desse tecido, além do fato de que lesões hiperplásicas e neoplásicas apresentam atipias citológicas similares. Outro desafio é que a ausência de células atípicas na amostra não exclui a possibilidade de neoplasia, portanto ocasionalmente podem ocorrer diagnósticos falso negativos. Por outro lado, como mencionado anteriormente, o procedimento de coleta para exame citológico é simples, rápido, não invasivo e de baixo custo, além de vir demonstrando uma acurácia diagnóstica promissora na previsão de diversos tumores, sendo que o carcinoma urotelial em específico tende a ser friável e, portanto, apropriado para a confecção de *squashes*. O estudo de Pierini et al. (2022) avaliou 61 casos de cães com o diagnóstico histopatológico de CUC e realizou lâminas citológicas para a avaliação de 11 características presentes a fim de definir o diagnóstico por esse método. Foi avaliada a presença de cariomegalia, nucléolo atípico, mitoses atípicas, células ringformes (associadas a células com corpúsculo de Melamed-Wolinska), células multinucleadas, núcleo em amoldamento, anisocariose, microvacuolização citoplasmática com distribuição perinuclear, distribuição celular e, presença ou ausência de infiltrado neutrofílico e linfocítico. No estudo, os diagnósticos citológicos foram significativamente associados aos diagnósticos histopatológicos, com concordância quase perfeita, com intervalo de confiança (CI) de 95%. Houve maior probabilidade de o carcinoma ser diagnosticado pelos citopatologistas quando da ausência de infiltração neutrofílica, presença de células multinucleadas, e/ou presença de núcleo em amoldamento. Enquanto, as características que menos se associaram ao diagnóstico foram presença de anisocariose, mitoses atípicas e de infiltrado linfocítico, sendo alterações muito presentes também em lesões não neoplásicas, como na hiperplasia. Além das características celulares supracitadas, nas células epiteliais neoplásicas do CUC também é possível observar inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas denominadas corpúsculos de Melamed-Wolinska. Essas inclusões são uma alteração degenerativa inespecífica, provavelmente composta por mucopolissacarídeos ou lisossomos aumentados, sendo mais frequentemente associados a células de origem urotelial (Marin et al., 2023). No caso de lesões metastáticas, como por exemplo em

linfonodos, pulmão, pele ou ossos, as células apresentam morfologia semelhante à do tumor primário. Características neoplásicas das células como anisocariose, nucléolos proeminentes e múltiplos, figuras de mitose, vacúolos citoplasmáticos e inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas foram citadas em células metastáticas de CUC no estudo de Reed et al. (2013).

3. CASO CLÍNICO

No dia 20/02/2024, deu entrada no Hospital Veterinário da UFMG um cão macho, de 4 anos, labrador, encaminhado de clínica parceira onde realizava acompanhamento oncológico e tratamento quimioterápico. O motivo do encaminhamento para a UFMG foi para a adição da imunoterapia com OncoTherad (*Oncology Therapy Adjuvant*) ao tratamento de carcinoma urotelial anteriormente diagnosticado, com relato sucinto a seguir.

O relato anterior foi de exérese de neoformação na bexiga em outro hospital veterinário (14/12/2023). Foi relatado que a queixa principal era estranguria, tentou-se realizar exame citológico por aspiração, porém não houve diagnóstico conclusivo. Como no ultrassom foi constatada a presença de duas massas na bexiga, o veterinário optou pela realização da cirurgia para possível desobstrução do trato urinário e obtenção de material para o diagnóstico definitivo. Após a retirada, o material foi enviado para histopatologia e imuno-histoquímica.

A histopatologia revelou o diagnóstico de Carcinoma Urotelial de alto grau. As células descritas eram epiteliais, de formato poliédrico, apresentando anisocitose e anisocariose intensas, citoplasma amplo, alguns vacuolizados e com material amorfo eosinofílico no interior, núcleos arredondados, com cromatina grosseira e nucléolos evidentes, ocasionalmente múltiplos. Além disso, foi relatado que o índice mitótico era alto, com mitoses atípicas, e que a proliferação era densamente celular e de caráter infiltrativo, invadindo mucosa, submucosa e camada muscular do órgão. Essas características associadas levaram à conclusão sobre a neoplasia. Na imuno-histoquímica houve imunomarcagem nuclear positiva em aproximadamente 60% das células neoplásicas para Ki-67 e imunomarcagem citoplasmática forte em menos de 10% das células neoplásicas para COX-2.

