



**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Relatório de Estágio

**Patologia clínica e cirúrgica de animais de companhia**

**Catarina Domingues Neto da Silva**

Orientador(es) | Rita Payan-Carreira  
Artur Font  
Inês Joana Torres Vouga Ribeiro

Évora 2021

---

---

---

---



**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Relatório de Estágio

**Patologia clínica e cirúrgica de animais de companhia**

**Catarina Domingues Neto da Silva**

Orientador(es) | Rita Payan-Carreira

Artur Font

Inês Joana Torres Vouga Ribeiro

Évora 2021

---

---

---

---



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Margarida Simões (Universidade de Évora)

Vogais | Rita Payan-Carreira (Universidade de Évora) (Orientador)  
Rui Pedro Brás Martins Faísca (Instituto Gulbenkian da Ciência) (Arguente)

## **Agradecimentos**

À minha mãe, por ser mãe galinha (ainda hoje), mas principalmente pela preocupação em integrar a criatividade no meu percurso de vida e pelo apoio e carinho incondicional. Obrigada pelo exemplo de determinação e positivismo. Ao meu pai, por me ensinar bondade e me fazer rir sempre, mesmo nos momentos menos bons. À minha tia, por me mostrar a música, os livros, o cinema e por ser uma segunda mãe. Obrigada por me deixarem sempre seguir as minhas escolhas. Agradeço infinitamente por me incentivarem a conhecer o mundo e por me ensinarem respeito, igualdade e sustentabilidade ambiental, valores cruciais que me tornaram na pessoa que sou hoje.

Ao meu irmão pela cumplicidade e à minha irmã por ser o meu equilíbrio.

Ao meu avô, que tornou todos os meus sonhos possíveis.

À Luzia, pelo papel de avó e por todos os mimos e histórias.

Aos meus amigos de infância, Pedro e Sofia, vocês foram incansáveis! Obrigada por todos os momentos que passámos juntos, onde me ensinaram sobre amizade.

Ao meu grupo de amigos da UE: Eduardo, Daniela, Rachel, MJ, Nassar, Pipa, Guerri, Bola, Maria, Frade, Lopes, Rita, Chata e Romanito. Todos marcaram de alguma forma uma das melhores fases da minha vida que lembrarei sempre com saudade. Sei que estarão lá também nas próximas.

À professora Catarina Lavrador, por ser um exemplo. Agradeço todo o apoio e dedicação ao longo destes anos de estudante, em especial o de Erasmus.

À professora Rita Payan, obrigada pela simpatia, profissionalismo e apoio na redação deste relatório.

Os meus agradecimentos aos orientadores externos. Dr. Artur Font, nunca me esquecerei da simpatia e ensinamento. Dr<sup>a</sup>. Inês Ribeiro, obrigada pela forma acolhedora com que me recebeu no HVAZP e também por todos os conselhos e conhecimento.

A toda a equipa fantástica do Hospital Ars e do HVAZP, obrigada pelo carinho e por me ensinarem a crescer a nível profissional.

Às amigas que fiz no estrangeiro, em especial, Naiara, Andrea e Paula por tornarem o Erasmus um ponto importante na minha vida académica. *Merc!* Mercè e Sara, por serem colegas e amigas maravilhosas e por me mostrarem uma cidade incrível. Agradeço a todos por me ensinarem sobre novas culturas e a importância de sair da zona de conforto.

## Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. A primeira parte é relativa à casuística acompanhada ao longo do estágio e a segunda abrange uma revisão bibliográfica sobre o feocromocitoma canino, com apresentação de um caso clínico.

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro com origem nas células cromafins da medula adrenal. Os sinais clínicos são normalmente vagos e similares aos de doenças mais comuns, estando relacionados com a libertação excessiva de catecolaminas e/ou efeito massa associada ao tumor. Para além disso, observa-se com frequência que os pacientes apresentam afeções concomitantes, dificultando o diagnóstico da doença. Por isso, na maior parte das situações, estes tumores são detetados no exame *post mortem*. O meio preferencial de diagnóstico envolve a mensuração das normetanefrinas na urina ou no plasma. A abordagem terapêutica de eleição é a cirurgia. Contudo, está associado a mortalidade elevada, pelo que se institui frequentemente o tratamento médico em pacientes de risco.

**Palavras-chave:** Clínica, Cirurgia, Patologia, Cão, Gato

## Clinical pathology and surgery in Small Animal Medicine

### Abstract

The present report follows the curricular externship of the master's degree in Veterinary Medicine. Its first part assembles the medical cases followed through the traineeship and the second part discusses the canine pheochromocytoma, addressing a bibliographic review as well as a report of a case report.

Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor arising from the chromaffin cells of the adrenal medulla. Clinical signs are related to excessive release of catecholamines and/or invasion of the tumor, being often vague and similar to more common diseases. Additionally, there is a high frequency of patients with concomitant pathologies, which makes the diagnosis difficult. Therefore, most tumors are found on *post mortem* examination. The gold standard diagnosis involves the measurement of normetanephrines in urine or plasma. The treatment of choice is surgical, however related with high mortality. Subsequently, medical treatment should be established in patients at risk.

**Keywords:** Clinics, Surgery, Pathology, Dog, Cat

## ÍNDICE

ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	vi
ÍNDICE DE TABELAS .....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
Introdução.....	1
I- Relatório de casuística.....	1
1. Descrição hospitalar e atividades desenvolvidas.....	1
1.1-Hospital <i>Ars veterinaria</i> .....	1
1.2- Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa (HVAZP) .....	2
2. Descrição da casuísta .....	2
2.1- Áreas clínicas e espécie animal.....	3
2.1.1-Medicina preventiva .....	5
2.1.2- Clínica Médica.....	8
2.1.2.1- Cardiologia .....	9
2.1.2.2- Dermatologia e Alergologia.....	11
2.1.2.3- Doenças infecciosas e parasitárias .....	13
2.1.2.4- Endocrinologia .....	15
2.1.2.5- Gastroenterologia e glândulas anexas .....	18
2.1.2.6- Hematologia e Imunologia .....	20
2.1.2.7- Nefrologia e Urologia .....	21
2.1.2.8-Neurologia .....	22
2.1.2.9- Odontostomatologia .....	24
2.1.2.10- Oftalmologia .....	25
2.1.2.11- Oncologia .....	26
2.1.2.12- Ortopedia.....	28
2.1.2.13- Pneumologia .....	30
2.1.2.14- Medicina da Reprodução .....	31
2.1.2.15- Toxicologia .....	32
2.1.2.16- Traumatologia e Emergência .....	33
2.1.3- Clínica Cirúrgica.....	34
2.1.3.1- Cirurgia de tecidos moles.....	35
2.1.3.2-Cirurgia Odontológica e Oftálmica .....	36
2.1.3.3- Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia .....	36
2.1.3.4- Endocirurgia .....	37
2.1.3.5- Outros procedimentos cirúrgicos .....	38
2.1.4-Outros procedimentos clínicos.....	38

2.1.4.1-Exames complementares de diagnóstico Imagiológico .....	38
2.1.4.2- Outros meios complementares de diagnóstico .....	39
II- Monografia: Feocromocitoma adrenal canino.....	40
1-Anatomofisiologia das Glândulas adrenais.....	40
1.1-Anatomia topográfica .....	40
1.2-Histologia.....	40
1.3-Vascularização e inervação .....	41
1.4-Medula adrenal.....	42
1.4.1- Catecolaminas.....	43
1.4.1.1-Síntese de catecolaminas .....	43
1.4.1.2-Secreção de catecolaminas .....	44
1.4.1.3-Metabolismo das catecolaminas .....	44
1.4.1.4-Mecanismo de ação das catecolaminas .....	46
2-Feocromocitoma .....	49
2.1-Epidemiologia.....	51
2.2- Fisiopatologia .....	52
2.3- Sintomatologia.....	53
2.3.1- Hipertensão sistêmica .....	55
2.3.2- Alterações Cardíacas .....	56
2.3.3- Alterações Oculares .....	57
2.3.4- Alterações Neuromusculares .....	57
2.3.5- Alterações respiratórias .....	58
2.3.6- Alterações renais .....	58
2.3.7- Alterações do Trato gastrointestinal .....	59
2.3.8-Tromboembolismo arterial .....	59
2.3.9- Invasão local/ Efeito massa .....	60
2.3.10- Ruptura do tumor .....	61
2.3.11- Perda de peso, fraqueza e letargia .....	61
2.4- Doenças metabólicas concomitantes .....	61
2.5- Abordagem Diagnóstica.....	62
2.5.1- Exame físico e Medição da pressão sanguínea .....	63
2.5.2- Patologia Clínica .....	64
2.5.2.1-Hemograma .....	64
2.5.2.2-Perfil Bioquímico .....	64
2.5.3-Eletrocardiograma.....	65
2.5.4- Diagnóstico por imagem .....	66
2.5.4.1- Radiografia torácica .....	66
2.5.4.2- Radiografia abdominal .....	66

2.5.4.3-Ecografia .....	67
<b>2.5.4.3.1- Aspiração por agulha fina .....</b>	<b>68</b>
2.5.4.4- Tomografia Axial Computorizada e Ressonância Magnética .....	69
2.5.4.5- Imagem funcional .....	70
2.5.5-Testes funcionais .....	71
2.5.5.1-Medição de catecolaminas e metabolitos na urina .....	72
2.5.5.2-Medição de catecolaminas e metabolitos no plasma .....	73
2.5.5.3-Outros testes .....	74
2.6- Diagnósticos diferenciais .....	74
2.7- Tratamento .....	75
2.7.1- Tratamento médico .....	76
2.7.1.1-Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos .....	76
2.7.1.2- Metirosina .....	77
2.7.1.3- Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos .....	77
2.7.1.4- Bloqueadores dos canais de cálcio .....	77
2.7.1.5- Outras terapias .....	78
2.7.2- Tratamento cirúrgico .....	78
2.7.2.1- Pré-cirurgia .....	78
2.7.2.2-Anestesia .....	79
2.7.2.3- Cirurgia .....	79
2.8- Histopatologia e Imunohistoquímica .....	80
2.9- Prognóstico .....	81
2.10-Medicina humana comparativa .....	82
3- Relato de caso clínico .....	83
4-Discussão do caso clínico .....	90
5- Conclusão .....	93
6-Bibliografia .....	94

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-</b> Distribuição da casuística expressa por espécie e em relação ao hospital onde decorreu o estágio [n=806; fr(%)- frequência relativa; Fi-frequência absoluta] .....	3
<b>Gráfico 2-</b> Distribuição dos casos acompanhados no hospital ARS <i>veterinária</i> , por área clínica e espécie [n=806; fr(%)- frequência relativa; Fi-frequência absoluta] .....	4
<b>Gráfico 3-</b> Distribuição dos casos acompanhados no hospital HVAZP veterinária, por área clínica e espécie [n=806; fr(%)- frequência relativa; Fi-frequência absoluta] .....	4
<b>Gráfico 4-</b> Valores de PAS obtidos durante o período de internamento.....	86

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Distribuição da casuística de Medicina preventiva nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	5
<b>Tabela 2-</b> Distribuição da casuística na área de Clínica médica nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	8
<b>Tabela 3-</b> Distribuição da casuística de Cardiologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	9
<b>Tabela 4-</b> Distribuição da casuística de Dermatologia e Alergologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	12
<b>Tabela 5-</b> Distribuição da casuística de Doenças infecciosas e parasitárias nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	13
<b>Tabela 6-</b> Distribuição da casuística de Endocrinologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	16
<b>Tabela 7-</b> Distribuição da casuística de Gastroenterologia e glândulas anexas nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	19
<b>Tabela 8-</b> Distribuição da casuística de Hematologia e Imunologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	21
<b>Tabela 9-</b> Distribuição da casuística de Nefrologia e Urologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	21
<b>Tabela 10-</b> Distribuição da casuística de Neurologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	23
<b>Tabela 11-</b> Distribuição da casuística de Odontoestomatologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	24
<b>Tabela 12-</b> Distribuição da casuística de Oftalmologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	25
<b>Tabela 13-</b> Distribuição da casuística de Oncologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	27

<b>Tabela 14-</b> Distribuição da casuística de Ortopedia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	29
<b>Tabela 15-</b> Distribuição da casuística de Pneumologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	30
<b>Tabela 16-</b> Distribuição da casuística de Medicina da Reprodução nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	32
<b>Tabela 17-</b> Distribuição da casuística de Toxicologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	33
<b>Tabela 18-</b> Distribuição da casuística de Traumatologia e Emergência nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	34
<b>Tabela 19-</b> Distribuição da casuística de Clínica cirúrgica nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	34
<b>Tabela 20-</b> Distribuição da casuística de Cirurgia de tecidos moles nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	35
<b>Tabela 21-</b> Distribuição da casuística de Cirurgia Odontológica e Oftálmica nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	36
<b>Tabela 22-</b> Distribuição da casuística de Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	36
<b>Tabela 23-</b> Distribuição da casuística de Cirurgia de tecidos moles nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	37
<b>Tabela 24-</b> Distribuição da casuística de Outros procedimentos cirúrgicos nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	38
<b>Tabela 25-</b> Distribuição da casuística de Exames complementares de diagnóstico Imagiológico nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	39
<b>Tabela 26-</b> Distribuição da casuística de outros exames complementares de diagnóstico nos dois hospitais, expressa por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]	39
<b>Tabela 27-</b> Órgão-alvo, Tipos de recetor e efeitos das catecolaminas (Adaptado de Galac, 2017)	47
<b>Tabela 28-</b> Tipos de recetores e potência agonista associada (Adaptado de Fitzgerald 2018 e White & Porterfield, 2013)	47
<b>Tabela 29-</b> Sinais clínicos relacionados com o excesso de catecolaminas em cães com feocromocitoma (Adaptado de Galac, 2017 e Reusch, 2015)	54
<b>Tabela 30-</b> Frequência de sinais clínicos em dois estudos com 61 e 50 pacientes caninos com feocromocitoma <sup>133,134</sup> ( adaptado de Galac et al, 2017)	55
<b>Tabela 31-</b> Resultados do Hemograma do dia 09/01/2020	84
<b>Tabela 32-</b> Resultados do painel bioquímico e ionograma do dia 09/01/2020	85
<b>Tabela 33-</b> Diagnósticos diferenciais de massas adrenais detetadas a nível ecográfico (adaptado de Melian 2015)	87

<b>Tabela 34-</b> Resultados do hemograma de dia 19/03/2020 .....	89
<b>Tabela 35-</b> Resultados do painel bioquímico e ionograma do dia 19/03/2020 .....	89

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mastocitoma cutâneo com apresentação multinodular na extremidade anterior esquerda, num cão de raça Shar-pei (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Ars veterinaria) .....	26
<b>Figura 2-</b> Pericardiectomia por Toracosopia num cão (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Ars veterinaria) .....	37
<b>Figura 3-</b> Zonas da glândula adrenal com respetivas funções hormonais (Adaptado de Marieb & Cummings, 2004).....	41
<b>Figura 4-</b> Biossíntese de catecolaminas. DOPA:l-dihidroxitifenilalanine; PNMT: feniletanolamina-N-metiltransferase (Adaptado de Fitzgerald, 2018) .....	43
<b>Figura 5-</b> Diferentes localizações do metabolismo das catecolaminas e respetivas contribuições percentuais para os níveis de concentração plasmática. (Adaptado de Fitzgerald, 2018) .....	46
<b>Figura 6-</b> Radiografia lateral demonstrando uma hemorragia retroperitoneal secundária à rotura de um tumor adrenal. Na imagem é possível observar-se um deslocamento dos intestinos ventralmente (Whittemore et al, 2001).....	67
<b>Figura 7-</b> A- Aspeto citológico de um tumor adrenocortical canino; B- Aspeto citológico de um feocromocitoma canino (Bertazzolo et al, 2014).....	69
<b>Figura 8-</b> Feocromocitoma canino. Coloração de rotina com hematoxilina e eosina (H&E). As setas demonstram a passagem do tumor através da cápsula, invadindo o tecido adiposo. Êmbolo neoplásico (*) e massa (**) (Zini et al, 2019) .....	81
<b>Figura 9</b> -Feocromocitoma canino. Imunohistoquímica para a CrA. As células neoplásicas apresentam-se coradas positivamente (Lee et al, 2020).....	81
<b>Figura 10-</b> Óscar .....	83
<b>Figura 11-</b> Imagens ecográficas A- glândula adrenal direita (delimitada pelos cursores) revelando uma massa. B- trombo (delimitado pelos cursores) na veia cava caudal (Gentilmente cedidas pelo HVAZP) .....	86

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1-</b> Efeito das catecolaminas na pressão sanguínea. ( + - Estimulação simpática; FC- Frequência cardíaca; A II- Angiotensina II) (Adaptado de Landsberg, 2018) .....	49
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ACTH-** *Adrenocorticotropic hormone* (Hormona adrenocorticotrópica)
- ACh-** *Acetylcholine* (Acetilcolina)
- ACVIM-** *American College Veterinary Internal Medicine*
- ADH-** *Antidiuretic hormone* (Hormona antidiurética)
- ADN-** Ácido desoxirribonucleico
- ALP/FAS-** *Alkaline Phosphatase* (Fosfatase Alcalina)
- AST-** *Aspartate Aminotransferase* (Aspartato aminotransferase)
- AZP-** Associação Zoófila Portuguesa
- BID-** *Bis in die* (Duas vezes por dia)
- BUN-** *Blood Urea Nitrogen* (Ureia)
- C.H.C.M.** – Concentração de hemoglobina corpuscular média
- CAAF-** Citologia aspirativa por agulha fina
- CAV-** *Canine adenovirus* (Adenovírus canino)
- CDV-** *Canine distemper virus* (Vírus da esgana)
- CIV-** *Canine influenza virus* (Vírus da influenza canina)
- CMH-** Cardiomiopatia hipertrófica
- COMT-** *Catecholamine-O-methyltransferase* (Catecol-O-metiltransferase)
- CPiV-** *Canine parainfluenza virus* (Vírus da parainfluenza canina)
- CPV** – *Canine parvovirus* (Parvovírus canino)
- CrA-** Cromogranina A
- CRH-** *Corticotropin-releasing hormone* (Hormona libertadora de corticotropina)
- DA-** Displasia da anca
- DAPP-** Dermatite alérgica à picada da pulga
- DDMM-** Doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral
- DHPG-** *3,4-dihydroxyphenylglycol* (3,4-diidroxifenilglicol)
- DM-** *Diabetes mellitus*
- DOPA-** *Dihydroxyphenylalanine* (Dihidroxifenilalanina)
- DRC-** Doença renal crónica
- ECG-** Eletrocardiograma
- FC-** Frequência cardíaca
- FCV-** *Feline calicivirus* (Calicivírus felino)
- FeLV-** *Feline leukaemia virus* (Vírus da leucose felina)

