



INTRODUÇÃO

Os processos neoplásicos dos animais de estimação têm aumentado muito nas últimas décadas, este fato decorre do aumento da expectativa de vida desses animais relacionado à melhorias na prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, nutrição, terapêutica e prática médica.¹ Semelhanças entre o câncer em cães, gatos e seres humanos podem ser percebidas na distribuição epidemiológica, etiologia, características clínicas, histopatológicas e moleculares e os estudos em animais podem favorecer a compreensão da doença em seres humanos.²

O Carcinoma Urotelial Invasor, anteriormente denominado Carcinoma de Células Transicionais, é o câncer de bexiga mais comum em cães. Entretanto, representa cerca de 2% de todas as neoplasias malignas nessa espécie. É mais comumente localizado na região do trígono vesical, sendo normalmente observado em exames de imagem como uma apresentação de lesões papilares e/ou espessamento da parede do órgão, podendo levar à obstrução completa ou parcial do trato urinário. Os sinais clínicos mais comuns são hematuria, disúria e polaciúria, que podem também acontecer em infecções urinárias, as quais podem ocorrer concomitantemente à neoplasia vesical ou mesmo representar um importante diagnóstico diferencial, consideradas como diagnósticos diferenciais ou comorbidade.³

Melhores desfechos para pacientes com carcinoma urotelial invasor podem advir de avanços em várias frentes, incluindo imunoterapias emergentes, terapias direcionadas e novas combinações de medicamentos; seleção de pacientes com maior probabilidade de responder a um determinado tratamento com base em subtipos moleculares, assinaturas imunológicas e outras características; e prevenção, detecção precoce e intervenção precoce. Os processos inflamatórios crônicos associados ou não a presença de cálculos vesicais tem se mostrado um fator predisponente importante na espécie canina e tem que ser levado em consideração e avaliado pelo médico veterinário desde as fases jovens de vida do paciente.⁴

O diagnóstico definitivo é feito através de exame histopatológico e a coleta do tecido pode ser feita através de cistostomia, cistoscopia e cateterização traumática, guiadas por ultrassom. A punção transabdominal para obtenção de amostra para citologia é arriscada devido a possibilidade de disseminação das células tumorais durante o procedimento, por isso é contra indicado. Outros métodos menos invasivos têm sido pesquisados. Recentes estudos identificaram uma mutação somática no gene BRAF (cBRAF) de cânceres caninos, incluindo uma grande proporção dos animais com Carcinoma Urotelial de Bexiga. Como as células tumorais esfoliam e são disseminadas na urina, a presença dessa mutação no fluido pode ser uma forma de diagnóstico molecular e uma boa alternativa. A coleta a partir da urina e o diagnóstico por meio de PCR digital demonstraram 85% de sensibilidade e 100% de especificidade para o Carcinoma Urotelial e o Carcinoma Prostático.⁵

O objetivo deste trabalho é descrever duas técnicas promissoras e minimamente invasivas na busca do diagnóstico de carcinoma urotelial em cães.

MATERIAL

A busca por informações para o presente trabalho foi realizada a partir de artigos, capítulos de livros, trabalhos e revisões de literatura publicados em revistas de divulgação científica com relevância internacional. O acesso foi realizado de forma remota, através dos sites como Google Acadêmico, pubmed e ResearchGate.

RESUMO DE TEMA

Citologia por sondagem

A urinalise dificilmente revela a presença de células neoplásicas, mas é útil na detecção de hematuria, leucocitúria e presença de bactérias associadas

ao quadro. Técnicas especiais de lavagem vesical e citocentrifugação com coloração específica do material podem ser úteis no diagnóstico.⁶

A análise citológica pode revelar características como pleomorfismo celular, núcleos hiper cromáticos e mitoses atípicas, facilitando a suspeita clínica e a tomada de decisões sobre o manejo.⁷ A citologia ecoguiada por sucção traumática é uma técnica que utiliza ultrassonografia para guiar a aspiração de células ou fluidos na bexiga de cães, visando o diagnóstico de carcinoma urotelial. Este método permite a coleta de amostras de forma minimamente invasiva, proporcionando informações valiosas para a confirmação de neoplasias.⁸ Na citologia, é comum observar células uroteliais neoplásicas com marcante pleomorfismo celular, variabilidade no tamanho e forma, e aumento da relação núcleo-citoplasma. As células neoplásicas geralmente exibem núcleos grandes, hiper cromáticos, cromatina irregular e nucléolos proeminentes. A multinucleação também pode ser observada em alguns casos, além da presença de células isoladas ou em pequenos agregados tridimensionais. Outro achado frequente, é a presença de anisocitose e anisocariose acentuadas, com citoplasma que varia de basofílico a eosinofílico.⁹