Diante dessa confirmação, iniciou-se o tratamento quimioterápico no dia 26/12/2023 na clínica parceira utilizando carboplatina na dose de 300mg/m^2 (30mL) via intravenosa. Além da quimioterapia, prescreveu-se o uso de inibidor de COX-2 concomitante. Em hemograma entre sessões solicitado dia 09/01/2024, o paciente apresentou discreta anemia normocítica

normocrômica (hematócrito=32%), leucopenia moderada a intensa (2.700/uL) por neutropenia (918/uL) e trombocitopenia intensa (17.000/uL). Diante disso foi aplicado fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF-filgrastim), que auxilia a produção de células brancas sanguíneas, em especial dos neutrófilos. Seguiu-se o protocolo de quimioterapia, realizando a segunda sessão com carboplatina na dose de 250mg/m² (21,5mL) via intravenosa no dia 23/01/2024, sendo relatado que houve melhora no leucograma. Em novo hemograma solicitado dia 06/02/2024, o paciente apresentou leucopenia moderada (3.370/uL) por neutropenia (775/uL) e a contagem de plaquetas foi prejudicada devido a presença de agregados plaquetários. A ureia sérica encontrava-se discretamente aumentada (52,74mg/dL; VR: 15 a 40 mg/dL) e a creatinina também (1,5mg/dL; VR: 0,5 a 1,4 mg/dL). Por fim, no perfil urinário notou-se presença de sangue oculto na tira reagente (3+), na sedimentoscopia observou-se numerosas hemácias e leucócitos, raros cilindros hialinos e presença aumentada de células das vias urinárias altas (células renais, da pelve e de ureteres) e a razão proteína/creatinina urinária estava aumentada (0,33; VR>0,2). Seguiu-se o protocolo de quimioterapia, realizando a terceira sessão com carboplatina na dose de 200mg/m² (18mL) via intravenosa no dia 15/02/2024, sendo relatado que houve melhora no leucograma desse dia.

No dia em que o animal deu entrada no Hospital Veterinário da UFMG (20/02/2024) para a aplicação do OncoTherad, foi realizada aplicação intramuscular de 2mL em membro pélvico esquerdo na concentração de 10 x 6 mg e aplicação intravesical de 3mL em concentração 12,5 x 12,5 mg diluídos em 2mL de solução fisiológica. Sete dias depois, o paciente retornou para a segunda aplicação, seguindo as mesmas concentrações e volumes intravesical e intramuscular, dessa vez em membro pélvico direito. No dia 29/02/2024 foi realizado um hemograma solicitado pela clínica parceira, o qual não demonstrou nenhuma alteração digna de nota. O leucograma normalizou, porém a contagem total de leucócitos e absoluta de neutrófilos se encontravam próximas ao limite inferior (6.910/uL e 3.386/uL respectivamente). Dia 05/03/2023 foi feita a terceira aplicação do OncoTherad seguindo o mesmo protocolo e dia 07/03/2023 foi feita a quarta sessão de quimioterapia na clínica parceira. Nesse mesmo dia foi realizado um perfil urinário em laboratório externo, o qual demonstrou hemoglobina 1+, leucócitos 1+ e proteínas 2+, na sedimentoscopia aumento na contagem de hemácias, leucócitos e bactérias, e a razão proteína/creatinina urinária de 0,78. Dia 12/03/2024 o animal retornou para a 4ª aplicação do OncoTherad, dessa vez com aumento da concentração para 14 x 8 mg intramuscular em membro alternado e mantida a concentração e dose intravesical, seguindo protocolo estabelecido pelo setor de oncologia do HV/UFMG. Até esse momento, desde o início de todos os tratamentos, não havia sido relatada nenhuma mudança no comportamento do animal para além do esperado ou indícios de incômodo ou dor, portanto ele parecia estar respondendo bem às terapias aplicadas.

No dia 19/03/2024, quando o animal retornou para a 5ª sessão com OncoTherad, a tutora relatou prostração, inapetência e indícios de dor, além de serem observadas fezes mais amolecidas. Foi realizada a nova aplicação do imunomodulador no dia 26/03/2024, quando o animal aparentava estar bem, porém ainda um pouco inapetente. Foi explicado à tutora, então, que a partir do dia 09/04/2024 se iniciaria a fase de manutenção com o OncoTherad, que consiste na aplicação dessa mesma concentração e dosagens realizadas em membros alternados e intravesical, de 15 em 15 dias durante um ano. Para iniciar esse protocolo são solicitados alguns exames de controle, tais como ultrassom abdominal, raio-x de tórax, hemograma e perfil bioquímico. Ao US abdominal constatou hidronefrose e hidro ureter, com presença de cálculos grandes em rins e na uretra, estando o rim esquerdo acometido mais gravemente (hidronefrose grau III) em comparação ao direito (hidronefrose grau I). Além disso, observou-se esplenomegalia discreta e aumento de volume na próstata, sendo relatados processos neoplásicos e hiperplásicos como diagnósticos diferenciais. Não foi visualizada nenhuma anormalidade em bexiga e o cólon estava repleto por gás e conteúdo compatível com fezes, porém não foram observadas imagens sugestivas de processo obstrutivo ou corpo estranho. No hemograma foi observada leucocitose discreta (18.800/uL), por neutrofilia discreta (14.100/uL) e presença de monócitos ativados. Na bioquímica sérica observou-se aumento intenso de ureia (107,73; VR: 20 a 56 mg/dL), creatinina (3,62; VR: 0,5 a 1,5 mg/dL) e amilase (2.499,4; VR: 500 a 1.500 U/L). Diante desses resultados, foi solicitado também um exame de urina de rotina, o qual constatou isostenúria, sangue oculto (3+) e proteínas (1+) em exame químico, e em exame de sedimentoscopia aumento na contagem de hemácias, leucócitos, células da pelve e raros cocos. Foi decidido que a princípio seria feito o acompanhamento clínico associado ao uso de cloridrato de transulosina na dose de 0,03mg/kg, indicado para tratamento de sintomas de hiperplasia prostática benigna além de ter uma ação sobre cálculos renais. Também foi recomendada mudança da ração para a de pacientes renais e antibioticoterapia após o resultado da cultura e antibiograma da urina.