**Fi**- Frequência absoluta

**FIV**- *Feline immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência felina)

**FIC**- *Feline idiopathic cystitis* (Cistite idiopática felina)

**Fip**- Frequência absoluta por espécie

**FLUTD**- *Feline low urinary tract disease* (Doença do trato urinário inferior felino)

**FHV**- *Feline herpesvirus* (herpesvirus felino)

**FPV**- *Feline panleukopenia virus* (vírus da panleucopénia felina)

**fr(%)**- frequência relativa

**GAD**- Glândula adrenal direita

**GAE**- Glândula adrenal esquerda

**GAG**- Glicosaminoglicanos

**H&E**- Hematoxilina-eosina

**H.C.M**- Hemoglobina corpuscular média

**HAC**- Hiperadrenocorticismo

**HAC-AD**- Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

**HAC-HD**- Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

**HVAZP**- Hospital Veterinário Associação Zoófila Portuguesa

**IBD**- *Inflammatory bowel disease* (Doença inflamatória intestinal)

**IECA**- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

**IL**- Interleucina

**IRA**- Insuficiência renal aguda

**IV**- Intravenoso

**MAO**- *Monoamine oxidase* (Monoamina oxidase)

**MEN**- *Multiple endocrine neoplasia* (Neoplasia endócrina múltipla)

**MIBG**- *Metaiodobenzilguanidina*

**mmHG**- Milímetros de mercúrio

**MN**- Metanefrinas

**NMN**- Normetanefrinas

**NSE**- *Neuron-specific enolase* (Enolase neurónio-específica)

**OVH**- Ovariectomia

**PA**- Pressão arterial

**PAD**- Pressão arterial diastólica

**PAS**- Pressão arterial sistólica

**PASS-** *Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score*

**PCR** – *Polymerase chain reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

**PET-** *Positron emission tomography* (Tomografia por emissão de positrões)

**pH-** Potencial de Hidrogénio

**PNMT-** *Phenylethanolamine Nmethyl transferase* (Feniletanolamina-N-metiltransferase)

**PU/PD-** Poliúria/Polidipsia

**RM-** Ressonância magnética

**SC-** Subcutâneo

**SID-** *Semel in die* (Uma vez por dia)

**SPECT-** *Single photon emission computed tomography* (Tomografia computadorizada por emissão de fóton único)

**SYP-** Sinaptofisina

**T3-** Triiodotironina

**T4-** Tiroxina

**TAC-** Tomografia axial computadorizada

**TPLO-** *Tibial plateau leveling osteotomy* (Osteotomia de nivelamento da meseta tibial)

**TSA-** Teste de sensibilidade aos antibióticos

**TSH-** *Thyroid-stimulating hormone* (Hormona estimulante da tiróide)

**V.C.M-** Volume corpuscular médio

**VGG-** *Vaccination Guidelines Group* (Grupo para as guidelines de vacinação)

**VMA-** *Vanillylmandelic acid* (Ácido vanilmandélico)

**VSD-** *Feline calicivirus associated virulent systemic disease* (Doença virulenta sistêmica)

**WSAVA-** *World Small Animal Veterinary Association* (Associação mundial de veterinária de pequenos animais)

## Introdução

O estágio curricular tem como objetivo introduzir a prática clínica no culminar de 10 semestres de aprendizagem e permite ao aluno um contacto mais direto e acompanhado do dia a dia do médico veterinário. Favorece ainda o desenvolvimento de um raciocínio mais lógico e mais imediato, contribuindo para um aumento da autoconfiança na realização de procedimentos clínicos, possibilitando uma melhor desenvoltura no futuro profissional.

Sendo assim, o presente relatório tem a finalidade de evidenciar o trabalho desenvolvido durante o período de 2 de setembro a 31 de dezembro de 2019 no Hospital *Ars veterinaria* (Barcelona, Espanha) e de 13 de janeiro a 13 de março de 2020 no Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa (Lisboa, Portugal). Será dividido em duas partes: a primeira centrar-se-á num relatório de casuística com os procedimentos clínicos realizados e também às estatísticas de cada área clínica incluindo ainda dentro desta, uma curta abordagem de uma afeção de interesse da autora. A segunda, tem como base uma monografia baseada no feocromocitoma na espécie canina, em que primeiramente se fará uma revisão bibliográfica e posteriormente um relato de caso sobre o mesmo, com discussão adjacente.

## I- Relatório de casuística

### 1. Descrição hospitalar e atividades desenvolvidas

#### 1.1-Hospital *Ars veterinaria*

O Hospital *Ars veterinaria*, que presentemente possui novas instalações, localiza-se em Barcelona e é um hospital de referência direcionado a pacientes caninos e felinos, tendo o certificado *cat friendly clinic* de ouro atribuído pela Sociedade Internacional de Medicina Felina. A equipa conta com mais de 70 profissionais que se distinguem em diversas áreas: neurologia, medicina geral, medicina interna, traumatologia e ortopedia, cardiologia, anestesiologia, oftalmologia, oncologia, odontologia e cirurgia de tecidos moles. A nível das instalações, engloba o espaço da receção com área distinta para cães e gatos, bem como sete consultórios destinados às diferentes especialidades e dois expressamente destinados a gatos, o internamento divide-se em 3 áreas sendo estas dedicadas a hospitalização felina, canina e infecciosas bem como um laboratório. O hospital está equipado com ressonância magnética (RM), tomografia axial computadorizada (TAC), radiografia digital (incluindo a intraoral), ecocardiografia e ecografia. Para além disto, existe um piso com três salas de cirurgia, sala de endoscopia e ainda, uma sala equipada para receber pacientes que são submetidos a tratamento com iodo radioativo e quimioterapia.

O estágio é agrupado em 3 rotações sendo as mesmas na área das consultas, internamento (UCI) e cirurgia. Durante os quatro meses de estágio, foi possível aprofundar os conhecimentos teóricos em algumas áreas, tanto durante o horário atribuído, como nas palestras adicionais que decorriam nas horas livres e abordavam diferentes temas. Pelo facto

de ser um hospital de referência, observaram-se casos complexos, que para além de constituírem um interesse acrescido, eram rigorosa e detalhadamente estudados e explicados.

### **1.2- Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa (HVAZP)**

O HVAZP é um hospital veterinário de uma instituição humanitária dedicada aos animais, a Associação Zoófila Portuguesa (AZP), tendo esta como objetivo apoiar cães e gatos em risco ou em situação de abandono bem como ajudar tutores com baixos rendimentos, sendo isto possível através da fidelização de sócios que concretizam o pagamento de uma quota anual. Para além disto, o hospital estabeleceu protocolos com parceiros que permitem os mais variados descontos aos sócios e possui também parcerias com associações de proteção de animais com o objetivo da promoção da esterilização desses mesmos animais. O corpo clínico do hospital tem ao dispor mais de 30 profissionais distribuídos por áreas diferentes que compreendem: medicina preventiva, medicina geral, medicina interna, ortopedia, dermatologia, cardiologia, oftalmologia e cirurgia. O HVAZP tem dois pisos, o primeiro com sala de receção, laboratório, quatro consultórios e espaço de imagem equipado com sala de ecografia e outra de radiografia. Adicionalmente, o hospital tem um piso que abrange um espaço de cirurgia onde podem ser efetuadas duas cirurgias concomitantemente e ainda um anexo de esterilização de materiais e uma sala de pré cirurgia. Ainda incluído neste piso, existe um espaço dedicado ao internamento que por sua vez é dividido em diferentes zonas: infectocontagiosos, cães e gatos, sendo que este último é constituído por um local apenas para gatos vacinados (e que não contactem com o exterior) e outra para gatos em quarentena, com acesso ao exterior e não vacinados (como o caso dos gatos vindos de colónias). Este piso dispõe ainda de uma sala com animais para adoção.

O Hospital da AZP, dado a política interna que possui de promover auxílio ao animal, independentemente de este ter ou não tutor e os custos daí derivados serem secundários, tem uma elevada casuística com especial enfoque nas doenças infetocontagiosas.

O estágio foi efetuado em regime de rotação no qual se cumpria o acompanhamento semanal com cada médico veterinário sendo este, normalmente, dirigido a uma determinada área clínica.

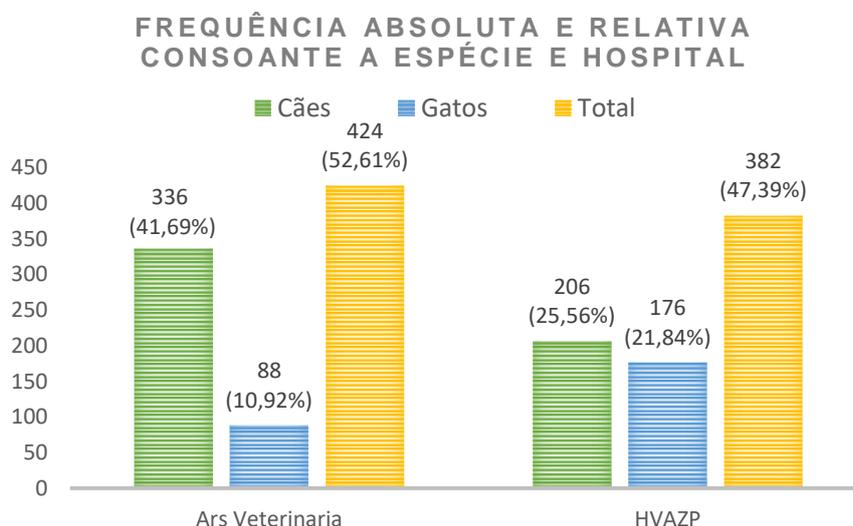
### **2. Descrição da casuísta**

Este capítulo irá relatar a casuística, realizando em primeiro lugar uma comparação entre o Hospital *Ars veterinária* e o HVAZP. Seguidamente o relatório é dividido em quatro grandes áreas, nas quais se inserem todos os casos acompanhados em cada hospital e são estas; medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e ainda outros procedimentos efetuados. Cada uma das áreas será distribuída por tabelas onde se encontram representadas as diferentes afeções ou procedimento efetuado com Frequência absoluta de

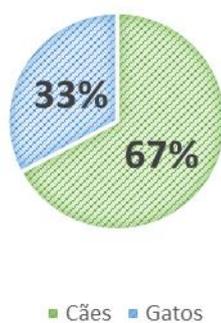
cada espécie (Fip), frequência absoluta (Fi), e frequência relativa [fr(%)] bem como o número total de casos (n). O número de paciente é inferior ao número de casos representados, dado que muitos destes apresentavam mais que uma afeção, estando algumas delas distribuídas por diferentes áreas clínicas.

## 2.1- Áreas clínicas e espécie animal

Durante o período de estágio observou-se um total de 806 casos, dos quais 424 (52,61%) tiveram lugar no Hospital Ars *veterinaria* e 382 (47,39%) no HVAZP. Pelo gráfico 1 conclui-se ainda que os cães tiveram maior prevalência, com uma frequência relativa de 67% observando-se que desta percentagem 41,69% correspondeu a casos assistidos no Hospital Ars *veterinaria* e 25,56% no HVAZP. Os gatos tiveram uma representatividade de 33% verificando-se que o HVAZP abrangeu uma maior casuística desta espécie (21,84%) comparativamente ao Hospital Ars *veterinaria* (10,92%).

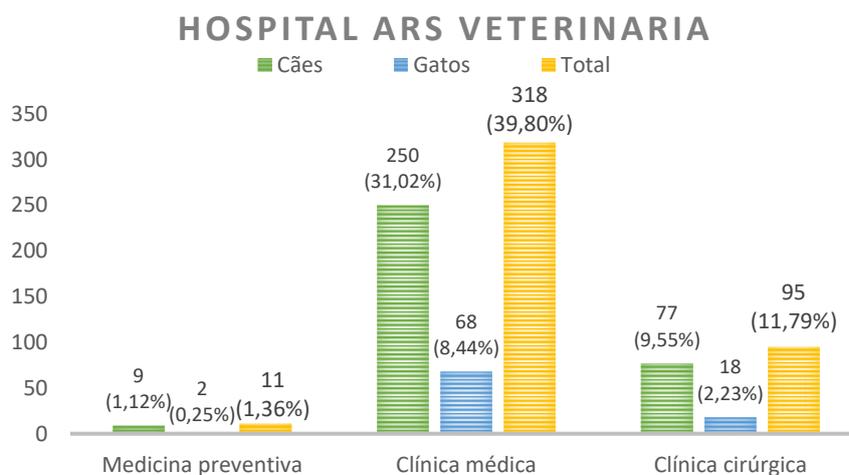


**DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES POR ESPÉCIE**

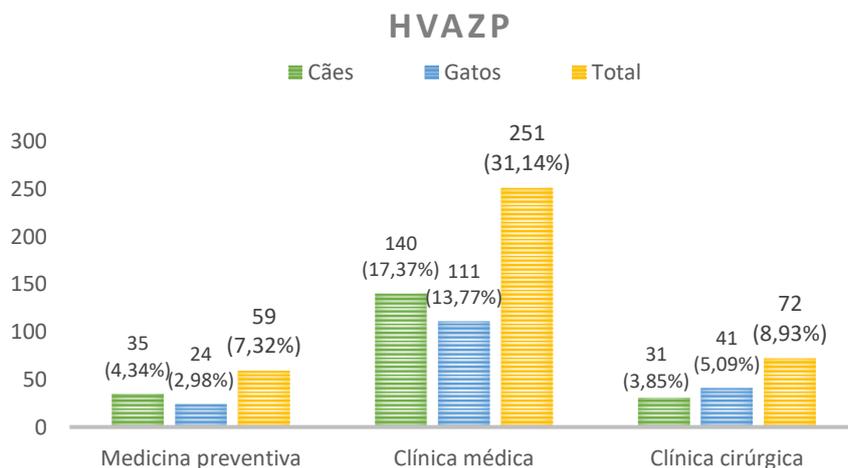


**Gráfico 1-** Distribuição da casuística expressa por espécie e em relação ao hospital onde decorreu o estágio [n=806; fr(%)- frequência relativa; Fi-frequência absoluta]

Os gráficos 2 e 3 demonstram a distribuição dos 806 casos por área médica e respetiva instituição. Verifica-se que em ambos os hospitais, a clínica médica teve maior número de casos. O Hospital Ars *veterinaria* apresentou uma maior casuística nesta vertente com uma frequência de 39,80%, contrariamente ao HVAZP com 31,14%. A clínica cirúrgica foi a segunda área mais prevalente nos dois hospitais, observando-se um mesmo padrão de destaque para o Hospital Ars *veterinaria*, seguindo-se a medicina preventiva onde, ao contrário dos outros domínios, o HAZP apresentou mais casos (7,32%) em comparação com o outro hospital (1,36%).



**Gráfico 2-** Distribuição dos casos acompanhados no hospital ARS veterinária, por área clínica e espécie [n=806; fr(%)- frequência relativa; Fi-frequência absoluta]



**Gráfico 3-** Distribuição dos casos acompanhados no HVAZP, por área clínica e espécie [n=806; fr(%)- frequência relativa; Fi-frequência absoluta]

### 2.1.1-Medicina preventiva

A medicina preventiva tem como objetivo prevenir potenciais doenças, promover o bem-estar animal e também relativizar o custo dos atos de prevenção, que serão menores comparativamente às possíveis doenças a eles associadas. Acresce ainda o seu papel importante no que respeita à saúde pública, uma vez que reduz ou previne a transmissão de zoonoses. Um exemplo relevante neste último aspeto é a vacina da raiva, que permitiu a erradicação da doença na população humana nos países desenvolvidos, através da vacinação dos animais domésticos, bem como dos selvagens. As vacinas estão ainda associadas a uma diminuição do uso de antibióticos, fator importante nos dias de hoje dada a reconhecida resistência aos antibióticos derivada do seu uso em grande escala, tanto na medicina veterinária como na humana<sup>1</sup>.

Assim sendo, numa consulta de medicina preventiva, o médico veterinário faz uma avaliação primária do estado do paciente com base nos dados recolhidos. Nestes últimos incluem-se a idade do animal, porte, área geográfica, raça, condição corporal e outras observações relevantes. Posteriormente, elaboram-se diferentes planos, entre eles, vacinal, de desparasitação, nutricional, profilaxia dentária e também de identificação e registo do animal, consoante as necessidades impostas por cada país. Este último tópico, compreende por exemplo, o microchip e a emissão do passaporte europeu.

Pela análise da tabela 1, conclui-se que num total de 70 casos, a espécie canina destacou-se com 44 ocorrências. A atividade mais frequente nesta área foi a desparasitação (44,29%), que abrange a interna e externa, seguida do ato vacinal (25,71%).

**Tabela 1-Distribuição da casuística de Medicina preventiva nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]**

Medicina Preventiva	Fip		Fi	fr(%)
	Cães	Gatos		
<b>Desparasitação</b>	18	13	31	44,29
<b>Vacinação</b>	12	6	18	25,71
<b>Identificação eletrónica</b>	10	7	17	24,29
<b>Emissão de passaporte</b>	4	0	4	5,71
<b>Total</b>	44	26	70	100

As vacinas em natureza, podem ser classificadas como infecciosas ou vivas e não-infecciosas ou mortas. As primeiras, são as mais utilizadas na prática clínica e contêm microrganismos atenuados, tendo por isso baixa virulência. Desta maneira, induzem uma infeção de baixo nível, resultando numa resposta imunitária do animal sem que este apresente sinais clínicos. As vacinas mortas, podem conter o agente inativado, um antígeno

natural ou sintético respetivo a esse agente, ou ainda porções de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codificam o antigénio. Estas últimas vacinas necessitam de adição de coadjuvantes e de múltiplas administrações (reforços) para que seja assegurada a proteção.

A *World Small Animal Veterinary Association (WASAVA)* distingue ainda as vacinas como essenciais e não essenciais, sendo as primeiras aquelas que devem ser administradas a todos os animais independentemente da sua área geográfica, uma vez que induzem imunidade contra agentes globais. Em contrapartida, as vacinas não essenciais são recomendadas a pacientes que devido à sua localização geográfica ou estilo de vida devem ter imunidade contra determinados agentes patogénicos. No caso dos cães, as vacinas classificadas como essenciais são as que conferem proteção contra o adenovírus canino tipo 1 e tipo 2 (CAV *canine adenovirus types 1 and 2*), esgana (CDV, *canine distemper virus*) e variantes do parvovírus canino tipo 2 (CPV-2, *canine parvovirus type 2*)<sup>2</sup>. Fazem parte das vacinas não essenciais em cães, a vacina contra os agentes da laringotraqueíte infecciosa canina (CPiV: *canine parainfluenza virus; Bordetella bronchiseptica*), borreliose (*Borrelia burgdorferi*), leptospirose (serovariedades *Ictohaemorrhagiae, Canicola, Pomona, Grippotyphosa e Australis de Leptospira interrogans*) e gripe canina (CIV: *canine influenza virus; H3N8*). A vacina da raiva apenas é considerada essencial em zonas em que o agente é endémico, caso em que, deve ser administrada mesmo se não houver imposição legal para tal<sup>2</sup>.

A vacinação contra a raiva em cães é a única vacina com carácter obrigatório em Portugal e deve ser executada em animais com mais de três meses e com prévia identificação eletrónica<sup>3</sup>, segundo o Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da Raiva Animal e Outras Zoonoses<sup>4,5</sup>, ao contrário do que sucedia na região da Catalunha, local onde se localizava o Hospital *Ars veterinaria*, em que a vacina da raiva não é legalmente exigida e deste modo, apenas era administrada em cães que se deslocavam para fora do território espanhol. As leis que vigoram em Portugal quanto à vacinação antirrábica têm assim como objetivo, manter o estatuto de indomne do país e antecipar um rápido controlo da doença no caso do seu ressurgimento<sup>4</sup>.