Dentre os métodos de coleta de material para diagnóstico para a citopatologia, a sucção traumática por sondagem é uma técnica eficaz para obter amostras celulares representativas do tumor. Esse método é realizado através da inserção de uma sonda na vesícula urinária seguido de aspiração de forma repetida e traumática da parede da vesícula, com o objetivo de liberar células neoplásicas no lúmen da vesícula. Estudos sugerem que essa técnica pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico citopatológico, uma vez que facilita a liberação de células tumorais que estão fixadas na parede vesical. A técnica é eficaz em detectar células de carcinoma urotelial em estágio inicial a moderado, permitindo um diagnóstico rápido e seguro. Além disso, o custo relativamente baixo e a fácil execução tornam esse método amplamente disponível em clínicas veterinárias de pequeno porte.¹⁰

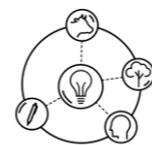
BRAF

O gene BRAF canino está localizado no cromossomo 16 do cão. Em uma célula normal, o nucleotídeo localizado na posição 1784 do exon 15 do gene BRAF canino é um "T" ("tipo selvagem"). Em 85% dos casos de carcinoma de células transicionais, esse nucleotídeo sofreu uma alteração não sinônima para um "A" ("mutante"), e essa única mutação causa uma alteração de aminoácido (de valina para ácido glutâmico) na proteína BRAF. A mutação é homóloga da mutação humana BRAFV600E, amplamente relatada em diversos cânceres humanos. O resultado dessa mutação é uma proteína mutada com atividade quinase aumentada que sinaliza às células para proliferarem, levando ao desenvolvimento de um tumor maligno.¹¹

O ensaio BRAF é um teste não invasivo que identifica e quantifica os alelos BRAF selvagens (saudáveis) e mutados (neoplásicos) recuperados de células esfoliadas na urina por meio de PCR digital em gotas. Se a mutação BRAF for detectada, o número de alelos BRAF mutantes e BRAF selvagens recuperados de uma amostra de urina são usados para determinar a proporção de alelos mutantes. A mutação BRAF é geralmente heterozigótica. A sensibilidade geral deste teste para detectar um Carcinoma urotelial invasor em uma amostra de urina de coleta livre é de 85% e a especificidade é superior a 99%. A amostra de urina ou lavado vesical deve ser enviada em coletor universal, refrigerada (estabilidade de 3 dias) ou congelada (estabilidade de 30 dias), com o volume mínimo de 2 mL. Somente o resultado positivo é conclusivo, o resultado negativo não exclui a suspeita clínica.¹¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao caráter esfoliativo do tumor, há a necessidade de procura por métodos minimamente invasivos de diagnóstico e por esse motivo eles têm sido desenvolvidos. Além do risco de disseminação cirúrgica, a cirurgia



XV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

com coleta para biópsia também não traz benefícios clínicos ao paciente, o expõe à anestesia geral e ao próprio risco do procedimento em si. Com os artifícios já disponíveis apresentados nesse trabalho, há a possibilidade de uma conduta mais segura e assertiva por parte do profissional e contribui para o melhor prognóstico do animal acometido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VAIL, David M. et al. Introduction: Why worry about cancer in Companion Animals?. In WITHROW, S. J. & MACEWEN E. G. (6 Ed.). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Missouri: Elsevier, 2020. p. XIX – XX.
2. FULKERSON, Christopher. et al. Tumors of the Urinary System. In WITHROW, S. J. & MACEWEN E. G. (6 Ed.). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Missouri: Elsevier, 2020. p. 646-656.
3. FULKERSON, C. M. et al. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. **Vet J**, v. 205, n. 2, p. 217-25.
4. KNAPP, D.W. et al. Naturally Ocurring Invasive Urothelial Carcinoma in dogs, A Unique Model to Drive Advances in Managing Muscle Invasive Bladder Cancer in Humans. **Frontiers in Oncology**, v.9, p.1-19, January, 2020
5. MOCKIZUIK H. et al.. Detection of BRAF Mutation in Urine DNA as a Molecular Diagnostic for Canine Urothelial and Prostatic Carcinoma. **PLoS ONE** 10(12): e0144170.doi:10.1371/journal.pone.0144170. 2015.
6. TELLES,S.A. et al. Carcinoma de Células de transição de Bexiga em Cão: Relato de Caso. **PubVet**. Medicina Veterinaria e Zootecnia,v.11, n.21, p-82-86, jan., 2017
7. BAKER, L. L.; HELLER, L. Cytology of urinary tract tumors in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, 2015.
8. HAWKINS, E. C. et al. **Diagnostic cytology in veterinary medicine**. Wiley-Blackwell, 2015.
9. BRYAN, J. N. et al. Urinary bladder cancer in dogs: a review of natural history, diagnosis, and treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 495-500, 2006.
10. FERREIRA, C.G.M. et al. Métodos diagnósticos no carcinoma urotelial em cães: Técnicas e desafios. **Oncologia e Hematologia**.. Edição IX. Editora Pauster, p-76-82, 2010.
11. FERREIRA,H, MILLAR, R.; BRAF test in urine to aid the diagnosis of transitional/ urothelial cell carcinoma in dogs; **Axion Veterinary Laboratories**, Testing tissue 5, 2023.