No dia 15/04/2024 o paciente retornou para o acompanhamento clínico. Não houve mudança na imagem ultrassonográfica, mas as concentrações séricas de ureia (47,59 mg/dL) e creatinina (2,52 mg/dL) reduziram. Em exame clínico foi observado um nódulo abdominal firme, medindo cerca de 2cm, aderido à musculatura, do qual foi feita coleta por PAF e PAAF para avaliação citológica. Na avaliação microscópica foi observada concentração intensa de células epiteliais dispostas, predominantemente, em grandes grupamentos e ocasionalmente livres, apresentando relação núcleo/citoplasma alta e variável, anisocariose intensa, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos múltiplos proeminentes e citoplasma discretamente a moderadamente basofílico, ocasionalmente apresentando multivacuolizações. Presença de figuras de mitose atípicas, figuras de canibalismo e ausência de células inflamatórias. Essa descrição, compatível com neoplasia

epitelial maligna (carcinoma), segue o mesmo padrão das células descritas em exame histopatológico do carcinoma urotelial.

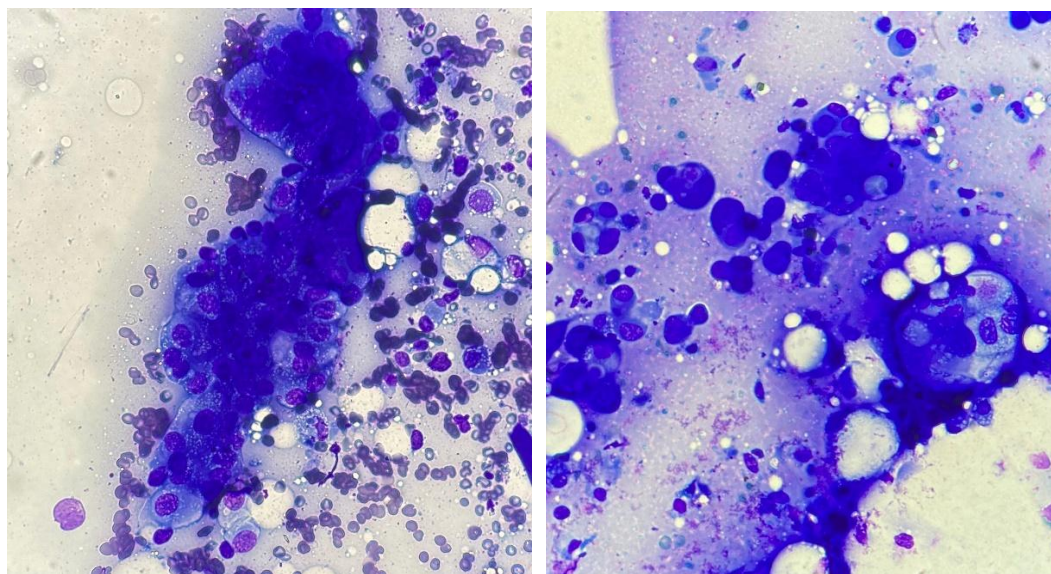


Figura 1 (esquerda) – Citologia de nódulo abdominal em aumento de 200x

Figura 2 (direita) – Citologia de nódulo abdominal em aumento de 400x

Dia 23/04/2024 o cão retornou para a aplicação do imunomodulador e foi relatado que o paciente estava com dificuldade de locomoção, prostrado, e defecando em “fitas” e com certa dificuldade. Além disso, foi observado em US um novo nódulo em musculatura abdominal próximo ao anteriormente descrito. Dessa forma, foi indicada a realização de terapia de resgate para carcinoma urotelial, que consistiu no aumento da frequência e da dose do OncoTherad tanto no membro quanto na bexiga (aplicação 12,5 x 12,5 mg e 20 x 12,3 mg intramuscular 2x na semana e 40 mg intravesical a cada 15 dias). No dia 26/04/2024 foi relatado que o animal continuava inapetente, com dificuldade de locomoção e para defecar. Seguiu-se com o protocolo resgate no dia 30/04/2024, quando em palpação foi observado que os nódulos abdominais aparentavam estar crescendo, em hemograma constatou-se anemia moderada a intensa (hematócrito 18%), pouco regenerativa (reticulócitos 82.000/uL), leucocitose moderada (28.700/uL) por neutrofilia (25.830/uL) e trombocitose (700.000/uL) com presença de plaquetas ativadas. No perfil bioquímico, observou-se manutenção da ureia (70,73 mg/dL), creatinina (2,82 mg/dL) e amilase (2.161,0 U/L) elevadas.