Nos gatos as vacinas consideradas essenciais são as que protegem contra o parvovírus felino (FPV: *feline panleukopenia virus*), calicivírus felino (FCV: *feline calicivirus*) e tipo 1 de herpesvírus felino (FHV-1: *feline herpesvirus type 1*), já as não essenciais são as vacinas que imunizam contra (FeLV: *feline leukaemia virus*), o vírus da imunodeficiência felina (FIV: *feline immunodeficiency virus*) e a clamidiose (*Chlamydomphila felis*).

Quanto ao calendário de vacinação, este tem em conta o facto de que nas primeiras semanas de vida, os animais estão sob a proteção de anticorpos maternos e portanto, imunizados contra a maior parte dos agentes patológicos. Entre as oito e as doze semanas de idade, há um decréscimo destes anticorpos, deixando as crias mais vulneráveis. Desta maneira, com o intuito de fornecer uma imunização ativa, as crias entre as sete e oito

semanas de idade devem ser vacinadas pela primeira vez, pois nesta fase também não existe interferência do título de anticorpos maternos com os antígenos vacinais<sup>2</sup>.

O Grupo de Diretrizes de Vacinação (VGG)<sup>2</sup> aconselha que numa vacina essencial que requer múltiplas doses, o último reforço seja administrado às 16 semanas ou mais de idade, seguindo-se uma administração aos seis ou doze meses de idade.

Ambos os hospitais onde foi realizado o estágio, seguem um protocolo vacinal para cães, em que a primeira vacinação ocorre entre as seis e as oito semanas de idade, incluindo a proteção contra a parvovirose canina e esgana. São posteriormente efetuadas mais duas imunizações, espaçadas entre três a quatro semanas, contra a parvovirose canina, esgana, parainfluenza, hepatite infecciosa canina tipo 1 e 2 e leptospirose (serovarietades *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *grippotyphosa* e *australis*). O último reforço desta última combinação, segue a recomendação de administração às 16 semanas de idade ou mais tarde. No HVAZP, o reforço da vacina tetravalente associado com a vacina contra a leptospirose é feito anualmente.

Como o distrito de Lisboa e a Catalunha são áreas de grande prevalência da Leishmaniose (*Leishmania infantum*)<sup>6</sup>, a vacina de prevenção da leishmaniose é administrada depois de realizado o teste sorológico. Assim a primeira toma realiza-se aos seis meses de idade, com intervalos de 3 semanas entre as três administrações iniciais, sendo que o animal é depois vacinado anualmente (no caso da vacina CaniLeish)<sup>2</sup>.

O protocolo vacinal para gatos, consiste numa primeira administração às oito semanas de uma vacina multivalente contra a panleucopénia felina, herpesvírus felino tipo 1, *Chlamydia felis* e o calicivírus. Segue-se nova administração depois de um período de três a quatro semanas e o reforço é feito anualmente. No caso de se tratar de um animal com acesso ao exterior, recomenda-se ainda a vacina contra a leucose felina, podendo ser administrada e reforçada com a mesma calendarização da vacina multivalente. Esta vacina não deve ser administrada sem antes se proceder a um teste serológico, para garantir que se encontra negativo relativamente ao vírus.

O sarcoma vacinal em gatos (ou FISS na sigla inglesa) é um tumor iatrogénico e raro. Embora se desconheça em detalhe a etiopatogenia, pode surgir na prática clínica e tem sido associado à administração das vacinas contra a raiva ou do vírus da leucemia felina (FeLV)<sup>7</sup>. Está também descrito em casos relacionados com a injeção de fármacos como os glucocorticoides de longa ação, anti-inflamatórios, penicilina, entre outros. A hipótese mais amplamente aceite para a ocorrência deste tumor, sugere a relação com uma inflamação crónica que ocorre *in situ*, posteriormente favorecendo o desenvolvimento de um processo tumoral maligno altamente invasivo, decorrente da transformação neoplásica dos fibroblastos<sup>78</sup>. Vacinas com adjuvantes, particularmente as que contêm produtos com alumínio, aumentam a reação inflamatória nos tecidos<sup>8</sup> e são por isso, consideradas um maior fator de risco, embora nenhuma vacina esteja isenta de risco<sup>9</sup>. Deste modo, as recomendações

para a prevenção do FISS, estão assentes nos três pontos seguintes; as vacinas devem ser administradas apenas quando necessárias e com a menor frequência possível<sup>2,9</sup>, os injetáveis devem ser aplicados em locais anatómicos nos quais um potencial procedimento cirúrgico de exérese tenha as mínimas complicações possíveis e resulte em remoção completa (tais como amputação de um membro ou excisão lateral de pele abdominal) e finalmente, devem ser sempre seguidas as recomendações gerais para administração de injeções, de maneira a reduzir inflamações locais, ou evitar uso de substâncias irritantes<sup>9</sup>.

## 2.1.2- Clínica Médica

A clínica médica inclui diferentes áreas que neste relatório foram organizadas como representado na tabela 2. Em cada vertente será ainda elaborada uma breve revisão bibliográfica na sua maioria sobre uma afeição com elevada incidência durante o estágio, excluindo a área de Hematologia e Imunologia pelo registo de poucos casos. A área de Oncologia destaca-se pela elevada casuística, contabilizando 18,98% dos casos assistidos. Observa-se que no caso dos cães, esta foi a espécie mais representada, sobressaindo em todas as áreas com exceção da Nefrologia e Urologia e Traumatologia e Emergência onde os gatos prevaleceram.

**Tabela 2-** Distribuição da casuística na área de Clínica médica nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Clínica médica	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Cardiologia	16	8	24	4,22
Dermatologia	30	6	36	6,33
Doenças infecciosas e Parasitárias	34	27	61	10,72
Endocrinologia	24	10	34	5,98
Gastroenterologia e Glândulas anexas	57	21	78	13,71
Hematologia	3	1	4	0,70
Nefrologia e Urologia	16	33	49	8,61
Neurologia	32	1	33	5,80
Odontoestomatologia	11	5	16	2,81
Oftalmologia	23	3	26	4,57
Oncologia	78	30	108	18,98
Ortopedia	36	10	46	8,08
Pneumologia	7	6	13	2,28
Medicina da Reprodução	13	7	20	3,51
Toxicologia	6	1	7	1,23
Traumatologia e Emergência	4	10	14	2,46
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>179</b>	<b>569</b>	<b>100</b>

### 2.1.2.1- Cardiologia

Na tabela 3 estão representados os casos assistidos na área de cardiologia. A doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral foi a afeção mais frequente em cães (29,17%) e a cardiomiopatia hipertrófica (20,83%), a mais comum em gatos. Serão por isso brevemente abordadas em maior detalhe neste tema. A Hérnia diafragmática peritoneu pericárdica foi observada num gato Persa, raça com potencial predisposição para esta doença<sup>10</sup>.

**Tabela 3-** Distribuição da casuística de Cardiologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Cardiologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Cardiomiopatia dilatada	4	0	4	16,67
Cardiomiopatia hipertrófica	0	5	5	20,83
Doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMM)	7	0	7	29,17
Efusão pericárdica	1	0	1	4,17
Endocardite bacteriana	1	0	1	4,17
Estenose valvular	1	0	1	4,17
Hérnia diafragmática peritoneu pericárdica	0	1	1	4,17
Insuficiência cardíaca congestiva	2	0	2	8,33
Tromboembolismo arterial	0	2	2	8,33
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

A doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMM), à qual é também atribuído o nome de endocardiose ou insuficiência valvular mitral, é a afeção cardiovascular adquirida mais comum em cães e a principal causa de falha cardíaca congestiva<sup>11</sup>. É caracterizada por uma degeneração progressiva da válvula, decorrente de alterações do colagénio e de outros componentes da matriz extracelular<sup>12</sup>. A prevalência da doença está correlacionada com a idade, raça e sexo. Raças de pequeno porte como *King Charles Cavalier* ou o *Dachshund* e os cães machos estão mais predispostos, desenvolvendo sinais clínicos a idades mais precoces<sup>11,13</sup>.

A DDMM está associada a um período pré-clínico extenso e por isso, muitos animais permanecem assintomáticos e podem sucumbir de outras causas. Está ainda descrito, que em 30% dos cães afetados a doença progride para falha cardíaca congestiva, sendo essa a principal causa de morte<sup>12</sup>.

Neste sentido, é importante que no decorrer do exame físico, o médico veterinário tenha especial atenção à auscultação cardíaca, uma vez que a intensidade de um murmúrio varia normalmente com a gravidade da lesão valvular e pode ser apenas audível um sopro na ausência de outra sintomatologia<sup>14</sup>. Os sinais clínicos em cães sintomáticos, estão normalmente associados à insuficiência cardíaca esquerda e incluem tosse, dispneia, letargia, intolerância ao exercício e aumento da frequência cardíaca. Em casos mais avançados, observa-se com frequência o envolvimento concomitante do lado direito cardíaco, com afeção da válvula tricúspide e sintomatologia associada (como ascite)<sup>12,14</sup>.

O *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) estabelece que a auscultação de um sopro sistólico esquerdo apical, embora sugestivo de doença degenerativa da válvula mitral, deve ser sempre confirmado com ecocardiografia já que providencia informação importante quanto à gravidade da doença. Além disto, a ACVIM recomenda a complementaridade com radiografias torácicas, que para além de fornecerem variáveis adicionais como o índice cardíaco vertebral<sup>15,16</sup> podem permitir identificar a origem da tosse em animais com esta sintomatologia, permitindo a sua classificação com sendo de origem primária (por exemplo doença traqueobrônquica ou neoplasia) ou cardíaca. A radiografia é também considerada na prática clínica, um bom meio de monitorização de pacientes com DDMM<sup>12</sup>. De igual forma, a medição da concentração sanguínea do péptido natriurético (NT-proANP e NT-proBNP) é um método vantajoso na avaliação da progressão da doença<sup>15</sup>.

Segundo os parâmetros da ACVIM, o estadiamento da afeção é crucial para averiguar o tratamento adequado. No caso dos pacientes assintomáticos e sem sinais de remodelação cardíaca, ainda não é conhecida uma terapia médica que retarde a progressão da DDMM. Em cães sintomáticos, o tratamento tem por base um diurético (furosemida ou torasemida), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e Pimobendan. Em estadios mais avançados, é recomendado o uso de espironolactona<sup>16</sup>.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é considerada como o tipo de fenótipo cardiomiopático mais comum em gatos, com prevalência semelhante entre fêmeas e machos. Considera-se que algumas raças como a *Maine Coon*, *Ragdoll*, *British Shorthair*, *Persa* e *Bosques da Noruega* têm predisposição genética para a doença<sup>17,18</sup>.

A designação de cardiomiopatia remete à doença primária do miocárdio que é frequentemente, de etiologia desconhecida. Desta maneira, para ser considerada primária, a CMH deve compreender um diagnóstico de exclusão, não estando por exemplo relacionada com alterações como o hipertiroidismo, hipertensão sistémica ou tumores<sup>18</sup>. A afeção é definida como uma hipertrofia ventricular concêntrica sem dilatação associada e com disfunção diastólica<sup>17</sup>.

A CMH está associada a um amplo espectro clínico. Nesta medida, as manifestações podem ser subclínicas e muitos animais não apresentam qualquer alteração à auscultação. É, contudo, frequente, a deteção de um sopro sistólico de alta intensidade, embora a

auscultação compreenda uma sensibilidade e especificidade baixa. O tromboembolismo arterial e insuficiência cardíaca congestiva, são complicações comuns da CMH sendo que na primeira, a paresia ou parálise podem estar presentes e na última, os animais podem apresentar-se com hipotermia, alterações respiratórias, taquipneia e sons de galope ou arritmia<sup>18,19</sup>.

A combinação de exame físico e ecocardiografia são essenciais para o diagnóstico da doença. Além disso, deve ser efetuada a medição da pressão arterial, bem como a realização de análises laboratoriais, com o intuito de excluir outras afeções<sup>19</sup>. A medição sanguínea de biomarcadores como a Troponina-I e NT-proBNP são também meios mais recentes de complementaridade de diagnóstico das cardiomiopatias, uma vez que a concentração plasmática destes marcadores cardíacos aumenta com a lesão do miocárdio<sup>20</sup>.

Depois de realizado um estadiamento, poderá proceder-se à terapia indicada. A ACVIM, recomenda o uso de Clopidogrel e outros fármacos como prevenção do tromboembolismo em gatos em situação de risco. Adicionalmente, podem ser incluídos IECA's, beta bloqueadores e recomenda-se alimentação baixa em sódio e suplementação com taurina. Quando se dá a evolução para falha cardíaca, a furosemida deve ser administrada, com o objetivo de controlo de edema pulmonar e efusões<sup>19</sup>.

#### **2.1.2.2- Dermatologia e Alergologia**

A especialidade de Dermatologia teve um total de 36 casos, correspondendo a grande maioria à espécie canina com 30 casos contabilizados (tabela 4). Assistiu-se a seis casos de pacientes felinos, sendo que em três deles, foi diagnosticado dermatofitose. Dois dos gatos, eram coabitantes, tendo a transmissão entre ambos sido altamente provável, dada a elevada taxa de contágio associada a esta doença. A dermatite atópica foi a afeção mais comum nos cães, com 22,22% do total de casos desta área.

A dermatite atópica é uma doença genética complexa e multifatorial que pode envolver hipersensibilidade aos alérgenos ambientais, alterações da barreira cutânea, entre outros<sup>21</sup>.

O diagnóstico definitivo é difícil, uma vez que os sinais clínicos não são patognomónicos. Os animais manifestam normalmente os primeiros sinais clínicos entre os seis meses e os três anos de idade e considera-se que os Labrador e *Golden retriever*, *West Highland terriers* brancos, *English springer spaniels* Dálmata e *Bulldog* francês são raças predispostas<sup>21,22</sup>.

**Tabela 4-** Distribuição da casuística de Dermatologia e Alergologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Dermatologia e Alergologia	Fip		Fi	fr(%)
	Cães	Gatos		
Otohematoma	3	0	3	8,33
Abcesso subcutâneo	1	0	1	2,78
DAPP	6	1	7	19,44
Dermatite acral por lambedura	1	0	1	2,78
Dermatite atópica	8	0	8	22,22
Dermatofitose	0	3	3	8,33
Dermatite por hipersensibilidade alimentar	2	0	2	5,56
Impactação das glândulas perianais	2	0	2	5,56
Otite externa	5	1	6	16,67
<i>Pemphigus foliaceus</i>	1	0	1	2,78
Piodermatite superficial (Impetigo)	1	0	1	2,78
Pododermatite plasmocitária	0	1	1	2,78
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

O prurido é o sinal clínico mais frequente sendo que as zonas comumente afetadas são a face, área côncava do pavilhão auricular, axilas, extremidades dos membros e áreas perianal, inguinal e ventral. Podem estar presentes alterações primárias que incluem eritema e pápulas. As alterações crônicas e secundárias abrangem infeções recorrentes da pele ou pavilhão auricular (normalmente por estafilococos ou malassezia), liquenificação, hiperpigmentação ou alopecia por auto-trauma. As manifestações tanto podem ser sazonais como não sazonais, dependendo dos alérgenos envolvidos<sup>23,24</sup>

A primeira etapa do diagnóstico, envolve a exclusão de ectoparasitas, alergias alimentares e outras condições com sintomatologia semelhante. Uma compreensão detalhada da história e apresentação clínica é importante. Neste sentido, um estudo elaborado por Favrot *et al*<sup>25</sup> considera um conjunto de critérios para a obtenção de um diagnóstico da atopia canina. Este estudo estabelece que, num paciente, o surgimento de cinco entre os oito critérios elaborados, permite o diagnóstico de atopia com uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 79%<sup>22</sup>.

Justifica-se a realização de outros meios de diagnóstico como os testes intradérmicos, identificação de IgE específicos para determinados antígenos ou biópsia, quando se pretende averiguar o alérgeno específico, no caso do animal apresentar uma fraca resposta

à medicação ou sinais clínicos severos. Assim, é efetuada uma terapêutica direcionada à causa<sup>22</sup>.

O tratamento de crises agudas envolve a pesquisa da causa e eliminação da mesma, banhos com produtos próprios e também administração de glucocorticoides e oclacitinib para controlo das lesões secundárias e prurido. No tratamento da atopia crónica, podem ser opções (e associadas às anteriores), a suplementação com ácidos gordos, a ciclosporina e o interferão recombinante<sup>26</sup>, bem como imunoterapia contra antigénios específicos, como meio de induzir tolerância a alergénios ambientais e evitar situações de crises resultantes da exposição aos mesmos<sup>21</sup>.

### 2.1.2.3- Doenças infecciosas e parasitárias

É relevante mencionar a importância do domínio da infeciologia e parasitologia, não só pela elevada casuística, mas também pelo seu impacto na saúde pública.

Pela análise da tabela 5, conclui-se que a leishmaniose nos cães (18,03%) e a calicivirose nos gatos (13,11%), foram as doenças infecciosas com maior expressão nesta área e por essa razão, serão ambas abordadas.

**Tabela 5-** Distribuição da casuística de Doenças infecciosas e parasitárias nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Doenças infecciosas e parasitárias	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
<b>Aelurostrongylus</b>	0	1	1	1,64
<b>Babesiose</b>	5	0	5	8,20
<b>Calicivirose</b>	0	8	8	13,11
<b>Dirofilariose</b>	2	0	2	3,28
<b>Imunodeficiência viral felina (Fiv)</b>	0	6	6	9,84
<b>Leishmaniose</b>	11	0	11	18,03
<b>Leptospirose</b>	3	0	3	4,92
<b>Leucemia felina (Felv)</b>	0	6	6	9,84
<b>Panleucopénia felina</b>	0	3	3	4,92
<b>Parvovirose canina</b>	7	0	7	11,48
<b>Peritonite infecciosa felina (PIF)</b>	0	3	3	4,92
<b>Riquetsiose</b>	1	0	1	1,64
<b>Sarna sarcóptica</b>	2	0	2	3,28
<b>Traqueobronquite canina</b>	3	0	3	4,92
<b>Total</b>	34	27	61	100

A Leishmaniose é uma zoonose, sendo os cães domésticos os principais reservatórios da doença <sup>6</sup>. A região de Portugal, com enfoque na Grande Lisboa, bem como a zona da Catalunha, são áreas geográficas consideradas endémicas para o protozoário agente da leishmaniose: *Leishmania infantum*. O vetor transmissor é o flebótomo, através da inoculação do protozoário na sua fase promastigota<sup>27</sup>.