No retorno para aplicação do protocolo de resgate, dia 03/05/2024, observou-se piora do quadro clínico geral do paciente. A tutora relatou que há dois dias o animal tentava defecar, porém sem sucesso, além de apresentar quadro de vômito e prostração. No hemograma desse dia constatou-se anemia intensa (hematócrito 15%) arregenerativa, leucocitose moderada a intensa (36.800/uL) por neutrofilia (33.488/uL) com desvio à esquerda (bastonetes 368/uL) e presença de

neutrófilos tóxicos (7%), além de trombocitose (540.000/uL). Diante disso, foi decidido suspender o OncoTherad devido a progressão da doença e piora clínica, recomendando-se tratamentos suporte e cuidados paliativos para melhorar a condição do animal. Foi também indicada intimação e transfusão sanguínea, porém não havia bolsa de sangue disponível, portanto, a tutora preferiu por não internar o animal e buscar por doadores. Foi realizada aplicação de eritropoetina e informado sobre os riscos de o animal ir para casa sem a realização da transfusão. No dia seguinte ela retomou ao hospital com dois doadores, foram coletadas as bolsas de sangue e realizados os testes de compatibilidade, entretanto, como o hematócrito do paciente havia melhorado, não foi realizada a terapia transfusional.

Dia 06/05/2024 o animal retornou para reavaliar a necessidade de transfusão sanguínea. Em hemograma observou-se anemia (hematócrito 19%) pouco regenerativa (reticulócitos 111.360/uL), leucocitose (57.400/uL) por neutrofilia (52.8080/uL), monocitose (3.444/uL) e presença de neutrófilos tóxicos (9%), além de trombocitose (612.000/uL) e presença de macroplaquetas. Como houve melhora no hematócrito em comparação ao hemograma anterior, decidiu-se por não fazer a transfusão e acompanhar clinicamente o animal agendando retorno em 4 dias para repetir o hemograma. No hemograma do dia 10/05/2024 observou-se anemia moderada (hematócrito 22%) pouco regenerativa (reticulócitos 37.350/uL), leucocitose (30.900/uL) por neutrofilia (25.956/uL), monocitose discreta (1.545/uL) e presença de monócitos ativados, a contagem de plaquetas estava dentro dos valores de referência para a espécie, porém foram observadas plaquetas ativadas.

Três dias depois (13/05/2024), o paciente retornou e foi relatado que desde o último retorno não defecou mais. À palpação abdominal foi percebida massa intrabdominal em região ventral ao reto, que diminuía o espaço retal e causava o tenesmo. Foi também constatado aumento de volume em região abdominal. Foi indicado enema, realizado com sucesso, e manutenção de lactulona para facilitar a defecação. Em acompanhamento clínico, dia 20/05/2024, solicitou-se hemograma, no qual constatou apenas anemia (hematócrito 21%) arregenerativa. E o perfil bioquímico não mudou desde o último realizado. Neste dia também foi feito outro enema. No retorno do dia 23/05/2024, o US abdominal indicou piora da hidronefrose e presença de líquido livre na cavidade abdominal, já o hemograma demonstrou uma anemia arregenerativa e leucocitose moderada por neutrofilia. Diante disso, o paciente foi internado para antibiotico e fluidoterapia.

O líquido peritoneal apresentava proteína baixa (0,7g/dL) e celularidade alta (19.700 células nucleadas/uL). Com essas características, não se encaixava em nenhum dos padrões de classificação geral de efusões cavitárias (transudato simples, transudato modificado ou exsudato), portanto era inclassificável. A creatinina do líquido foi de 16,09mg/dL e a creatinina sérica

12,75mg/dL, revelando uma relação de 1,26, então foi possível classificar essa efusão como uroperitônio. Além disso, na avaliação morfológica das células durante o exame citológico, observou-se que pouco mais que 50% das células nucleadas se tratava de células inflamatórias, compostas quase que exclusivamente por neutrófilos cariolíticos, seguidos por macrófagos frequentemente apresentando figuras de leucofagocitose, o que é esperado frente ao quadro inflamatório que o extravasamento de urina para a cavidade pode causar. Porém, as demais células nucleadas (45%), eram células epiteliais com características de malignidade, tais como: relação núcleo/citoplasma alta e variável, anisocariose intensa, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos múltiplos proeminentes, citoplasma moderadamente basofílico, presença de células binucleadas e multinucleadas com núcleos de tamanhos diferentes na mesma célula, figuras de mitose atípicas e figuras de canibalismo. Com essas informações, foi possível sugerir que a efusão se classificava também como neoplásica.