Os sinais clínicos podem estar ausentes, já que a maioria dos cães não desenvolve a doença. Quando existentes, podem apresentar-se sob diferentes formas, sendo que numa vasta maioria dos casos, os primeiros sinais clínicos são de origem cutânea e após um período pré-patente, desenvolvem-se os sinais de origem visceral<sup>28</sup>. O número e a gravidade destes sinais dependem de fatores genéticos (a raça Boxer, *Cocker Spaniel*, *Rottweiler* e Pastor alemão são suscetíveis), estirpe do parasita e imunidade do animal<sup>28,29</sup>. As manifestações clínicas sistémicas mais comuns são a perda de peso, atrofia muscular, linfadenopatia (afetando principalmente o linfonodo poplíteo, subescapular e submaxilar), letargia e diminuição do apetite. Os sinais clínicos dermatológicos, podem ser observadas sob a forma de dermatites exfoliativas não pruríticas, papulares, nodulares ou pustulares, alopecia, hiperqueratose e despigmentação nasal e onicogribose<sup>29</sup>. Ademais, podem verificar-se afeções renais, que progridem de nefrite e glomerulonefrite a insuficiência renal crónica (normalmente por deposição de imunocomplexos, que é considerada também a principal causa de morte) e afeções oculares (queratoconjuntivites, blefarite e uveíte). Sinais clínicos neurológicos e artrite estão também descritos, bem como esplenomegália, hepatomegália e enterite crónica<sup>28</sup>.

A prevenção individual é feita através de inseticidas em coleiras, *spot-on* ou pulverizadores, que devem ser eficazes contra a picada do vetor. A vacina é muitas vezes um método elegido em animais seronegativos e na Europa existem dois tipos, a CaniLeish<sup>®</sup> e LetiFend<sup>®</sup> <sup>30</sup>.

O diagnóstico laboratorial é de importância acrescida para a deteção da Leishmaniose. Os testes sorológicos são os mais empregues na prática clínica, já que os títulos de anticorpos estão relacionados com a apresentação clínica. Porém, o único método definitivo é o diagnóstico parasitológico, através da observação de formas amastigotas em citologias ou amostras histológicas<sup>29</sup>.

O tratamento pode seguir diferentes protocolos consoante o perfil clínico do paciente. Desta maneira, é importante realizar testes hematológicos, bioquímicos e urinários completos. A combinação de antimoniato de meglumina com alopurinol é normalmente o tratamento de primeira linha contra a leishmaniose. Podem também ser administrados imunomoduladores como a domperidona, que permitem restaurar a resposta imunitária para o controlo da infeção<sup>27</sup>.

O proteinograma, em conjunto com a avaliação clínica, é um método eficaz de analisar a progressão e os efeitos do tratamento nos pacientes. Uma vez que, na maioria dos animais,

existe hipoalbuminemia (associada à perda de proteína devido ao dano renal e hepático) e hiperglobulinemia (associado a uma fase de resposta aguda à doença), o ratio albumina/globulina espera-se diminuído, conjuntamente com uma hiperproteinemia no soro. A observação da variação deste rácio, proteínas totais e principalmente, das diferentes globulinas no proteínograma, é considerado um indicador importante para o acompanhamento da resposta terapêutica do animal<sup>31</sup>.

O calicivirus felino (FCV) é um vírus da família *Caliciviridae*, altamente contagioso e hipervariável. É excretado no estadio agudo da doença e predominantemente nas secreções oronasais e conjuntivais, por animais doentes ou portadores<sup>32</sup>. Os sinais clínicos são variáveis, uma vez que existem diferentes estirpes do vírus. Contudo, as lesões mais comuns estão relacionadas com a doença aguda do trato respiratório e oral, caracterizada por ulcerações da mucosa oral mais predominantes na língua, o que pode originar anorexia e hipersalivação. A secreção oral e nasal também é frequente, tal como a febre, sendo mais prevalente em gatinhos<sup>33</sup>. Por vezes, dá-se o agravamento dos sinais clínicos levando a situações de pneumonia, febre, dispneia e tosse. Os pacientes com o complexo gengivite-estomatite linfoplasmocitária felina (estomatite crónica), são com bastante frequência diagnosticados com calicivirus, sugerindo a existência de uma reação imunomediada ao vírus. Embora incomum, pode suceder-se a infeção de outros tecidos, resultando em casos de pneumonia ou claudicação (sinovite aguda). Recentemente, estirpes mais virulentas do calicivirus, foram associadas ao quadro de doença virulenta sistémica – FCV (FCV-VSD), verificando-se manifestações como vasculite, envolvimento de múltiplos órgãos e morte. Os gatos com FCV-VSD revelam invariavelmente, pirexia, edema cutâneo, lesões ulcerativas na cabeça e membros e icterícia, sendo um quadro mais grave em adultos, com elevada mortalidade<sup>32</sup>. O diagnóstico do FCV é muitas vezes assente na anamnese e sintomatologia clínica, porém, a análise por PCR é o único diagnóstico definitivo<sup>33</sup>.

O tratamento deve incluir uma terapia de suporte como a fluidoterapia, em animais com necessidade para tal, e alimentação de elevada palatabilidade em gatos anoréticos. É também recomendada a administração de antibióticos de largo espetro, caso se suspeite de infeções bacterianas secundárias ou em pacientes com sintomatologia severa. Os anti-inflamatórios não esteroides podem ser prescritos na presença de febre ou dor. Poderá ser necessário o uso de corticoesteróides, antibióticos, imunomoduladores ou mesmo extração total de dentes em gatos com estomatite crónica.

É importante referir que os gatos que recuperam do calicivirus não estão protegidos para o resto da vida e devem seguir o protocolo vacinal<sup>34</sup>.

#### **2.1.2.4- Endocrinologia**

Como é possível verificar pela tabela 6, o hiperadrenocorticismismo (HAC) nos cães, foi a afeção endócrina mais frequentemente observada durante o período de estágio, com 11

casos no total (32,35%). Nos gatos, o hipertiroidismo foi a enfermidade mais comum, abrangendo sete animais (20,59%).

**Tabela 6-** Distribuição da casuística de Endocrinologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Endocrinologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
<b>Diabetes insipidus central</b>	2	0	2	5,88
<b>Diabetes mellitus</b>	3	2	5	14,71
<b>Hiperadrenocorticismo</b>	11	0	11	32,35
<b>Hiperaldosteronismo</b>	0	1	1	2,94
<b>Hipertiroidismo</b>	0	7	7	20,59
<b>Hipoadrenocorticismo</b>	4	0	4	11,76
<b>Hipotiroidismo</b>	4	0	4	11,76
<b>Total</b>	24	10	34	100

O hiperadrenocorticismo, também conhecido como Síndrome de Cushing, é uma doença relativamente comum nos cães e está associada à produção ou administração excessiva de glucocorticóides. A causa mais comum é iatrogénica (derivada de maneios terapêuticos) mas a afeção pode ser também espontânea. Quanto a esta última, pode ser classificado em hiperadrenocorticismo hipófiso-dependente (HAC-HD), quando tem como causa subjacente a produção excessiva de ACTH por um tumor da hipófise, ou em hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAC-AD), quando existe um tumor funcional adrenocortical produtor de cortisol. O tumor da hipófise é a causa mais frequente de HAC, originando a excessiva produção de ACTH que por sua vez leva à estimulação bilateral da adrenal, o que origina uma excreção crónica de glucocorticóides. No caso do tumor funcional da glândula adrenal, o excesso de cortisol cria um feedback negativo na hipófise e hipotálamo e consequentemente, diminuição da produção endógena de ACTH<sup>35</sup>.

A prevalência do HAC espontâneo, parece aumentar com a idade do animal, sendo que a vasta maioria tem mais de seis anos. Existem raças predispostas para o HAC-HD, como o *Poodle*, *Dachshund*, *Bichon Frisé*, *Standard Schnauzer* e *Fox Terrier* mas estudos apontam que os tumores adrenocorticais são mais frequentes em raças grandes<sup>36</sup>.

A poliúria e polidipsia são os sinais clínicos mais frequentes. Os pacientes podem também apresentar polifagia, abdómen pendular, dispneia, fraqueza muscular, hepatomegália, alopecia, tromboembolismo e outros sinais dermatológicos menos frequentes como a hiperpigmentação, comedões, *calcinosis cutis*, pele fina e alteração na

cicatrização de feridas. Podem coexistir alterações reprodutivas, como anestro ou atrofia testicular<sup>35</sup>.

O teste de supressão com doses baixas de dexametasona tem elevada taxa de sensibilidade e é por isso, o teste mais indicado para o diagnóstico do HAC. Devido à baixa especificidade deste teste, deve-se proceder à complementaridade com uma anamnese completa e exame físico, bem como hemograma e bioquímicas. É sempre importante diagnosticar a origem do hiperadrenocorticismismo e neste teste, considera-se que uma supressão superior a cinquenta por cento depois de quatro horas, com posterior aumento às oito horas, confirma a origem hipofisária, na maioria dos casos. No caso de não se verificar a supressão, devem efetuar-se outros testes para averiguar a origem, tais como a ecografia adrenal para detetar tumores ou a mensuração da concentração de ACTH no plasma. Outros testes compreendem o teste de supressão com doses altas de dexametasona, ou este combinado com o teste de cortisol urinário:creatinina. O teste de estimulação com ACTH é o principal no diagnóstico de HAC iatrogénico e na monitorização na resposta ao tratamento do espontâneo<sup>36,37</sup>.

O trilostano é o fármaco recomendado no tratamento e tem menos efeitos secundários que o mitotano, embora este último seja uma opção em animais que não toleram o primeiro. O tratamento deve ser monitorizado periodicamente e as doses ajustadas ao paciente, uma vez que há riscos de efeitos secundários (como o hipoadrenocorticismismo)<sup>38</sup>.

O hipertiroidismo é a endocrinopatia mais frequente em gatos e resulta da produção excessiva de hormonas tiróideas, a triiodotironina e tiroxina (T3 e T4 respetivamente). A causa mais frequente (aproximadamente 97% a 99%), está relacionada com uma hiperplasia nodular benigna (adenoma) e em 70% dos casos os dois lóbulos da tiróide estão envolvidos<sup>39</sup>.

A doença é praticamente exclusiva dos gatos idosos e aparentemente, sem predisposição sexual<sup>40</sup>. Estudos apontam para o facto de certas raças apresentarem menor risco de desenvolverem a doença como é o caso dos Siameses, Birmaneses e Tonquinêses, sendo que gatos de pelo comprido estão associados a um risco acrescido<sup>41</sup>.

A apresentação clínica típica é de um animal com mais de oito anos, perda de peso, polifagia, poliúria, polidipsia, alterações comportamentais (aumento da vocalização, hiperatividade), taquipneia e taquicardia, diarreia, vômito e alteração da pelagem. Podem identificar-se nódulos à palpação da tiróide bem como arritmias e sopros cardíacos à auscultação. A deteção de hipertensão arterial é comum e os gatos suspeitos ou diagnosticados com hipertiroidismo, devem proceder ao controlo e medição da pressão arterial<sup>42</sup>.

O diagnóstico deve incluir hemograma, perfil bioquímico, urianálise e ecocardiografia, não só como meio de pesquisa de diagnósticos diferenciais de doenças com sintomatologia semelhante como a diabetes *mellitus*, alterações gastrointestinais e neoplasias, mas também

na identificação de afeções associadas ao hipertiroidismo, como a insuficiência renal crónica, doença cardíaca, resistência à insulina ou deficiência em cobalamina<sup>42</sup>.

A medição da hormona T4 é essencial, embora o hipertiroidismo não deva ser excluído no caso de a T4 se encontrar dentro dos valores normais de referência e o paciente apresentar sintomatologia compatível. Neste caso, após a exclusão de outras afeções, deve repetir-se a medição da T4 e se necessário, outros testes complementares, como o teste de supressão da T3, cintigrafia tiróidea ou medição da concentração da TSH conjuntamente com a T4 e T4 livre por diálise (dT4)<sup>43</sup>.

O tratamento objetiva não só restaurar o eutiroidismo, mas também evitar situações de hipotiroidismo e minimizar efeitos secundários. Animais com doenças concomitantes devem seguir tanto o tratamento para as mesmas como para o hipertiroidismo<sup>42</sup>. O uso do fármaco metimazole a longo prazo é a escolha mais comum<sup>44</sup>, principalmente em gatos geriátricos ou com doença renal. O iodo radioativo é uma alternativa, mas nem sempre está disponível, embora compreenda uma terapia definitiva. O hospital *Ars veterinaria* possui instalações recentes de tratamento por iodo radioativo e a aluna pôde acompanhar casos em que foi instituído este protocolo. Complementarmente, é recomendada uma alimentação restrita em iodo<sup>42</sup>.

### **2.1.2.5- Gastroenterologia e glândulas anexas**

A área de gastroenterologia e glândulas anexas totalizou 78 casos observados, sendo por isso, uma vertente com elevada casuística (tabela 7). A pancreatite foi a doença mais frequente em ambas as espécies (21,79%), com 8 casos nos cães e 9 nos gatos. Foi por isso elaborada uma breve revisão bibliográfica a respeito desta afeção.

Nos cães e nos gatos, a pancreatite é a afeção mais comum do pâncreas exócrino e compreende a infiltração de células inflamatórias neste último, podendo ser classificada como aguda ou crónica, sendo a distinção entre ambas, usualmente, histopatológica. Entre as duas espécies, existem diferenças que devem ser compreendidas<sup>45,46</sup>.

A fisiopatologia compreende um processo estéril, que não é totalmente conhecido, supondo-se que seja semelhante ao da espécie humana. Neste sentido, resulta de um mecanismo inapropriado de ativação prematura das enzimas intra-acinares digestivas do pâncreas, principalmente da tripsina, levando a um processo de autodigestão e libertação destas enzimas para a cavidade abdominal e corrente sanguínea<sup>47</sup>.

Na maioria dos casos, a pancreatite é considerada idiopática em ambas as espécies. Porém são conhecidas alterações que constituem fatores de risco, principalmente em cães, e que compreendem doenças endócrinas, hipertrigliceridémia (associada à raça *Schnauzer* miniatura), reação adversa a fármacos, cirurgia prévia, infeção e obesidade ou fatores nutritivos<sup>48</sup>.

**Tabela 7 - Distribuição da casuística de Gastroenterologia e glândulas anexas nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]**

Gastroenterologia e glândulas anexas	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Corpo estranho estômago	1	0	1	1,28
Corpo estranho intestinal	4	1	5	6,41
Dilatação e torção gástrica	3	0	3	3,85
Doença inflamatória intestinal	10	0	10	12,82
Úlcera gástrica	2	0	2	2,56
Anorexia e Gastroenterite inespecífica	9	3	12	15,38
Hepatite	3	0	3	3,85
Insuficiência pancreática exócrina	4	0	4	5,13
Lipidose hepática	0	3	3	3,85
Megacólon	2	1	3	3,85
Megaesófago	2	0	2	2,56
Mucocele	2	0	2	2,56
Fecaloma	3	1	4	5,13
Pancreatite	8	9	17	21,79
Prolapso retal	2	0	2	2,56
Shunt portossistémico	2	0	2	2,56
Triadite felina	0	3	3	3,85
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>21</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

Em gatos, a pancreatite crônica é mais comum que nos cães estando frequentemente o quadro associado a outras doenças como a lipidose hepática, *diabetes mellitus* ou colangite linfocítica e enterite linfo-plasmocitária. Considera-se que quando estas duas últimas afeições co-existem com a pancreatite o processo é designado de “triadite”<sup>45,46</sup>. Nesta espécie, os sinais clínicos da pancreatite são inespecíficos e a anorexia e letargia são as principais manifestações, sendo também usual a perda de peso progressiva e hipotermia<sup>46,48</sup>. Estes sinais clínicos podem ser assim distintos dos cães que por comparação com os gatos, apresentam uma maior proporção de casos com manifestações de dor abdominal, febre, vômitos e diarreia<sup>49,46</sup>. Durante o exame físico pode detetar-se desidratação, taquipneia, hipotermia e icterícia bem como taquicardia, ataxia, mucosas pálidas e dispneia, ou mesmo

uma massa abdominal à palpação. A poliúria, polidipsia ou polifagia podem estar relacionadas com doenças concomitantes como a diabetes *mellitus* ou insuficiência pancreática exócrina<sup>48</sup>.

Em casos graves de pancreatite existe predisposição para complicações sistêmicas graves como choque cardiovascular, falha multisistêmica ou coagulação intravascular disseminada<sup>48</sup>.

O diagnóstico definitivo da pancreatite é através da histopatologia, embora não seja considerado de todo um bom método, uma vez que é muito invasivo. Assim, desenvolve-se um diagnóstico presuntivo que recai no exame físico, ecografia abdominal e teste de determinação da concentração da imunoreactividade da lipase pancreática (PLi). Além disso, é sempre importante realizar análises bioquímicas, hemograma, e urianálise que embora não sendo específicas, podem excluir ou diagnosticar outras afeções, bem como prever a severidade da pancreatite, o que permite elaborar a terapêutica mais adequada <sup>48</sup>. Alterações comuns destas análises podem incluir diferentes aumentos das enzimas hepáticas, elevação do hematócrito, azotemia, hiperbilirrubinemia e variações eletrolíticas (hipocalémia, hipoclorémia e hiponatremia).

A terapia de uma pancreatite de caráter grave abrange fluidoterapia com compensação das perdas eletrolíticas e hidratação. O controlo da dor é muito importante e podem ser administrados diferentes opióides como o fentanil, buprenorfina, butorfanol, entre outros. Antieméticos como o maropitant, ondansetron ou o dolasetron devem ser incluídos no tratamento de animais com vômito e náusea. O suporte nutricional ideal consistirá numa dieta de convalescença altamente digerível e baixa em lípidos, tendo um papel crucial na manutenção da motilidade e integridade gastrointestinal. Uma alimentação entérica é recomendada em animais que não aceitam alimento por via oral<sup>50</sup>. Antibióticos de largo espectro poderão ser necessários, em pacientes com choque, febre, leucocitose, ou qualquer outra evidência de quebra da barreira gastrointestinal<sup>46</sup>. Outras abordagens mais recentes incluem o uso de corticosteroides em doses baixas, já que demonstraram eficácia na diminuição dos processos inflamatórios associados à pancreatite<sup>46,51</sup>. Adicionalmente, deve ser introduzido o tratamento de doenças concomitantes<sup>46,51</sup>.

#### **2.1.2.6- Hematologia e Imunologia**

Na área de Hematologia e Imunologia, registaram-se apenas quatro casos, como se pode averiguar pela tabela 8. Foi por isso, a especialidade com menor expressão durante o estágio.

**Tabela 8-** Distribuição da casuística de Hematologia e Imunologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Hematologia e Imunologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Aplasia eritrocitária	0	1	1	25
Anemia hemolítica imunomediada	2	0	2	50
Lúpus eritematoso sistémico	1	0	1	25
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

### 2.1.2.7- Nefrologia e Urologia

No âmbito da Nefrologia e Urologia, observaram-se 49 casos, sendo esta área de especial relevância pelo facto de ter apresentado um número total de 33 gatos, constatando-se uma maior casuística desta espécie comparativamente às restantes áreas, bem como maior representatividade em relação aos cães (tabela 9).

**Tabela 9-** Distribuição da casuística de Nefrologia e Urologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Nefrologia e Urologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
DRC	3	8	11	22,45
IRA	3	5	8	16,33
Pseudoquistos renais	0	1	1	2,04
Infeção do trato urinário inferior	4	5	9	18,37
FLUTD	0	11	11	22,45
Urolitíase	5	3	8	16,33
Incontinência urinária	1	0	1	2,04
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>33</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

A doença do trato urinário inferior felino (FLUTD do inglês - *Feline Low Urinary Tract Disease*) abrangeu 11 gatos, destacando-se numericamente.

A FLUTD representa um conjunto de condições, na sua maioria idiopáticas, que afetam a bexiga e/ou uretra dos gatos. A cistite idiopática felina (FIC) é uma causa de FLUTD não obstrutiva, prevendo-se que englobe 65% dos casos desta última categoria<sup>52</sup>. É uma condição multifatorial que inclui sinais clínicos como a hematúria, disúria, estrangúria, polaquiúria, e periúria ou uma combinação dos mesmos<sup>53</sup>.

A FIC poderá estar relacionada com múltiplas causas, embora não seja conhecida a sua fisiopatologia concreta. Neste sentido, prevê-se que esteja associada a uma alteração da camada protetora de glicosaminoglicanos (GAG) que protege o urotélio, o que favorece o contacto entre as substâncias nocivas da urina e os nervos sensitivos, ocorrendo uma inflamação. Alterações neuroendócrinas como a subativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sobreativação do sistema nervoso simpático, aumentando consecutivamente a permeabilidade da bexiga, foram apontadas como causa possível<sup>54</sup>.

O excesso de peso, alimentação seca exclusiva, sedentarismo, gatos sem acesso ao exterior e que convivem com mais animais, alterações da rotina ou diminuição no consumo de água, são reconhecidos como alguns dos fatores de risco para a doença<sup>55</sup>.

O diagnóstico da FIC é de exclusão<sup>54</sup>. A história pregressa é importante, não só como meio de deteção de fatores de stress mas também de verificação de alterações da micção como a periúria, que é o sinal clínico mais relatado pelos donos em gatos com FLUTD<sup>55</sup>. Diagnósticos diferenciais incluem urolitíase, problemas comportamentais ou infeção urinária. A abordagem deve incluir exame físico, análise bioquímica e eletrolítica, urianálise com avaliação do sedimento, radiografia abdominal e ecografia<sup>54 55</sup>.

O enriquecimento ambiental com o objetivo de redução de stress, é uma ferramenta chave no tratamento da FIC, assim, deve disponibilizar-se uma caixa de areia apropriada e limpa, zonas calmas de alimentação e de descanso e brinquedos. O manejo nutricional deve incluir mais de 60% de comida húmida e assegurar uma ingestão de água suficiente<sup>53,56</sup>. O uso de analgésico como a buprenorfina oral<sup>53</sup> pode ser útil em processos dolorosos e agudos<sup>56</sup>. Em casos recorrentes, a administração de glicosaminoglicanos é recomendada<sup>54</sup>.

#### **2.1.2.8-Neurologia**

A tabela 10 resume os casos observados na área da Neurologia. A espécie canina englobou a maior parte da casuística, verificando-se apenas um caso na espécie felina, respeitando um animal diagnosticado com Síndrome vestibular periférica idiopática. A hérnia do disco intervertebral foi a doença mais frequente (33,33%), seguindo-se a epilepsia idiopática (27,27%).

A epilepsia é uma afeção neurológica complexa, caracterizada por convulsões recorrentes e crónicas<sup>57</sup>. Pode ser secundária (ou sintomática), quando se detetam afeções de origem vascular, inflamatória, infecciosa, traumática, degenerativa ou neoplásica. No caso da epilepsia idiopática ou primária, não são identificadas lesões estruturais cerebrais e a causa dos ataques epiléticos é desconhecida e por isso, o seu diagnóstico é feito por exclusão<sup>58</sup>. A maioria dos casos surge em cães com idades entre os seis meses e os seis anos<sup>59</sup>.

**Tabela 10-** Distribuição da casuística de Neurologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Neurologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Epilepsia idiopática	9	0	9	27,27
Síndrome de <i>horner</i>	2	0	2	6,06
<i>Miastenia gravis</i>	1	0	1	3,03
Meningoencefalite granulomatosa	2	0	2	6,06
Espondilomielopatia cervical (Síndrome de Wobbler)	1	0	1	3,03
Meningite responsiva a esteróides	2	0	2	6,06
Siringomielia	1	0	1	3,03
Síndrome vestibular periférico	2	1	3	9,09
Discoespondilite idiopática	1	0	1	3,03
Hérnia do disco intervertebral	11	0	11	33,33
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Na abordagem diagnóstica, é de extrema importância caracterizar os episódios e sempre que possível deve ser solicitada uma gravação de imagem ao tutor<sup>58</sup>. Assim, registam-se a frequência e duração das convulsões, o período específico do dia em que ocorrem, o comportamento do paciente antes e depois do episódio e averigua-se, além disso, se existe relação com algum tipo de acontecimento como; alimentação, exercício, medicação, vacinas ou doenças. O histórico de convulsões na família e potenciais exposições a tóxicos devem também ser questionados. O exame físico deve ser efetuado na consulta e sempre que possível, nas vinte e quatro ou quarenta e oito horas posteriores ao episódio, uma vez que após a convulsão, o animal pode apresentar depressão, cegueira ou outros deficits generalizados, que podem induzir em erro durante o exame neurológico<sup>57</sup>.

Seguidamente, procede-se à realização de análises completas de hemograma, bioquímicas e urianálise. Nos animais com alterações neurológicas, convulsões refratárias à medicação, com idade inferior aos seis meses e superior aos seis anos, é recomendada a realização de RM ou TAC e análise do líquido cefalorraquidiano<sup>59</sup>.

O início da terapia depende da frequência das convulsões e da cooperação por parte do dono. A terapêutica tem como objetivo eliminar as convulsões e efeitos adversos, na medida em que seja possível manter uma boa qualidade de vida<sup>57,60</sup>. O fenobarbital é considerado um dos medicamentos mais eficazes na abordagem ao paciente epilético.

Recentemente, a imepitoína demonstrou elevada eficácia tanto por promover uma maior tolerância como por dispensar a medição regular das concentrações séricas, ao contrário do que acontece com o fenobarbital. Outras opções incluem o brometo de potássio e o levetiracetam<sup>60</sup>.

O sucesso da terapêutica depende de muitos fatores, mas o empenho por parte do dono é de elevada importância. O tutor, deve ser informado que é imprescindível o cumprimento do calendário terapêutico, sendo que muitas vezes se mantém para toda a vida do animal. Acresce também a necessidade de realização periódica do controlo da dosagem e verificação de novas adaptações, como a combinação de outro antiepilético<sup>61</sup>.

### 2.1.2.9- Odontoestomatologia

Na área de Odontoestomatologia (tabela 11), foram registados 11 cães com doença periodontal e cinco gatos, dos quais dois apresentavam doença periodontal e três gengivoestomatite crónica. A doença periodontal teve assim, maior prevalência (81,25%).

**Tabela 11-** Distribuição da casuística de Odontoestomatologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Odontoestomatologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
<b>Doença periodontal</b>	11	2	13	81,25
<b>Gengivoestomatite crónica felina</b>	0	3	3	18,75
<b>Total</b>	11	5	16	100

A doença periodontal é a afeção mais comum na clínica de pequenos animais e está dividida em dois estádios, a gengivite e a periodontite<sup>62</sup>.

A gengivite representa uma fase inicial e reversível da doença, causada pela placa bacteriana. Quando não é instaurado um tratamento atempado, a gengivite progride para periodontite, na qual existe envolvimento das estruturas de suporte do dente, como o osso alveolar e o ligamento periodontal<sup>63</sup>. A transição da primeira para a segunda fase, está dependente de diversos fatores entre os quais, o potencial patogénico da placa dentária, resposta inadequada à infeção gengival por parte do animal, dieta, idade, doenças sistémicas concomitantes, higiene oral diária e para além disso, existe predisposição em cães de pequeno porte<sup>64</sup>.

A doença periodontal pode ter consequências sistémicas com afeção do rim, fígado e sistema cardiovascular, estando associada a situações de endocardite o que por sua vez, pode resultar em tromboembolismo<sup>62</sup>.

A prevenção é muito importante e por esta razão, devem ser efetuadas consultas de rotina. Desta maneira, é aconselhada a escovagem diária dos dentes, alimentos com textura direcionada à limpeza dentária e quando necessário, destartarização ou remoção de dentes.

### 2.1.2.10- Oftalmologia

Na tabela seguinte (tabela 12), estão representados os casos da área de oftalmologia, observados durante o estágio, concluindo-se que foram assistidos a 26 casos no total, tendo os cães maior representação, com 23 casos. Verifica-se ainda, que as cataratas foram a afeção mais frequente (23,08%).

**Tabela 12-** Distribuição da casuística de Oftalmologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Oftalmologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
<b>Cataratas</b>	6	0	6	23,08
<b>Entrópion</b>	3	0	3	11,54
<b>Glaucoma</b>	3	0	3	11,54
<b>Membrana pupilar persistente</b>	0	1	1	3,85
<b>Microftalmia</b>	0	1	1	3,85
<b>Prolapso da glândula da terceira pálpebra</b>	3	0	3	11,54
<b>Queratite pigmentar</b>	1	0	1	3,85
<b>Queratoconjuntivite seca</b>	1	0	1	3,85
<b>Úlcera da córnea</b>	4	0	4	15,38
<b>Uveíte</b>	2	1	3	11,54
<b>Total</b>	23	3	26	100

A úlcera da córnea foi a segunda afeção ocular mais frequente (15,38%). As úlceras da córnea, ou ceratites ulcerativas, são não só classificadas pela profundidade das camadas afetadas, mas também pela causa associada. Assim, podem ser agrupadas em ceratites ulcerativas superficiais da córnea, ceratites profundas da córnea, descemetoceloses e ceratites perforativas consoante a camada ocular afetada. A etiologia pode ser traumática, congénita, infecciosa, alérgica ou associada a queratoconjuntivite seca, cílios ectópicos, entrópion, triquíase ou distiquíase<sup>65</sup>. Verifica-se ainda uma maior incidência em raças de cães braquicefálicas como o *Boxer*, *Pug* ou *Shih Tzu*<sup>66</sup>.

Nos animais com úlcera da córnea, blefarospasmos, fotofobia, hiperémia conjuntival, edema da córnea e miose são sinais clínicos comuns. O diagnóstico é feito através de um

teste de fluoresceína, completando-se com o teste de *Schirmer* e exame oftalmológico, com o intuito de detetar doenças subjacentes<sup>67</sup>. A cultura microbiológica e teste de suscetibilidade a antibióticos (TSA) estão indicados para úlceras crônicas, infetadas ou progressivas<sup>65</sup>.

O colar isabelino deve ser sempre recomendado, como meio de evitar o auto-trauma. A atropina tópica é um bom auxiliar no tratamento, uma vez que além de atuar na resposta à dor, promove a dilatação da pupila prevenindo o desenvolvimento de sinequias<sup>65</sup>. Anti-inflamatórios sistêmicos como o carprofeno podem ser usados em casos mais severos<sup>67</sup>. Normalmente, as úlceras superficiais regridem com terapia médica, ao contrário das úlceras profundas. Nesta medida, quando mais de metade do estroma se encontra afetado, a terapia médica conjuntamente com cirurgia de *flap* conjuntival estão recomendadas, pois previnem complicações como a perda de visão<sup>68</sup>.

### 2.1.2.11- Oncologia

A área de oncologia foi a que contou mais casos (108 no total), comparativamente a todas as vertentes da clínica médica. Adicionalmente, foi a especialidade com mais casos na espécie canina (n=.78) e a segunda com maior número na espécie felina (n=30). Nesta última, o tumor mais prevalente foi o linfoma mediastínico com 9 casos, e nos cães registou-se o número mais elevado de mastocitomas cutâneos com 10 casos (tabela 13).

Das neoplasias cutâneas, o mastocitoma cutâneo tem uma prevalência de 16% a 21% no cão e 20% no gato.

Nos cães, ocorre principalmente em animais idosos. Raças como *Boxers*, *Retrievers*, *Pugs*, *Boston terriers* e *Pit-Bull* apresentam um maior risco, com graus histológicos normalmente baixos ou intermédios. A raça *Shar-pei* tem predisposição para desenvolver mastocitomas de grau mais avançado e em idades precoces<sup>69</sup> (figura 1).

A neoplasia primária pode caracterizar-se, na maioria dos casos, por lesões cutâneas benignas bem diferenciadas e de crescimento lento<sup>69,70</sup> mas também por lesões pouco diferenciadas de crescimento rápido, sendo que estas últimas são normalmente prúriticas, ulceradas e com lesões satélites. Adicionalmente, pode existir acometimento de outros órgãos como o baço, fígado, medula óssea e linfonodos, podendo à palpação detetar-se um aumento de linfonodos e/ou organomegalia<sup>69</sup>.

O diagnóstico pode ser efetuado através de uma citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) que usualmente, viabiliza um diagnóstico preciso<sup>70</sup>, podendo inclusive sugerir um tumor de alto grau, embora só através da histopatologia se possa atribuir um grau preciso<sup>69</sup>.



**Figura 1** - Mastocitoma cutâneo com apresentação multinodular na extremidade anterior esquerda, num cão de raça *Shar-pei* (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Ars veterinaria)

**Tabela 13-** Distribuição da casuística de Oncologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Oncologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Adenocarcinoma mamário	2	7	9	8,33
Carcinoma da tiróide	4	0	4	3,70
Carcinoma das células de transição bexiga	5	1	6	5,56
Carcinoma das células escamosas	0	5	5	4,63
Carcinoma hepático	3	0	3	2,78
Carcinoma mamário	8	0	8	7,41
Carcinoma mamário inflamatório	2	0	2	1,85
Carcinoma pulmonar	3	0	3	2,78
Carcinoma renal	1	0	1	0,93
Feocromocitoma	2	0	2	1,85
Fibrossarcoma	0	2	2	1,85
Hemangiosarcoma esplénico	7	0	7	6,48
Leiomiossarcoma	1	0	1	0,93
Linfangiosarcoma	1	0	1	0,93
Linfoma gastrointestinal	2	3	5	4,63
Linfoma mediastínico	0	9	9	8,33
Linfoma multicêntrico	8	0	8	7,41
Lipoma	5	0	5	4,63
Mastocitoma cutâneo	10	2	12	11,11
Mastocitoma visceral	4	1	5	4,63
Melanoma	2	0	2	1,85
Meningioma anaplásico	1	0	1	0,93
Osteossarcoma	5	0	5	4,63
Sarcoma de tecidos moles	2	0	2	1,85
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>30</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

O sistema de Patnaik para a gradação histológica da lesão é a o sistema mais utilizado para a classificação dos mastocitomas, sendo o grau I benigno e os graus II e III potencialmente malignos<sup>71</sup>. Devido às limitações deste sistema, nomeadamente a heterogeneidade dentro do grau II e o facto de ser altamente subjetivo<sup>71</sup>, foram propostas outras classificações mais recentes, como a de Kiupel que parece ter melhor precisão no que

respeita ao prognóstico<sup>70</sup>. Além disso, o estadiamento da doença é importante e neste sentido, deve proceder-se a um exame físico completo aliado a exames complementares de diagnóstico como o hemograma, análises bioquímicas, urianálise, ecografia abdominal e citologia de linfonodos regionais ou de outros órgãos suspeitos de alterações<sup>72</sup>.

Os gatos não têm sistema de classificação dos mastocitomas e por esta razão, existe uma dificuldade acrescida em estabelecer um prognóstico<sup>73</sup>. Podem apresentar a forma típica (ou mastocítica), que quando bem diferenciada é normalmente benigna (semelhante ao que ocorre nos cães) e quando mal diferenciada é mais agressiva e associada frequentemente a metástases<sup>73</sup>. A forma atípica, está relacionada com um processo benigno que regride espontaneamente após um determinado período de tempo<sup>74</sup>, embora segundo alguns autores, ela esteja subdiagnosticada pela sua semelhança histológica com processos não neoplásicos, como o granuloma eosinofílico<sup>73</sup>. A raça Siamesa tem predisposição para ambas as formas, sendo que no caso da atípica, se desenvolve maioritariamente em gatos desta raça antes dos quatro anos<sup>69</sup>.

Nos gatos, os locais mais frequentes para o mastocitoma cutâneo são a cabeça e o pescoço. Além disso, o mastocitoma visceral é mais comum nesta espécie que nos cães, afetando frequentemente o trato gastrointestinal ou baço<sup>69,73</sup>. Para além de uma CAAF, considera-se que na abordagem diagnóstica ao mastocitoma felino, deve ser incluída uma avaliação da camada leuco-plaquetária de sangue centrifugado de maneira a detetar mastócitos circulantes<sup>74</sup>.

A terapia está dependente no prognóstico e estado geral do paciente<sup>72</sup>. Usualmente, a cirurgia é o primeiro tratamento de escolha, sendo que se pode ponderar radioterapia como tratamento adjunto no caso de excisão incompleta. Devido à síndrome paraneoplásica de desgranulação e libertação de histamina e heparina associado aos mastocitomas, é aconselhada terapia complementar com antagonistas H1 e H2. A quimioterapia é usada para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, quando há evidência de metástases, ou pós-cirurgia em receções incompletas e impossibilidade de nova cirurgia. Novos tratamentos como o uso de inibidores da tirosina quinase são alternativas em casos recorrentes<sup>69</sup>.

#### **2.1.2.12- Ortopedia**

A tabela 14 exhibe as frequências absolutas e relativas da área de ortopedia. Neste domínio, constata-se que a lesão mais frequente em cães foi a espondilose deformante, com nove casos (19,57%). Em gatos, as fraturas foram as únicas afeções observadas nesta categoria, registando-se no total 10 casos, em que quatro foram fraturas do ílio/ísqiuo. Foram acompanhados 8 casos de displasia da anca em cães, sendo por isso a segunda afeção mais prevalente nesta espécie (17,39%).

**Tabela 14-** Distribuição da casuística de Ortopedia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Ortopedia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Displasia da anca	8	0	8	17,39
Espondilose deformante	9	0	9	19,57
Fratura ílio/ísqiuo	1	4	5	10,87
Fratura escápula	0	1	1	2,17
Fratura fémur	4	1	5	10,87
Fratura rádio	0	1	1	2,17
Fratura tíbia	1	1	2	4,35
Fratura ulna	0	2	2	4,35
Fratura úmero	1	0	1	2,17
Luxação coxo-femoral	4	0	4	8,70
Luxação rótula	5	0	5	10,87
Osteocondrite dissecante	1	0	1	2,17
Rotura ligamento cruzado cranial	2	0	2	4,35
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>10</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

A displasia de anca (DA) é uma doença congénita e progressiva, que resulta do desenvolvimento de laxitude articular devido à diminuição da cobertura da cabeça femoral pelo acetábulo e insuficiente estabilização articular por parte dos tecidos moles<sup>75</sup>. A DA é também uma das afeções ortopédicas mais comum nos cães, afetando particularmente raças grandes ou gigantes<sup>76</sup>. Embora exista predisposição genética para a DA, fatores externos como a obesidade, aumento rápido de peso ou hipovitaminose C, entre outros, podem determinar a expressão da afeção<sup>77</sup>.

Em cães adultos, a doença pode resultar em osteoartrite devido à deterioração e progressão do processo inflamatório articular<sup>75</sup>.