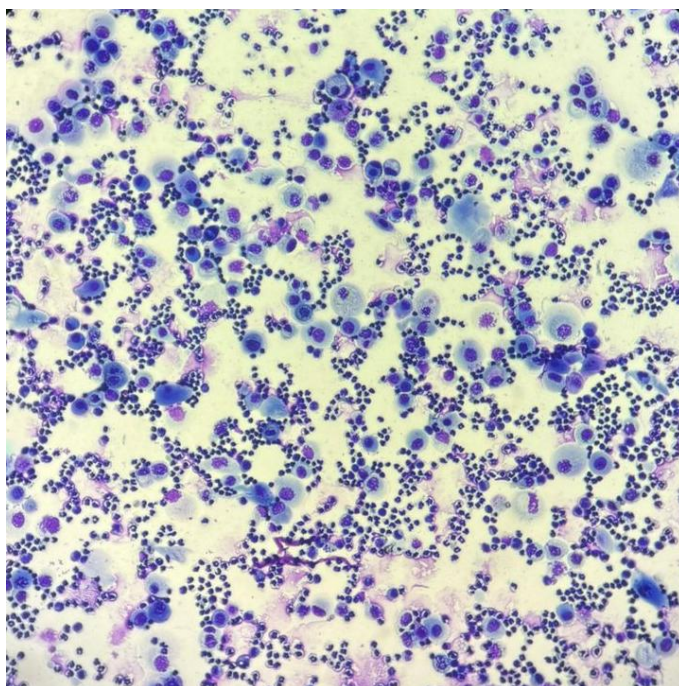


Figura 3 – Citologia de líquido peritoneal em aumento de 100x

A análise da bioquímica sérica do animal nesse mesmo dia indicou aumento intenso de ureia (181,78mg/dL), creatinina (12,75mg/dL) e fósforo (13,32mg/dL). Foi realizada cistocentese de alívio e a amostra foi enviada para perfil urinário, que apresentava uma urina hipostenúrica (1.009), com aumento na contagem de hemácias, leucócitos, células da pelve, vesicais, uretrais e cilindros hialinos e granulados durante o exame de sedimentoscopia. No dia seguinte, durante visita da tutora, foi indicada eutanásia do paciente, visto a extensão e evolução do tumor, associado a piora do quadro de hidronefrose. Entretanto, os responsáveis não concordaram e optaram por um conforto analgésico e tratamento suporte para que o animal pudesse voltar para

casa. No dia 26/05/2024 foi repetido hemograma, que demonstrou persistência da anemia (hematócrito 16%) arregenerativa, leucocitose (21.500/uL), porneutrofilia (18.920/uL) e presença de neutrófilos hipersegmentados (10%), e o paciente teve alta solicitada.

Por fim, o paciente retornou ao hospital dia 04/06/2024 muito prostrado. Durante avaliação física não foi possível avaliar TPC, pois as mucosas encontravam-se muito pálidas. O hemograma confirmou a presença de anemia intensa (hematócrito 14%), arregenerativa, leucocitose (29.600/uL) por neutrofilia (27.528/uL) e presença de neutrófilos tóxicos (19%), com plasma intensamente icterico. O perfil bioquímico continuava evidenciando aumento intenso de ureia e creatinina (216,08 mg/dL e 14,09 mg/dL respectivamente). Diante disso o animal foi intemado para transfusão sanguínea e cuidado suporte. Foi realizada a transfusão de uma das bolsas coletadas no dia 05/05/2024, que na época tinha o hematócrito de 49%. Foi calculado que seria transfundido um volume total de 606,12mL, em 4 horas, para que o hematócrito do receptor chegasse a 23%. Nos primeiros 30 minutos foi realizada à 0,5mL/kg/hora (16,5mL/hora) e nas 3 horas e 30 minutos restantes foi realizada à 5,17 mL/kg/hora (170,82 mL/hora). Foi relatado que o paciente apresentou hipertermia após o final da transfusão, e algumas horas depois apresentou saturação de oxigênio mais baixa (80%), sendo corrigida com oxigenioterapia. Logo depois, demonstrou mucosas ictericas e uma respiração ruidosa.

Por volta de 06:00 do dia 05/06/2024 o paciente começou a expelir coágulos de sangue pela boca e logo depois teve uma parada cardiorrespiratória. Foi iniciada massagem cardíaca e o animal foi intubado e mantido em ventilação manual. Também foram realizados dois ciclos de reanimação com dose baixa de adrenalina (0,01mL/kg) e um ciclo com dose alta (0,1mL/kg), sem sucesso. Às 07:00 o paciente veio a óbito. Não foi autorizado o exame de necropsia.

4. DISCUSSÃO

O caso clínico relatado ilustra o potencial de malignidade do carcinoma urotelial em cães. O paciente em questão não se encaixava em vários fatores pré disponentes, como sexo, raça e idade e mesmo assim apresentou um quadro extremamente invasivo e de rápida evolução. Além disso, podemos perceber que, dentro das limitações encontradas, os clínicos conseguiram seguir uma conduta condizente com o recomendado na literatura. Foram feitos ajustes de doses, tratamentos suportes e acompanhamento com exames complementares e, da mesma forma, não foi possível frear a evolução da neoplasia.

Em congruência ao apresentado na literatura, o caso é de um carcinoma urotelial de caráter infiltrativo, do tipo não papilar (nódulo/massa), e com provável envolvimento da próstata e da parede abdominal (Knapp e McMillan, 2013; Knapp et al., 2014; Meuten, 2016). Segundo relatos da tutora e de colegas veterinários, o paciente era oligossintomático e apresentava sinais não específicos no início da apresentação clínica, sendo o principal deles a estrangúria. Como o ultrassom constatou as duas massas na bexiga, que justificariam esse quadro, a neoplasia seria um dos principais diagnósticos diferenciais. A coleta de uma amostra citológica, método menos invasivo de diagnóstico, foi uma escolha acertada na tentativa de investigar a origem dos nódulos. Outra possibilidade seria o envio de material para o exame de *BRAF*, que pode ser feito com o sedimento urinário ou sangue total, entretanto são amostras menos sensíveis para o diagnóstico, comparando com quando realizado no tecido, e caso o resultado fosse negativo continuaria não fornecendo o diagnóstico definitivo (Decker et al., 2015). Diante de um resultado inconclusivo na citologia a respeito das massas obstrutivas e da necessidade de um diagnóstico definitivo, foi decidido sobre a realização da cirurgia citoredutora com posterior diagnóstico histopatológico.