A maioria dos cães com DA não apresenta sintomatologia clínica. Contudo, alguns pacientes podem encontrar-se muito debilitados. Os sinais da doença compreendem alterações na marcha como encurtamento da passada ou/e rigidez, dificuldades em subir escadas ou saltar obstáculos e dor crónica associada à osteoartrite.

O diagnóstico compreende um exame ortopédico completo incluindo observação do paciente em movimento e em repouso, os testes de *Ortolani*, *Bardens* e *Barlow* (comumente em cães jovens), deteção de osteoartrite através da palpação e também da averiguação da amplitude de movimento. A radiografia é de extrema importância pois permite avaliar a

congruência articular e a osteoartrite, estando incluídos neste meio diagnóstico a radiografia com posição ventrodorsal com extensão dos membros pélvicos e utilização do ângulo de *Norberg*, *PennHIP* ou índice de distração, índice de subluxação de *Fluckiger* e percentagem de cobertura da cabeça femoral<sup>76</sup>.

O tratamento da displasia da anca pode ser conservativo ou cirúrgico. No primeiro caso, procede-se a diferentes abordagens como a restrição de atividade, manejo da condição corporal e da dor, modulação da doença articular com o uso de fármacos e fisioterapia<sup>75,78</sup>. Cirurgicamente, a osteotomia tripla pélvica é o procedimento mais popular em cães adultos, sendo que em imaturos a sinfiodese púbica juvenil é preferível. Outras alternativas compreendem a osteotomia da cabeça e colo femoral e a prótese total de anca<sup>78</sup>.

### 2.1.2.13- Pneumologia

Como se pode concluir pela tabela 15, a pneumologia foi uma área numericamente equivalente entre ambas as espécies, registando-se sete casos de cães e seis de gatos. A doença mais representativa foi a asma felina, com frequência de 30,77%.

**Tabela 15-** *Distribuição da casuística de Pneumologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]*

Pneumologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Edema pulmonar cardiogénico	2	0	2	15,38
Efusão pleural	0	1	1	7,69
Torção do lobo pulmonar	1	0	1	7,69
Colapso da traqueia	3	0	3	23,08
Piogranuloma	0	1	1	7,69
Parálise da laringe	1	0	1	7,69
Asma felina	0	4	4	30,77
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

A asma felina é uma doença muito comum na prática clínica de gatos e pode estar presente em gatos de qualquer idade, embora esteja frequentemente associada a animais jovens e de meia idade<sup>79</sup>.

A afeção define-se como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas inferiores, apesar de ainda não existir consenso quanto ao termo<sup>80</sup>. Assim, foi sugerido que a doença brônquica felina tenha dois fenótipos com base no tipo celular associado à inflamação. Nestes termos, considera-se como um dos fenótipos a bronquite crónica caracterizada por um maior número de neutrófilos, sendo que a outra classificação está associada a uma

inflamação eosinofílica das vias aéreas. Contudo, clinicamente não existe distinção entre as duas definições<sup>79</sup>.

Esta doença resulta de uma reação de hipersensibilidade tipo 1 a um aeroalérgeno inalado, o que desencadeia alterações químicas específicas e estruturais traqueobrônquicas<sup>81</sup>. A resposta hipermediada, induz uma limitação ao fluxo de ar por aumento da produção de muco e hipertrofia do músculo liso<sup>79,82</sup>. Os sinais clínicos de uma apresentação crônica estão associados a tosse, dificuldades expiratórias episódicas e ruídos expiratórios<sup>80,82</sup>. A afeção pode compreender uma vertente, designada crise asmática, em que usualmente, o animal apresenta uma postura de boca aberta e taquipneia, com aumento da contração abdominal durante a expiração<sup>80</sup>.

A sintomatologia clínica pode ser característica de outros processos patológicos como parasitas pulmonares (como exemplo, *Aelurostrongylus*)<sup>82</sup>, piotórax, hemotórax, PIF, hérnia diafragmática e cardiomiopatia (entre outras). Desta maneira, a abordagem diagnóstica deve ainda distinguir se a origem dos sinais são relativos a doença primária cardiogénica ou primária pulmonar<sup>81</sup>.

Clinicamente muitos pacientes não demonstram qualquer alteração entre episódios. Além do mais, é recorrente os tutores confundirem episódios asmáticos com vômito ou tricobezoares (comumente mencionadas por “bolas de pelo”), que podem direcionar a uma abordagem gastrointestinal. Por esta razão, e uma vez que não existe um teste de diagnóstico definitivo, o exame físico deve ser sempre aliado à história clínica e meios complementares de diagnóstico, destacando-se quanto a estes últimos, a radiografia e a broncoscopia com citologia de lavagem broncoalveolar<sup>79-81</sup>.

O tratamento da asma felina passa por promover a broncodilatação, reduzir a inflamação e restabelecer a normal produção de muco<sup>83</sup>. Inclui tipicamente, glucocorticoides (como a prednisolona ou propionato de fluticasona inalante) que devem ser prescritos apenas a gatos com mais de dois episódios por semana, e broncodilatadores como agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos<sup>79,83</sup>. As novas terapias da doença, direcionam-se para a tentativa de reduzir os efeitos secundários que resultam da administração de glucocorticóides de longa duração, como é o caso da imunoterapia alérgeno específica<sup>82</sup>.

#### **2.1.2.14- Medicina da Reprodução**

Os casos observados nesta área encontram-se representados na tabela 16. Registou-se um total de 20 animais, 13 dos quais cães e sete gatos. A piómetra abrangeu 45% da casuística de Medicina da Reprodução, sendo por isso a afeção mais comum, diagnosticando-se três cães e seis gatos com a doença.

**Tabela 16-** Distribuição da casuística de Medicina da Reprodução nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Medicina da reprodução	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Diagnóstico e seguimento da gestação	3	1	4	20
Mastite pós-parto	1	0	1	5
Piômetra	3	6	9	45
Pseudogestação	1	0	1	5
Vaginite	2	0	2	10
Hiperplasia benigna da próstata	2	0	2	10
Quisto prostático	1	0	1	5
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

A piômetra é uma afeção comum das cadelas e gatas adultas intactas, estando caracterizada por uma infeção bacteriana supurativa do lúmen uterino. A doença desenvolve-se durante um período de aumento da progesterona, que favorece o estabelecimento da infeção por ascensão de bactérias oportunistas<sup>84</sup>. Outro fator de risco para além da idade e altura do ciclo reprodutivo, inclui a administração exógena de hormonas esteroides. A piômetra pode ser aberta, quando o cérvix permanece aberto e permite a expulsão vulvar intermitente ou continua de líquido mucopurulento a hemorrágico; ou fechada, quando o encerramento do cérvix provoca o acúmulo do material no interior do útero. A piômetra fechada constitui um risco acrescido, uma vez que o útero se encontra mais distendido e a doença sistémica pode ser mais severa<sup>84,85</sup>. O tratamento cirúrgico por OVH é o de eleição, já que constitui o método mais seguro e eficaz em termos de eliminação da infeção e de prevenção da sua recorrência<sup>84</sup>.

#### 2.1.2.15- Toxicologia

Na área de toxicologia como representado na tabela 17, foram observados sete casos, seis em cães e somente um num gato, este último apresentando-se ao hospital com intoxicação por paracetamol. Pela tabela, verifica-se que 42,86% dos casos resultaram de intoxicação por *Thaumetopoea pityocampa*.

A lagarta do pinheiro (*Thaumetopoea pityocampa*), também conhecida como processionária, é uma espécie prevalente em zonas florestais mediterrâneas. O seu dorso é coberto por estruturas pilosas urticantes que libertam proteínas tóxicas, como a taumatopietina. Nos últimos anos foi verificado maior número de cães afetados, provavelmente relacionados com as alterações climáticas e aumento da temperatura, fator ideal para o desenvolvimento deste inseto<sup>86</sup>.

**Tabela 17- Distribuição da casuística de Toxicologia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]**

Toxicologia	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
<b>Intoxicação por <i>Thaumetopoea pityocampa</i></b>	3	0	3	42,86
<b>Rodenticidas anticoagulantes</b>	2	0	2	28,57
<b>Paracetamol</b>	1	1	2	28,57
<b>Total</b>	6	1	7	100

O contacto da processionária com a língua e gengiva pode resultar em edema e ulceração associados a sinais clínicos como sialorreia e disfagia. Este quadro evolui frequentemente para angioedema e necrose língual<sup>87</sup>. Apesar de na maioria dos casos os pacientes apresentarem apenas sintomatologia local, nalgumas situações podem ocorrer sinais sistémicos como vômito, dispneia e hipovolémia característicos de uma síndrome de resposta inflamatória sistémica<sup>86</sup>.

O tratamento é normalmente de suporte, devendo abranger o controlo da reação alérgica, bem como remoção das estruturas pilosas<sup>87</sup>. Está indicada a lavagem frequente da boca com solução de bicarbonato de sódio diluído numa solução salina isotónica, fluidoterapia intravenosa, administração de glucocorticóides, anti-histamínicos, protetores da mucosa gastrointestinal e opióides, de maneira a controlar a dor e promover o apetite. Em caso de necrose da língua, recomenda-se o uso de antibióticos de largo espectro<sup>86,88</sup>.

#### **2.1.2.16- Traumatologia e Emergência**

Na área de traumatologia (tabela 18), verificou-se uma maior casuística de gatos abrangendo 10 casos, em relação aos cães com 4 casos, perfazendo um total de 14 casos. Os gatos que se apresentaram com as lesões de hérnia diafragmática, pneumotórax, rotura de bexiga e fenda palatina, sofreram um episódio de queda, ao qual está associado ao termo comumente empregue de “Síndrome do gato paraquedista”. Esta Síndrome é relativa a gatos que apresentam lesões características de quedas de edifícios em áreas urbanas. Os casos observados durante o estágio corresponderam maioritariamente a gatos jovens e não esterilizados, o que corrobora com as conclusões dos estudos existentes que demonstram maior frequência de gatos com estas características.

As lesões mais vulgares da Síndrome são fraturas, na sua maioria pélvicas, laxitude articular, trauma facial (fenda palatina e fraturas de dentes, da articulação temporomandibular, mandíbula e maxilar), pneumotórax, rutura da bexiga e hérnia diafragmática, mas estão também descritas contusões pulmonares, hemotórax e epistaxis<sup>89</sup>. Apesar das lesões, a taxa de sobrevivência é superior a 90% o que pode estar relacionado

com o desenvolvido sistema vestibular dos felídeos, permitindo detetar o nível de aceleração durante a queda, levando a um reflexo de extensão dos membros de forma a que o embate no solo ocorra sobre os mesmos, refletindo-se em complicações menos graves comparativamente a outras espécies<sup>90</sup>.

**Tabela 18-** Distribuição da casuística de Traumatologia e Emergência nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Traumatologia e Emergência	Fip		Fi	fr (%)
	Cães	Gatos		
Perfuração da traqueia	1	0	1	7,14
Hérnia diafragmática	1	1	2	14,29
Pneumotórax	2	3	5	35,71
Rotura de ureter	0	1	1	7,14
Fenda palatina	0	4	4	28,57
Rotura de bexiga	0	1	1	7,14
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

### 2.1.3- Clínica Cirúrgica

Os casos relativos à clínica cirúrgica encontram-se sumariados na tabela 19. Foram observadas 167 intervenções cirúrgicas no total, sendo que a espécie canina consta com mais casos (n=108) que a espécie felina (n=59). A casuística encontra-se classificada em cinco partes (sendo que duas incluem dois domínios diferentes para efeitos de simplificação): cirurgia ortopédica e neurocirurgia, cirurgia odontológica e oftálmica, cirurgia de tecidos moles, endocirurgia e outros procedimentos cirúrgicos. A cirurgia de tecidos moles destaca-se, com uma frequência relativa de 67,07%.

**Tabela 19-** Distribuição da casuística de Clínica cirúrgica nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Clínica cirúrgica	Fip		Fi	fr(%)
	Cães	Gatos		
Cirurgia de tecidos moles	62	50	112	67,07
Cirurgia Odontológica e Oftálmica	18	3	21	12,57
Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia	17	3	20	11,98
Endocirurgia	8	0	8	4,79
Outros procedimentos	3	3	6	3,59
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>59</b>	<b>167</b>	<b>100</b>

### 2.1.3.1- Cirurgia de tecidos moles

A cirurgia de tecidos moles apresentou 112 casos, dos quais 62 representam cães e 50 representam gatos. A orquiectomia foi o procedimento mais comum com 40 casos (35,71%), seguindo-se numericamente a ovariectomia (OVH) eletiva com 35 casos (31,25%). O HVAZP dispõe de inúmeros protocolos com associações de animais, com o objetivo de proporcionar campanhas de controlo populacional bem como preços mais económicos neste sentido, o que resulta em elevada casuística relativamente a cirurgias eletivas como a OVH e orquiectomias (tabela 20).

**Tabela 20-** Distribuição da casuística de Cirurgia de tecidos moles nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Cirurgia de tecidos moles	Fip		Fi	fr(%)
	Cães	Gatos		
Biópsia intestinal	0	1	1	0,89
Biópsia linfonodos	2	0	2	1,79
Biópsia hepática	2	0	2	1,79
Bypass renal	2	1	3	2,68
Enterectomia	2	2	4	3,57
Enterotomia	4	1	5	4,46
Esplenectomia	5	0	5	4,46
Gastrotomia	1	0	1	0,89
Herniorrafia diafragmática	1	0	1	0,89
Herniorrafia inguinal	2	0	2	1,79
Lobectomia pulmonar	1	0	1	0,89
Nefrectomia	1	1	2	1,79
Nodulectomia mamária	4	0	4	3,57
Orquiectomia	17	23	40	35,71
Ovariectomia	15	20	35	31,25
Reposição gástrica e gastropexia	2	0	2	1,79
Ressecção do palato mole	1	0	1	0,89
Uretrostomia	0	1	1	0,89
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>50</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

### 2.1.3.2-Cirurgia Odontológica e Oftálmica

As áreas de Odontologia e Oftalmologia (tabela 21) tiveram um total de 21 cirurgias observadas. Os procedimentos mais frequentes foram a destartarização e remoção dentária com 47,62% e 23,81% respectivamente, sendo que a maioria foi realizada em cães, existindo apenas 2 casos em gatos. Seguidamente, a enucleação teve uma representatividade de 19,05% sendo que todas as cirurgias foram realizadas no Hospital Ars *veterinaria*. As resoluções do prolapso da glândula lacrimal foram observadas em dois pacientes de raça *Bulldog Francês*, refletindo a intervenção com menor expressão (9,52%).

**Tabela 21-** Distribuição da casuística de Cirurgia Odontológica e Oftálmica nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Cirurgia Odontológica e Oftálmica	Fip		Fi	fr(%)
	Cães	Gatos		
Destartarização	9	1	10	47,62
Extração dentária	4	1	5	23,81
Enucleação	3	1	4	19,05
Resolução de prolapso da glândula lacrimal	2	0	2	9,52
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

### 2.1.3.3- Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia

A neurocirurgia e cirurgia ortopédica representaram duas áreas com um total de 20 intervenções observadas como demonstrado na tabela 22. As técnicas cirúrgicas de hemilaminectomia (20%) e *ventral slot* (15%), na sua totalidade realizadas no Hospital Ars *veterinaria*, foram as mais frequentes, tendo como finalidade, a resolução de hérnias discais.

**Tabela 22-** Distribuição da casuística de Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Cirurgia ortopédica e Neurocirurgia	Fip		Fi	fr(%)
	Cães	Gatos		
TPLO (Osteotomia de Nivelamento da Meseta Tibial)	2	0	2	10
Prótese total de anca	2	0	2	10
Hemilaminectomia	4	0	4	20
<i>Ventral slot</i>	3	0	3	15
Osteossíntese do rádio	0	1	1	5
Osteossíntese do fêmur	3	1	4	20
Osteossíntese da tíbia	0	1	1	5
Recessão da cabeça do fêmur	3	0	3	15
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

#### 2.1.3.4- Endocirurgia

A endocirurgia envolve procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos. As vantagens desta técnica em relação à cirurgia aberta, residem no facto de permitir uma melhor visualização das estruturas (por maior ampliação) e uma incisão de menores dimensões, para além de possibilitar uma diminuição da dor no pós-operatório e uma recuperação mais rápida do paciente. Está também associada a um menor risco de contaminação. O procedimento mais frequente foi a OVH por laparoscopia (50%) (tabela 23).

**Tabela 23-** Distribuição da casuística de Cirurgia de tecidos moles nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Endocirurgia	Fip		
	Cães	Fi	fr (%)
Ovariohisterectomia por laparoscopia	4	4	50
Pericardiectomia	2	2	25
Cistoscopia com cesto para remoção de cálculos	2	2	25
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>100</b>



**Figura 2-** Pericardiectomia por Toracosopia num cão  
(Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Ars veterinária)

### 2.1.3.5- Outros procedimentos cirúrgicos

Na classificação de outros procedimentos cirúrgicos apresentados na tabela 24, foram totalizados seis casos. Estão inclusas três colocações de sondas nasogástricas em gatos com lipidose hepática, duas resoluções de otohematoma em pacientes caninos e a técnica inovadora de transplante fecal, realizada no Hospital Ars *veterinaria* num cão com doença inflamatória crônica do intestino refratária ao tratamento. Esta técnica compreende a administração de fluído fecal de um dador saudável num indivíduo com uma doença gastrointestinal específica. Neste seguimento, adiciona-se uma solução salina estéril à matéria fecal do dador e procede-se à homogeneização e filtração desta mistura. A suspensão final é administrada via retal através de um enema e depositada no ílio ou/e cólon, sendo que uma colonoscopia concomitante facilita o procedimento. O transplante fecal, pode ser benéfico na medida em que repõe e reestrutura a microbiota, embora o mecanismo subjacente seja pouco conhecido. Na medicina humana o procedimento é frequentemente utilizado no tratamento de infeções recorrentes por *Clostridium difficile* e outras afeções, tendo sido empregue nos últimos anos, embora em pequena escala, na medicina veterinária<sup>91</sup>.

**Tabela 24-** Distribuição da casuística de Outros procedimentos cirúrgicos nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Outros procedimentos cirúrgicos	Fip			
	Cães	Gatos	Fi	fr(%)
Colocação de sonda nasogástrica	0	3	3	50
Resolução de otohematoma	2	0	2	33,33
Transplante fecal	1	0	1	16,67
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

### 2.1.4-Outros procedimentos clínicos

#### 2.1.4.1-Exames complementares de diagnóstico Imagiológico

A tabela 25 apresenta os exames imagiológicos efetuados em ambos os hospitais onde o estágio foi efetuado. O HVAZP disponha de radiografia e ecografia e o Hospital Ars *veterinaria* contava além destes, com Tomografia Axial computadorizada (TAC) e Ressonância Magnética (RM). A execução deste último não foi, contudo, possível de observar. Esta área contabilizou 277 procedimentos.

**Tabela 25-** Distribuição da casuística de Exames complementares de diagnóstico Imagiológico nos dois hospitais, expressa por espécie (Fip) por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Exames complementares de diagnóstico Imagiológico		Fip		Fi	fr(%)
		Cães	Gatos		
Radiografia	Torácica	26	30	56	20,22
	Abdominal	19	18	37	13,36
	Apendicular	33	16	49	17,69
Ecografia	Abdominal	38	29	67	24,19
	Abdominocentese	4	2	6	2,17
	Cistocentese	23	18	41	14,80
	Ecocardiografia	10	5	15	5,42
TAC (Tomografia axial computadorizada)		6	0	6	2,17
Total		159	118	277	100

#### 2.1.4.2- Outros meios complementares de diagnóstico

A tabela 26 representa outros meios de diagnóstico observados durante o período de estágio, o que incluiu 99 procedimentos. Os perfis bioquímicos, hemogramas e esfregaços sanguíneos foram também realizados, embora não tenham sido contabilizados.

**Tabela 26-** Distribuição da casuística de outros exames complementares de diagnóstico nos dois hospitais, expressa por frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]

Outros meios complementares de diagnóstico		Fi	fr (%)
Teste de fluoresceína		9	9,09
Raspagem cutânea		4	4,04
Tricograma		2	2,02
Medição da T4 total e TSH plasmáticas		5	5,05
Teste rápido da Leishmaniose		9	9,09
Teste rápido de Fiv e Felv		11	11,11
Teste de <i>Schirmer</i>		8	8,08
Teste da Lâmpada de <i>Wood</i>		6	6,06
Teste de estimulação com ACTH		3	3,03
Teste de supressão com doses baixas de dexametasona		4	4,04
Citologia	Auricular	15	15,15
	Nódulo	10	10,10
	Linfonodo	8	8,08
Eletrocardiografia (ECG)		5	5,05
Total		99	100

## **II- Monografia: Feocromocitoma adrenal canino**

### **1-Anatomofisiologia das Glândulas adrenais**

#### **1.1-Anatomia topográfica**

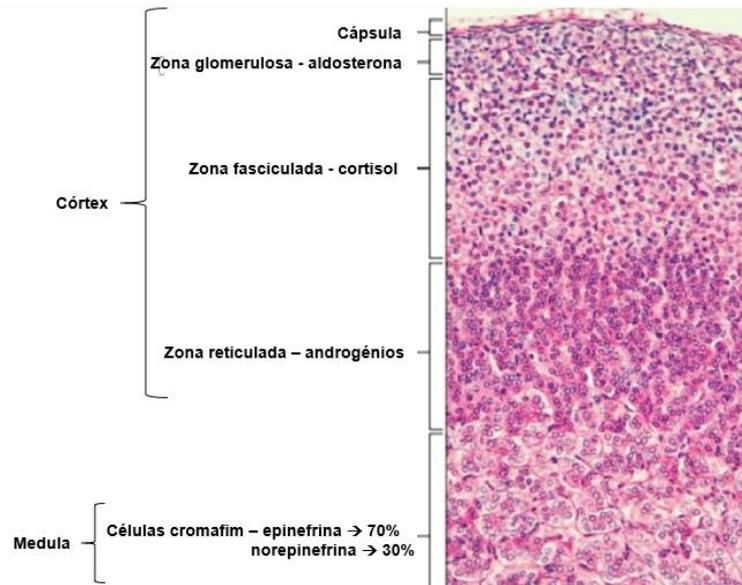
As glândulas adrenais são estruturas endócrinas bilaterais localizadas no espaço retroperitoneal, craniomedialmente aos rins. A glândula adrenal esquerda (GAE) situa-se ventralmente ao processo transversal da segunda vértebra lombar, é também delimitada medialmente pela aorta, lateralmente pelo rim esquerdo e caudalmente pela veia e artéria renal. A glândula adrenal direita (GAD) é de dimensões inferiores e mais cranial que a sua contralateral, situando-se ventralmente à última vértebra torácica e pilar do diafragma. É delimitada medialmente, pela veia cava caudal, à qual adere firmemente por meio de tecido conjuntivo (razão pela qual muitas vezes, a cápsula da glândula se apresenta contígua à túnica adventícia deste vaso sanguíneo). A GAD encontra-se mais próxima do hilo do rim ipsilateral e este constitui o seu limite ventrolateral além de que cranialmente, o lobo hepático lateral direito cobre dois terços da glândula<sup>92</sup>.

Morfologicamente as glândulas são assimétricas e irregulares uma vez que se moldam aos vasos próximos. Estima-se que as dimensões estejam compreendidas entre os valores de 2 cm a 3 cm de comprimento e 1 cm de largura no cão<sup>93</sup> e podem variar de tamanho, em função da idade e estado fisiológico do animal<sup>94</sup>.

#### **1.2-Histologia**

O parênquima das glândulas adrenais está dividido em córtex e medula, sendo que estas camadas podem ser consideradas órgãos distintos, apenas unidos topograficamente<sup>94</sup>. Neste seguimento, apenas uma linha de células corticais rodeia o vaso venoso central da medula, podendo também estar presentes pequenos aglomerados de células do córtex na zona medular, não existindo assim uma demarcação específica entre as duas entidades (Figura 3)<sup>95</sup>. Microscopicamente distinguem-se três camadas do córtex (do exterior para o interior): glomerulosa, fasciculada e reticulada, produtoras de mineralocorticóides, glucocorticóides e hormonas sexuais respetivamente<sup>96</sup>.

A medula adrenal é constituída essencialmente por células cromafins com potencial de se desenvolverem em neurónios simpáticos pós-ganglionares e produzirem catecolaminas (epinefrina e norepinefrina)<sup>96</sup>. O tecido cromafim pode ainda ser encontrado nos gânglios simpáticos e também adjacente à aorta e nos corpos carotídeos<sup>97</sup>.



**Figura 3-** Zonas da glândula adrenal com respectivas funções hormonais (Adaptado de Marieb & Cummings, 2004)

### 1.3-Vascularização e enervação

O suprimento arterial para as glândulas adrenais consiste em 20 a 30 pequenos ramos provenientes cranialmente da artéria frênica caudal e abdominal cranial (ou do seu tronco comum), medialmente da aorta, e caudalmente das artérias lombares e renais<sup>92,95</sup>. Por meio de anastomoses, essas artérias formam um plexo vascular que irriga o córtex. Consecutivamente, alguns destes vasos formam plexos sinusoides que penetram a medula e transportam sangue centripetamente entre as duas camadas<sup>96</sup>.

As células cromafins da medula podem ser produtoras de epinefrina ou de norepinefrina. As células que produzem epinefrina encontram-se junto aos sinusóides efluentes (recebendo sangue do córtex adrenal) que contêm as concentrações sanguíneas de glucocorticóides mais elevadas que qualquer outro fluido corporal<sup>98,99</sup>. Pelo contrário, as células que produzem norepinefrina recebem sangue de artérias que suprem diretamente a medula<sup>100</sup>.

O sangue venoso proveniente dos seios medulares e do complexo venoso medular é drenado para uma única veia adrenal. A veia cava caudal recebe o sangue diretamente da veia adrenal direita e a veia renal esquerda da veia adrenal ipsilateral<sup>92</sup>.

A maioria das fibras pré-ganglionares do sistema nervoso simpático que inervam a glândula adrenal, têm origem na coluna de células intermediolateral do segmento torácico quatro e 12 da medula espinhal, via nervo esplâncnico<sup>101</sup>. Estas fibras entram na glândula em feixes de 30 a 50 fibras, juntamente com os vasos sanguíneos, até atingirem a medula adrenal, onde inervam as células cromafins, libertando acetilcolina (Ach) e encefalinas nas sinapses<sup>102</sup>.

#### 1.4-Medula adrenal

A medula adrenal corresponde a um quarto da glândula adrenal<sup>97</sup> e é equiparada a um gânglio simpático modificado. A sua principal função é a secreção de catecolaminas para a corrente sanguínea. Sendo assim, as respostas da medula e do sistema simpático a determinado estímulo estão intimamente relacionadas<sup>101</sup>.

A maioria das células existentes na medula, são denominadas cromafins ou feocromócitos com estrutura poliédrica, dispendo-se em cordões ou aglomerados e formando uma densa rede com capilares e vénulas intercaladas<sup>94,96</sup>. Para além destas células, esta estrutura contém ainda células ganglionares e células sustentaculares (ou células de suporte)<sup>101</sup>. As primeiras, encontram-se dispostas individualmente, em grupos intercalados entre as células cromafins ou em associação com fibras nervosas. As células sustentaculares localizam-se na periferia dos aglomerados das células cromafins<sup>103</sup>.

As células cromafins possuem no seu citoplasma numerosos grânulos, similares aos neurosecretores que se encontram nos nervos simpáticos periféricos<sup>100</sup>. São designadas cromafins dada a reação histoquímica que ocorre quando expostas ao dicromato de potássio, que resulta na formação de pigmentos acastanhados em conjunto com a oxidação das catecolaminas. Consoante a coloração dos grânulos, distinguem-se dois grupos destas células, um secretor de epinefrina e outro de norepinefrina<sup>98</sup>. Adicionalmente, apesar da capacidade de se desenvolverem em neurónios simpáticos pós-ganglionares, os feocromócitos não dispõem de dendrites e axónios<sup>96,97</sup>. Esta característica está relacionada com a exposição a níveis elevados de cortisol provenientes do córtex adrenal, que inibe a diferenciação neuronal<sup>96</sup>. A concentração superior de glucocorticóides tem, para além disso, a função de induzir a expressão da enzima feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT) que permite a conversão da norepinefrina em epinefrina<sup>96,97,100</sup>.

A quantidade de catecolaminas armazenada nas células cromafins varia. Estima-se que nos cães, 70% destas células da medula adrenal excretam epinefrina e 30% excretam norepinefrina. Contudo, apesar da epinefrina em circulação ser totalmente proveniente da medula, a norepinefrina encontra-se maioritariamente como neurotransmissor nos terminais nervosos simpáticos e no sistema nervoso central, estimando-se que apenas 30% da total seja excretada pela medula<sup>96,100</sup>. De facto, embora a norepinefrina também seja armazenada na medula adrenal, não se encontra normalmente como uma hormona de circulação, a não ser que alcance elevadas concentrações, como pode acontecer por exemplo, em situações de estimulação intensa medular<sup>104</sup>.

As catecolaminas são armazenadas em vesículas intracelulares juntamente com outras substâncias entre as quais as cromograninas, adrenomedulinas, neuropeptido Y, péptido intestinal vasoativo, encefalinas, polipeptídeo Hipofisário Ativador de Adenilato Ciclase e ACTH, lípidos e proteínas. A relevância fisiológica destes péptidos não é inteiramente

conhecida mas pensa-se que a cromagranina A possa ter um papel importante no armazenamento e excreção das catecolaminas<sup>102</sup>.

A resposta simpática dos tecidos alvo a determinado estímulo, pode desencadear-se tanto por estimulação nervosa direta do sistema nervoso simpático (SNS) como por indução indireta da libertação de catecolaminas da medula adrenal, sendo que ambos os mecanismos funcionam em sinergia, desencadeando-se sincronicamente, excetuando situações específicas. O fluxo simpatoadrenal responde a alterações da pressão arterial e venosa bem como das composições plasmáticas de oxigénio, dióxido de carbono, pH e concentrações de hormonas e substratos. Por esta razão, a medula adrenal não é essencial à sobrevivência uma vez que não é o único órgão produtor de catecolaminas, embora desempenhe um papel importante no equilíbrio fisiológico<sup>104,105</sup>.

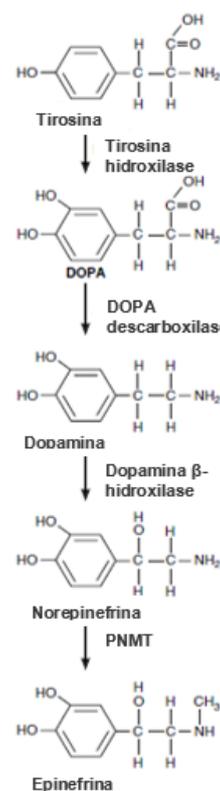
#### 1.4.1- Catecolaminas

##### 1.4.1.1-Síntese de catecolaminas

As catecolaminas são moléculas com um grupo catecol e uma cadeia lateral de amina e incluem a dopamina, norepinefrina e epinefrina<sup>102</sup>.

A síntese de catecolaminas (figura 4) inicia-se com o aminoácido tirosina que provém da ingestão de alimentos ou é sintetizada a partir da hidroxilação da fenilalanina no fígado<sup>98,100</sup>.

A acetilcolina (ACh) proveniente dos neurónios pré-ganglionares, liga-se aos recetores nicotínicos existentes nas células cromafins, permitindo a ativação da enzima tirosina hidroxilase (essencial à síntese) por meio de um mecanismo cálcio-dependente<sup>106</sup>. A cadeia de síntese inicia-se então com o transporte da tirosina<sup>100</sup> para o interior do citoplasma das células cromafins. Subsequentemente, dá-se a hidroxilação do aminoácido pela enzima tirosina hidroxilase que origina dihidroxifenilalanina (DOPA)<sup>104</sup>. Esta conversão constitui a etapa limitante da taxa de produção de catecolaminas, uma vez que, quando se dá a depleção de catecolaminas intracelulares, a atividade enzimática da tirosina hidroxilase rapidamente aumenta<sup>102</sup>. A DOPA é convertida em dopamina pela enzima DOPA descarboxilase. Seguidamente a dopamina é transportada para os grânulos onde é convertida em norepinefrina pela enzima dopamina beta-hidroxilase<sup>96</sup>. No caso da célula ser secretora de norepinefrina, a cadeia bioquímica termina nesta etapa e a hormona permanece armazenada nos grânulos<sup>98</sup>. Nas células secretoras de epinefrina, a norepinefrina é constantemente transportada dos grânulos para o citoplasma,



**Figura 4- Biossíntese de catecolaminas.** DOPA: *l*-dihidroxifenilalanine; PNMT: *feniletanolamina-N-metiltransferase* (Adaptado de Fitzgerald, 2018)

onde é convertida em epinefrina por um processo de metilação catalisado pela enzima PNMT, onde S-adenosilmetionine (SAM) é o dador do grupo metil<sup>104,106</sup>.

Como referido anteriormente, o cortisol proveniente da circulação sanguínea do córtex adjacente, permite regular a produção desta catecolamina através da ativação da expressão do gene da PNMT<sup>96</sup>. A PNMT também tem expressão, embora limitada, a nível dos pulmões, coração, rins, fígado, pâncreas e baço ainda que estes tecidos contribuam com níveis baixos de epinefrina no plasma<sup>107</sup>. A epinefrina pode posteriormente ser transportada para os grânulos, através dos transportadores vesiculares de monoamina.

#### **1.4.1.2-Secreção de catecolaminas**

Os grânulos das células cromafins funcionam como uma reserva funcional de catecolaminas, sendo estas protegidas da degradação enzimática pela monoamina oxidase intracelular<sup>104</sup>.

A secreção da epinefrina e norepinefrina dá-se em resposta a variados estímulos de stress como por exemplo, o exercício, hipoglicémia ou hipotensão<sup>97</sup> e ocorre devido a um fluxo descendente de impulsos nervosos de centros reguladores no cérebro<sup>104</sup>. Os centros que iniciam a resposta simpática pertencem ao hipotálamo e tronco cerebral que recebem estímulos do córtex cerebral, sistema límbico e outras regiões<sup>96</sup>.

A libertação de catecolaminas é por exocitose, que engloba a fusão da membrana do grânulo com a membrana da célula com conseqüente extrusão do conteúdo para a corrente sanguínea<sup>104</sup>. Neste processo, também os componentes solúveis dos grânulos como as enzimas, cromograninas e péptidos vasoativos são co-libertados para o espaço extracelular e eventualmente, atingem a circulação sanguínea<sup>103</sup>.

A norepinefrina sintetizada nas terminações dos neurónios das fibras nervosas adrenérgicas e que é secretada diretamente num tecido, permanece ativa por poucos segundos, o que significa que existe uma rápida recaptção e difusão. Comparativamente, isto não se verifica na norepinefrina e epinefrina excretadas na corrente sanguínea pela medula adrenal, que têm uma semi-vida biológica de dois a quatro minutos até ao seu metabolismo num tecido específico<sup>105</sup>.

A maioria dos estímulos de stress, incluindo o de hipoglicémia, causam uma maior taxa de libertação de epinefrina comparativamente à norepinefrina. Uma exceção verifica-se em situações de hipoxia onde a libertação de norepinefrina é mais elevada. Dado que as células secretoras de norepinefrina se localizam mais afastadas dos vasos sanguíneos, estando mais suscetíveis a lesões por hipoxia, esta pode ser uma explicação para a diferença de secreção<sup>100</sup>.

#### **1.4.1.3-Metabolismo das catecolaminas**

A maioria do metabolismo das catecolaminas ocorre nas células em que são sintetizadas. As catecolaminas encontram-se em constante difusão dos grânulos onde estão

armazenadas para o citoplasma, num equilíbrio entre transporte passivo para o exterior dos grânulos e transporte ativo para o interior dos mesmos através dos transportadores de monoamina. Neste contexto, 10% das catecolaminas são metabolizadas no citoplasma e as restantes 90% recaptadas para os grânulos, aplicando-se este mecanismo à medula adrenal e aos nervos simpáticos<sup>100,108</sup>. Assim, na medula, embora as catecolaminas passem por um processo de exocitose a partir das vesículas de armazenamento e por isso são libertadas intermitentemente, os seus metabolitos são continuamente libertados na circulação sanguínea<sup>102</sup>.

As catecolaminas podem ser metabolizadas por diferentes enzimas, como a monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT), que têm ambas elevada concentração no fígado, rins e tecidos neuronais<sup>104</sup> (figura 5).

Contudo, a principal ação da enzima COMT é na medula adrenal, onde participa no metabolismo constante nas células cromafins. No citoplasma, esta enzima converte a norepinefrina em normetanefrina (NMN) e a epinefrina em metanefrina (MN), contribuindo esta via adrenomedular com 23% da NMN e 91% da MN dos níveis totais plasmáticos destes metabolitos, sendo por isso considerada a sua fonte primária<sup>100</sup>. Constata-se que na medula adrenal, esta isoenzima tem uma afinidade mais elevada para as catecolaminas, comparativamente à COMT existente noutros tecidos (como fígado e rins)<sup>109</sup>.

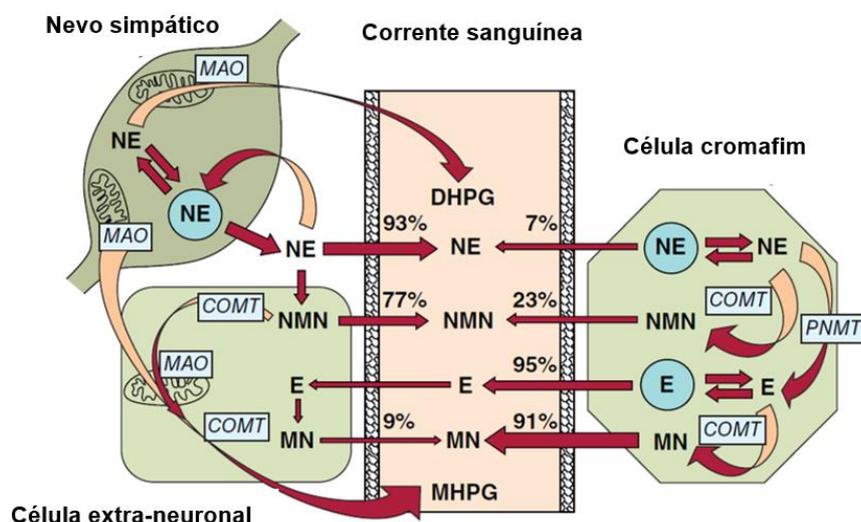
A enzima MAO tem elevada importância na via de metabolismo intraneuronal das catecolaminas, uma vez que existe predominantemente nas mitocôndrias dos neurónios. Dessa forma, nos nervos simpáticos, o neurotransmissor norepinefrina é catalisado por esta enzima, por um mecanismo similar ao decorrido nas células cromafins<sup>107</sup> e o seu metabolito, 3,4-diidroxifenilglicol (DHPG), libertado na circulação sanguínea<sup>110</sup>. Sendo assim, a via metabólica neuronal não contribui com os metabolitos NMN e MN<sup>108</sup>.