Não temos o conhecimento sobre qual técnica cirúrgica foi realizada e se houve preocupação e cuidados especiais para a retirada dessas massas a fim de evitar que a manipulação durante a cirurgia pudesse resultar em uma implantação em parede abdominal, como relatado por Higuchi et al. (2013). Por outro lado, como o carcinoma urotelial tem uma tendência a ser um tumor friável, mesmo que os devidos cuidados tivessem sido tomados, poderiam não ser suficientes para evitar tal implantação (Pierini et al., 2022).

O exame histopatológico já é o suficiente para o diagnóstico definitivo de carcinoma urotelial, porém os profissionais solicitaram também a imuno-histoquímica dos nódulos retirados. Esse cuidado foi importante, pois testando para os marcadores selecionados (Ki-67 e COX-2), demonstrou-se uma preocupação em avaliar a progressão tumoral e o prognóstico. Logo,

demonstrou-se que se tratava de um tumor de alto grau e prognóstico de reservado a desfavorável (Horta et al., 2012; Hanazono et al., 2014) e isso auxiliou na escolha das condutas e tratamentos a serem adotados.

Apesar do grau de malignidade constatado, buscou-se tratar o paciente para remissão ou estabilização do tumor, por meio da associação de diversos tratamentos, a fim de fornecer melhor conforto e maior sobrevida ao animal. A carboplatina foi o quimioterápico de escolha associada ao inibidor de COX-2, medicamentos também priorizados para o tratamento dessa neoplasia pela equipe de oncologia do Hospital Veterinário da UFMG. A primeira pode causar desde alterações gastrointestinais até supressão medular e o AINE tem potencial nefrotóxico. Portanto, o cuidado de realizar acompanhamento da evolução do paciente durante o tratamento por meio de exames laboratoriais foi realizado, verificando a necessidade de alguma interferência. Os hemogramas realizados entre sessões quimioterápicas refletiram a ação da carboplatina, que sabidamente causa supressão medular, tendem a uma diminuição de todas as linhagens celulares e por isso realiza-se medicação suporte para que o animal esteja apto a completar o protocolo. Além disso, observou-se azotemia discreta, com a possibilidade de ser devido à ação nefrotóxica do inibidor de COX-2 ou devido à obstrução do fluxo urinário por consequências da neoplasia pré-existente na bexiga. A presença de sangue oculto na tira reagente (3+), acompanhada de numerosas hemácias, leucócitos e presença aumentada de células das vias urinárias altas (células renais, da pelve e de ureteres) na sedimentoscopia já levantam a suspeita de uma doença renal, ademais, nesse exame havia a presença de raros cilindros hialinos, que podem ser normais se mantidos nessa concentração, porém uma cilindrúria persistente já pode indicar lesão tubular.

Iniciou-se o tratamento com imunomodulador intravesical e intramuscular em membros alterados (OncoTherad) concomitante ao protocolo quimioterápico. Em hemogramas de acompanhamento, a contagem celular encontrava-se dentro dos limites de referência para a espécie, demonstrando uma estabilização do paciente durante o tratamento. Entretanto, no perfil urinário realizado após três aplicações intravesicais do imunomodulador, observou-se hemoglobina 1+, leucócitos 1+ e proteínas 2+ em exame químico; na sedimentoscopia aumento na contagem de hemácias, leucócitos e bactérias, e a razão proteína/creatinina urinária 0,78, o que já representa proteinúria. Essa evolução pode ser explicada pelo processo inflamatório que o OncoTherad potencializa no local de aplicação (Rasteiro et al., 2022).

Com o fim do protocolo quimioterápico e para iniciar o protocolo de manutenção do OncoTherad, foi solicitada uma série de exames a fim de avaliar o estado geral do paciente após essa primeira etapa de tratamento, inclusive para direcionar a definição de novas condutas. A constatação feita a partir do US abdominal da hidronefrose e hidro ureter com a presença de

cálculos, além da próstata aumentada de volume, são as prováveis causas associadas ao quadro clínico de prostração, dificuldade para defecar e indícios de dor, possivelmente pela estase urinária e do bolo fecal, frente a um processo obstrutivo. A azotemia intensa também é um indício de processo obstrutivo (azotemia pós-renal), uma vez que a interrupção do fluxo urinário impede que ureia e creatinina sejam excretadas corretamente, ou pode indicar já uma lesão renal (azotemia renal), que é uma possibilidade já que a hidronefrose resulta em perda de tecido funcional dos rins. Além disso, ao exame de urina constatou isostenúria, que é observada na doença renal crônica quando os rins perdem a sua capacidade original de concentrar a urina e ela acaba tendo a mesma densidade do ultrafiltrado; e a presença de sangue oculto (3+) e proteínas (1+) em exame químico, associado ao exame de sedimentoscopia apresentando aumento na contagem de hemácias, leucócitos, células da pelve e raros cocos também corroboram com o diagnóstico de doença renal.

Diante desse quadro bem sugestivo de doença renal crônica, foi comunicado corretamente a tutora sobre a necessidade de intervenção cirúrgica para a retirada dos cálculos e realização de outros exames a fim de investigar a presença de novos nódulos. Logo, durante o exame físico do paciente foi constatada a presença de um nódulo abdominal firme, medindo cerca de 2cm, aderido à musculatura, de onde foi feita coleta por PAF e PAAF para avaliação citológica. Na avaliação microscópica foi observada concentração intensa de células epiteliais com uma descrição compatível com neoplasia epitelial maligna (carcinoma) e as células seguiam o mesmo padrão das descritas em exame histopatológico do carcinoma urotelial. Com essa informação sugere-se que esse nódulo seja uma implantação ou migração do carcinoma urotelial de origem primária da bexiga. Além disso, também é levantada a hipótese de que o crescimento dessa massa estivesse prejudicando o fluxo urinário e das fezes do paciente, já que estava localizado em região intra-abdominal diminuindo o espaço original.

Com a constatação de novos nódulos em parede abdominal e aumento de tamanho do inicialmente observado, optou-se por ajustar as doses do OncoTherad, uma vez que medidas cirúrgicas não haviam sido aprovadas pelos tutores. As alterações de hemograma desse momento também vão em congruência com o quadro neoplásico. A anemia moderada a intensa (hematócrito 18%) e pouco regenerativa (reticulócitos 82.000/uL), representa uma anemia por diminuição da produção, que pode ser devido à doença renal crônica, uma vez que há redução da produção da eritropoetina pelos rins, associado a uma possível deficiência de ferro devido à perda de sangue crônica na urina, que pode ter duas origens distintas: a presença de cálculos e/ou a neoplasia vesical. A leucocitose moderada (28.700/uL) por neutrofilia (25.830/uL) pode estar relacionada à inflamação gerada pela neoplasia, assim como a trombocitose (700.000/uL), com presença de plaquetas ativadas.

Os exames complementares subsequentes constataram uma piora do quadro e por isso a decisão de suspender o tratamento com imunomodulador, bem como a quimioterapia. A decisão da tutora foi pelo tratamento suporte a fim de estabilizar o quadro e melhorar a condição de vida do animal. A prescrição de eritropoetina, lactulona, realização de enema, antibióticoterapia, fluidoterapia e transfusão sanguínea foi realizada para esse fim.

A presença de líquido abdominal livre representou uma piora do quadro. Segundo Paes et al. (2021), quando um líquido peritoneal de cão é inclassificável como nesse caso, ou seja, a proteína total é menor que 2,0g/dL e a contagem total de células nucleadas é maior que 5.000/uL, há uma possibilidade de ser uroperitônio. Assim, é indicado que se quantifique ureia e creatinina nesse líquido para comparar com os valores séricos. O estudo revelou, com 83,6% de sensibilidade e 100% de especificidade, que, em cães, quando o valor da creatinina do líquido é superior ou igual a 2,1mg/dL e a razão creatinina do líquido/creatinina do soro é superior ou igual a 1,25 em efusões inclassificáveis, podemos sugerir um quadro de uroperitônio. No caso em questão, a creatinina do líquido foi de 16,09mg/dL e a creatinina sérica 12,75mg/dL, revelando uma relação de 1,26, por isso a classificação dessa efusão como uroperitônio. Essa classificação associada à presença de células neoplásicas similares às observadas em nódulo primário e nódulo abdominal constata um pior prognóstico. A principal suspeita é de que houve extravasamento da urina para a cavidade devido a neoplasia vesical aumentar a permeabilidade da parede da bexiga ou de que houve rompimento em algum segmento do trato urinário devido à obstrução causada pelos nódulos abdominais em crescimento. A azotemia intensa e a hiperfosfatemia corroboram com o diagnóstico de doença renal crônica com perda de, no mínimo, 75% da massa renal. A urinálise também evidenciou esse quadro ao demonstrar hipostenúria e presença de células da pelve, vesicais, cilindros hialinos e granuloses.

Foi recomendada a eutanásia do paciente quando foi percebido que se tratava de um quadro irreversível. A partir da recusa dos proprietários, buscou-se fornecer o máximo de conforto ao animal até que ele falecesse naturalmente.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma urotelial é a neoplasia de bexiga mais comum em cães, ocorrendo entre 75% e 90% das vezes quando se trata de neoplasia primária desse órgão. Comumente, além de infiltrativo se trata de um tumor de grau intermediário a alto e com alta tendência a metastizar. Apesar de diversos fatores de risco virem sendo estudados e, segundo a literatura, a média de idade para o desenvolvimento do tumor ser entre 9 e 11 anos, a sua etiologia multifatorial e potencial de malignidade contribuem para que não exista um padrão entre os casos. Isso, associado ao fato de que os sinais clínicos são em sua maioria não-específicos traz dificuldade para um diagnóstico em estágios iniciais.

Dessa forma, ressalta-se a importância da realização de exames laboratoriais e complementares de rotina a fim de acompanhar os parâmetros de nossos pacientes e identificar precocemente quaisquer alterações. Principalmente no caso de cães de meia idade, idosos ou em raças predispostas, é apropriado investigar a possibilidade de neoplasia na apresentação inicial de sinais como hematúria, estranguria, polaciúria e disúria, concomitantes a infecções do trato urinário. Exames simples e acessíveis, como hemograma, bioquímica sérica e urinálise, podem contribuir na triagem desses pacientes. Não obstante, uma avaliação citológica bem-feita é capaz de fornecer um diagnóstico definitivo por meio de um procedimento simples, rápido, não invasivo e de baixo custo.

Além da importância para o diagnóstico precoce, técnicas menos invasivas sempre devem ser preferidas devido ao potencial de implantação tumoral ou propagação e disseminação para outros tecidos após manipulação dos nódulos, principalmente após procedimentos cirúrgicos.

O caso em questão demonstrou a importância dos exames laboratoriais no diagnóstico definitivo precoce e acompanhamento do paciente durante um tratamento oncológico intenso. Evidenciou-se como são essenciais ao fornecerem informações a respeito da evolução clínica, contribuindo para o estadiamento da doença e estabelecimento de prognóstico, dessa forma, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas por parte dos veterinários.

6. BIBLIOGRAFIA

Archer J. Cytology of the Urinary Tract. In: Manual of Diagnostic Cytology of the Dog and Cat. John Wiley & Sons, Ltd; 2014:161-173. doi:10.1002/9781118823040.ch10

Böckelmann, P. K., et al. "New therapeutic perspective for bladder cancer in dogs: Toxicological and clinical effects of oncotherad nanostructured immunotherapy." *Journal of Physics: Conference Series*. Vol. 1323. No. 1. IOP Publishing, 2019.

de Souza, Bianca Ribeiro, et al. "A novel therapeutic strategy for non-muscle invasive bladder cancer: OncoTherad® immunotherapy associated with platelet-rich plasma." *International immunopharmacology* 123 (2023): 110723.

Decker, B.; Parker, H.G.; Dhawan, D.; Kwon, E.M.; Karlins, E.; Davis, B.W.; Ramos-Vara, J.A.; Bonney, P.L.; McNiel, E.A.; Knapp, D.W.; et al. Homologous Mutation to Human BRAF V600E Is Common in Naturally Occurring Canine Bladder Cancer—Evidence for a Relevant Model System and Urine-Based Diagnostic Test. *Mol. Cancer Res.* **2015**, 13, 993–1002.

Fulkerson CM, Knapp DW. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *Vet J.* 2015;205(2):217-225. doi:10.1016/j.tvjl.2015.01.017

Hanazono, K.; Nishimori, T.; Fukumoto, S.; Kawamura, Y.; Endo, Y.; Kadosawa, T.; Uchide, T. Immunohistochemical expression. of p63, Ki67 and β -catenin in canine transitional cell carcinoma and polypoid cystitis of the urinary bladder. *Vet. Comp. Oncol.* **2014**, 14, 263–269.

Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, Rohleder JJ, Bonney PL, Ramos-Vara JA, Knapp DW. 2013. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985–2010). *J Am Vet Med Assoc.* 242:499–506.

Horta, Rodrigo dos Santos, et al. "Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imuno-histoquímica." *Ciência Rural* 42 (2012): 1033-1039.

Knapp, D.W.; McMillan, S.K. Tumors of the urinary system. In Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th ed.; Withrow, S.J., Vail, D.M., Eds.; Elsevier-Saunders: St. Louis, MO, USA, 2013; pp. 572–582.

Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, Dhawan D, Bonney PL, Young KE. Urinary Bladder Cancer in Dogs, a Naturally Occurring Model for Cancer Biology and Drug Development. *ILAR J.* 2014;55(1):100-118. doi:10.1093/ilar/ilu018

Knoll JS, Labato MA. Urinary Bladder. In: *Veterinary Cytology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020:466-479. doi:10.1002/9781119380559.ch38

Lavalle, G. E., et al. "Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival." *Veterinary pathology* 46.6 (2009): 1275-1280.

Marin J, Ferris K, Gruber E. What is your diagnosis? Perineal swelling in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2023;52(Suppl. 2):107-109. doi:10.1111/vcp.13172

Meuten DJ, Meuten TLK. Tumors of the Urinary System. In: *Tumors in Domestic Animals*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016:632-688. doi:10.1002/9781119181200.ch15

Paes, Paulo RO, et al. "Laboratory diagnosis of canine uroperitoneum based on cellular and biochemical characteristics of serum and abdominal fluid." *Veterinary Clinical Pathology* 51.1 (2022): 107-111.

Pierini A, Criscuolo MC, Bonfanti U, Benvenuti E, Marchetti V, Bottero E. Usefulness of squash preparation cytology in the diagnosis of canine urinary bladder carcinomas. *Vet Clin Pathol.* 2022; 51:498-506. doi: 10.1111/vcp.13151.

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

Reed LT, Knapp DW, Miller MA. 2013. Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma in 12 dogs. *Vet Pathol* 50:676–681.