Quanto às catecolaminas em circulação, estas podem passar por uma via de metabolismo nos tecidos extra-neuronais, particularmente no fígado, contribuindo este processo com apenas 25% do metabolismo destas hormonas<sup>108</sup>. A via metabólica principal nestes tecidos é através da enzima MAO convertendo tanto a epinefrina como a norepinefrina em DHPG. A COMT pode participar posteriormente num processo de metabolização de DHPG em ácido vanilmandélico (VMA). Adicionalmente, considerando esta via extra-neuronal, a enzima COMT metaboliza também a epinefrina circulante proveniente da medula adrenal bem como a norepinefrina libertada das terminações nervosas, embora em reduzida quantidade no primeiro caso (9% da MN total plasmática) e maior quantidade no segundo (77% da NM total plasmática)<sup>100,108</sup>. As diferentes vias de metabolismo das catecolaminas podem ser observadas na figura 5.

As catecolaminas podem, além disso, ser inativadas no sistema gastrointestinal, por conjugação com o sulfato ou glucuronido<sup>97</sup>.

Os metabolitos finais e inativos mais comuns são assim, a normetanefrina, metanefrina e o ácido vanilmandélico<sup>97</sup>. Estes metabolitos, as catecolaminas conjugadas e as

catecolaminas livres (em reduzida percentagem) são excretados na urina, sendo que, destes compostos, a normetanefrina e metanefrina constituem 50%.



**Figura 5-** Diferentes localizações do metabolismo das catecolaminas e respectivas contribuições percentuais para os níveis de concentração plasmática. (Adaptado de Fitzgerald, 2018)

#### 1.4.1.4-Mecanismo de ação das catecolaminas

Muitos órgãos e tecidos são afetados por uma resposta simpático-adrenal. Os efeitos resultantes suportam o organismo em situações de eventos stressantes, mediando a resposta de “luta ou fuga”. Em muitos casos, o débito adrenomedular, está de acordo com a atividade nervosa simpática. Contudo, alguns estímulos como a hipoglicemia, evocam uma maior resposta da parte da medula adrenal<sup>96,102</sup>. As hormonas provenientes da medula adrenal têm praticamente os mesmos efeitos que uma estimulação simpática direta excetuando que, após o término do estímulo, os efeitos das catecolaminas das células cromafins se prolongam por mais tempo<sup>105</sup>.

As catecolaminas influenciam a função de cada sistema nos organismo, mediante os recetores existentes nas membranas celulares que se distribuem pelo sistema nervoso central e tecidos periféricos<sup>104,100</sup>. Estes recetores são designados adrenérgicos e dividem-se em duas grandes classes: recetores  $\alpha$  e recetores  $\beta$ . Os recetores  $\alpha$  subdividem-se em  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e os  $\beta$  em  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ <sup>105</sup>. A estimulação destes recetores, desencadeia respostas adrenérgicas (tabela 27) que dependem de proteínas G reguladoras que uma vez associadas aos recetores, ativam a cascata intracelular, promovendo por sua vez as respostas características de cada um e consecutivamente dos tecido alvo<sup>104</sup>.

**Tabela 27- Órgão-alvo, Tipos de recetor e efeitos das catecolaminas (Adaptado de Galac, 2017)**

Órgão/Tecido	Tipo de recetor	Efeito
<b>Sistema cardiovascular</b>	$\beta 1$	Aumenta a força de contração e FC
	$\alpha 1$	Vasoconstrição (e aumento da PA)
	$\alpha 2$	Vasoconstrição (e aumento da PA)
	$\beta 2$	Vasodilatação
<b>Músculo brônquico</b>	$\beta 2$	Broncodilatação
<b>Trato gastrointestinal</b>	$\beta 2$	Diminuição da motilidade
<b>Ilhotas pancreáticas</b>	$\alpha 2$	Diminuição da excreção de glucagon e insulina
	$\beta 2$	Aumento da excreção de glucagon e insulina
<b>Fígado</b>	$\alpha 1$ e $\beta 2$	Aumento da neoglicogénese e glicogenólise
<b>Tecido/célula adiposo(a)</b>	$\beta 2$ e $\beta 3$	Aumento da lipólise
<b>Bexiga</b>	$\alpha 2$	Aumento do tónus do esfíncter
	$\beta 2$	Relaxamento do músculo detrusor
<b>Olho</b>	$\alpha 1$	Midríase

É importante referir que as funções destes recetores podem ser tanto excitatórias como inibitórias. Assim, os recetores  $\alpha$  e  $\beta$  não estão necessariamente associados a uma destas funções, mas sim à afinidade das hormonas quando se ligam aos mesmos nos diferentes órgãos<sup>105</sup>.

Os recetores  $\beta 3$  apresentam maior resposta quando estimulados pela norepinefrina, comparativamente à epinefrina. Contrariamente, nos recetores  $\beta 2$ , a afinidade é superior para a epinefrina. Ambas as catecolaminas têm aproximadamente a mesma potência na estimulação dos recetores  $\beta 1$  e  $\alpha$ <sup>96,97</sup> (tabela 28). Seguidamente, serão abordados os efeitos da estimulação de cada recetor e posteriormente, serão referidos e agrupados os efeitos gerais fisiológicos das catecolaminas.

**Tabela 28- Tipos de recetores e potência agonista associada (Adaptado de Fitzgerald 2018 e White & Porterfield, 2013)**

Recetor	Potência agonista
$\alpha 1$	Epinefrina= Norepinefrina
$\alpha 2$	Epinefrina= Norepinefrina
$\beta 1$	Epinefrina= Norepinefrina
$\beta 2$	Epinefrina > Norepinefrina
$\beta 3$	Norepinefrina > Epinefrina

Especificando, um dos principais efeitos produtores da estimulação dos recetores  $\alpha_1$ , é a vasoconstrição das artérias e veias levando ao aumento da pressão sanguínea sistêmica, já que se encontram maioritariamente no músculo liso<sup>104</sup>. Os recetores  $\alpha_2$  podem também mediar a vasoconstrição coronária bem como a vasodilatação arterial<sup>112</sup> e acresce a sua importante localização pré-sináptica nos gânglios simpáticos, onde a norepinefrina controla a sua própria libertação através de um mecanismo de *feedback* negativo<sup>100</sup>.

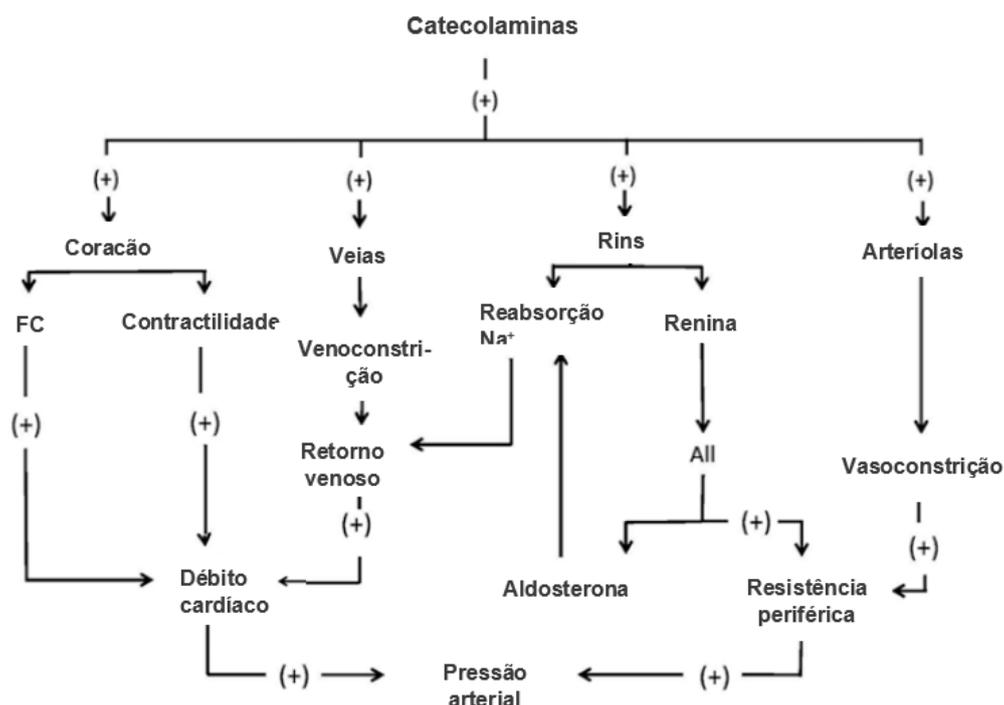
A ativação dos recetores  $\beta_1$  nos cardiomiócitos, resulta no aumento do ritmo e contratilidade cardíaca pelo efeito inotrópico positivo<sup>112</sup>, sendo que este processo pode ser modulado por um mecanismo reflexo (por exemplo, o aumento do ritmo cardíaco é limitado pela estimulação vagal simultânea)<sup>97,102</sup>. Adicionalmente, a estimulação destes recetores, leva também a um aumento da pressão arterial, por indução da libertação da renina pelo rim, convertendo por sua vez o angiotensinogénio em angiotensina I e II<sup>112</sup>. Os processos de vasodilatação, broncodilatação e o aumento do metabolismo intermediário são promovidos por estimulação da epinefrina nos recetores  $\beta_2$ <sup>97,98</sup>. Durante o exercício ou em hipoglicémia, estes recetores desempenham um papel importante dado à sua localização no fígado onde, desencadeiam os metabolismos de produção de glicose: a glicogenólise e neoglicogénese. Promovem também, o aumento da velocidade de contração do músculo esquelético e a glicogenólise no mesmo. Além disso, ativam a lipólise nas células adiposas, aumentando a concentração de ácidos gordos livres no sangue. Similarmente, os recetores  $\beta_3$  têm maior expressão no tecido adiposo onde promovem a lipólise<sup>100</sup>.

A dopamina ativa os recetores D1 e D2. O primeiro resulta em vasodilatação das artérias renais proporcionando o aumento do fluxo sanguíneo e excreção do sódio, enquanto que a ativação do segundo inibe a secreção de norepinefrina dos nervos simpáticos terminais e também o impulso nervoso nos gânglios simpáticos. Consequentemente, há algum efeito inotrópico negativo cardíaco<sup>100,112</sup>.

A densidade dos diferentes recetores e respetivos subtipos nos tecido-alvo, bem como a variação de concentrações de epinefrina e norepinefrina, são fatores que influenciam os efeitos das catecolaminas<sup>102</sup>. Como exemplo, em reduzidas concentrações, a epinefrina estimula preferencialmente os recetores  $\beta_2$  causando vasodilatação. Contudo, em concentrações elevadas, pode estimular os recetores  $\alpha$  sobrepondo-se à vasodilatação e favorecendo a vasoconstrição<sup>105</sup>.

Os efeitos fisiológicos das catecolaminas podem então ser agrupados em três grandes categorias principais: circulatória, metabólica e visceral.

Na categoria das alterações circulatórias, tanto a norepinefrina como a epinefrina (esta última, no caso de existir em elevadas concentrações) atuam nos recetores  $\alpha_1$  e  $\beta_1$ <sup>102</sup>, causando aumento da resistência periférica e débito cardíaco, por efeitos na contratilidade do coração, constrição de veias e arteríolas e ativação do sistema renina-angiotensina renal<sup>104</sup> (esquema 1).



**Esquema 1-** Efeito das catecolaminas na pressão sanguínea. (+ - Estimulação simpática; FC- Frequência cardíaca; A II- Angiotensina II) (Adaptado de Landsberg, 2018)

As catecolaminas têm duas principais funções a respeito do metabolismo: mobilização de substrato (lipólise, glicogenólise e neoglicogênese) e aumento da taxa metabólica<sup>104</sup>. A hipoglicemia é um estímulo forte para a liberação da epinefrina da medula adrenal<sup>98,100</sup>. A indução dos receptores  $\alpha_2$  diminuem os efeitos da insulina e a estimulação dos receptores  $\beta$  aumentam a liberação de glucagon. Esta catecolamina desenvolve por isso a principal função no metabolismo, já que o seu efeito metabólico é cinco a dez vezes mais potente que o da norepinefrina. Com efeito, a epinefrina secretada pode aumentar a taxa metabólica basal cem vezes acima do valor normal<sup>105</sup>.

Complementarmente, na última categoria, as catecolaminas atuam no músculo liso extravascular. Estes efeitos incluem por exemplo, relaxamento da árvore brônquica, bexiga e intestinos e estímulo concomitante dos esfíncteres correspondentes<sup>100,104</sup>.

## 2-Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor neuro-endócrino com origem nas células cromafins da medula adrenal e produtor de catecolaminas. O nome, foi proposto por Ludwig Pick em 1912, fundamentando-se nos termos gregos *phaio* (castanho) e *chroma* (cor)<sup>113</sup>. Tumores similares mas com origem extra-adrenal, nos gânglios do sistema nervoso autônomo, são designados paragangliomas<sup>114</sup>.

As afeções da medula adrenal mais prevalentes são as neoplasias. Outros tumores com origem nas células da neuroectoderme são designados de neuroblastomas e

ganglioneuromas. Porém, o feocromocitoma prevalece como a afeção primária adrenomedular mais comum em cães<sup>103</sup>.

Estatisticamente, a taxa média de envolvimento da medula adrenal em situações metastáticas é de 21 % na espécie canina. Os carcinomas e melanomas compreendem a maior percentagem de origem destas metástases, que normalmente se localizam bilateralmente nas glândulas adrenais<sup>99</sup>.

O diagnóstico *ante mortem* do feocromocitoma é difícil e requer um elevado nível de suspeita, dado que os sinais clínicos são intermitentes e podem mimetizar diversas outras afeções mais comuns<sup>111,115</sup>. Assim, a maioria dos feocromocitomas no cão (48% a 80%), são diagnosticados no decorrer do exame *post mortem*. Muitos destes tumores são encontrados incidentalmente durante o exame abdominal ecográfico, sem a presença de sintomatologia associada<sup>116</sup>.

Os feocromocitomas podem ser unilaterais, o que corresponde à maioria na espécie canina (90%), ou bilaterais<sup>117</sup>. Muitas destas neoplasias são consideradas funcionais devido à sua capacidade de excessiva secreção de catecolaminas, causando conseqüentemente sinais clínicos característicos do aumento destas hormonas no sangue. No entanto, cerca de 50% destes tumores são não funcionais (ou inativos) e apenas causam sintomatologia associada ao seu efeito massa<sup>118,119</sup>.

Além disso, estas neoplasias podem ser consideradas benignas ou malignas. Embora o comportamento biológico deste tumor seja imprevisível e os métodos de classificação controversos, nos humanos, os critérios de classificação de malignidade são definidos pela presença de metástases e não pela invasão local do tumor<sup>120</sup>. Na espécie canina, a taxa de crescimento dos feocromocitomas é imprevisível e pode variar de baixa a muito alta, sendo que o grau de malignidade destas neoplasias parece superior à reportada em humanos. Segundo a literatura disponível, a invasão dos vasos (aorta, veia cava caudal, veias renais e hepáticas), bem como dos tecidos adjacentes, está presente em 39% a 50% dos casos<sup>102</sup>. Metástases em linfonodos regionais, fígado, baço, rins, pâncreas, pulmões, coração, osso e sistema nervoso central engloba 13% a 24% dos animais<sup>102,121</sup>. Assim, nos cães, considera-se que tanto a invasão local como a ocorrência de metástases são critérios na determinação do grau de malignidade e prevê-se que mais de 50% dos feocromocitomas caninos sejam considerados malignos<sup>102,115,122</sup>.

Os feocromocitoma são frequentemente relatados em conjunto com outras doenças<sup>119</sup>. Aproximadamente 50% dos cães com feocromocitoma têm neoplasias concomitantes e histologicamente não relacionadas<sup>123</sup>. Estas neoplasias podem ser produtoras de hormonas e incluem tumores adrenocorticais, tumores hipofisários, tumores da paratiróide, tumores da tiróide e insulinosas. Os linfomas e hemangiosarcomas, tumores não endócrinos, foram também descritos em coexistência com os feocromocitomas<sup>117</sup>.

A etiologia deste tumor em cães é amplamente desconhecida. Existe a possibilidade de uma relação funcional entre o hiperadrenocorticismismo (de origem tumoral adrenocortical ou

hipofisária) e a coexistência de feocromocitoma. Dado que as células cromafins na medula adrenal, estão expostas ao sangue venoso proveniente do córtex adrenal, um aumento da concentração do cortisol medular aumentaria a secreção de catecolaminas. Consequentemente, a teoria relaciona este aumento, com a possível hiperplasia da medula adrenal ou neoplasia<sup>111,124</sup>.

Nos humanos, verifica-se que aproximadamente 30% dos pacientes com tumores secretores de catecolaminas, possuem uma mutação genética<sup>125</sup>. Neste seguimento, mutações da linha germinativa da subunidade D de succinato desidrogenase (SDHD) estão associadas ao feocromocitoma familiar na espécie humana e teoricamente, acredita-se que o mesmo aconteça nos cães devido à semelhança de sequências<sup>126</sup>. Além disso, os feocromocitomas podem também ocorrer como parte da síndrome da neoplasia endócrina múltipla (MEN- *multiple endocrine neoplasia*)<sup>127</sup>. Esta síndrome é uma desordem complexa hereditária rara e caracteriza-se pela presença de duas ou mais neoplasias de tecidos endócrinos diferentes. A forma MEN tipo 2 nos humanos, engloba o carcinoma medular da tireóide, hiperparatireoidismo e feocromocitoma e a maioria dos casos reportados em medicina veterinária foram consistentes com este tipo<sup>120,128</sup>. Contudo, nos casos descritos em humanos foi possível avaliar a causa da forma MEN 2 que está associada à mutação do RET-*proto-oncogene*. Esta avaliação genética não está descrita nos estudos existentes em medicina veterinária e por essa razão, existe apenas uma comparação com a classificação da síndrome MEN humana<sup>102,120</sup>.

Os feocromocitomas podem variar muito em tamanho, porém, é frequente serem de grandes dimensões (>10 cm de diâmetro) e incorporarem uma área abrangente da glândula afetada<sup>99</sup>.

## 2.1-Epidemiologia

O feocromocitoma é considerado raro tanto na espécie humana como canina, representando entre 0.01% a 0,1% das neoplasias caninas. Nos gatos estão descritos apenas alguns casos, sendo considerado extremamente raro<sup>102</sup>. Contudo, dadas as dificuldades de diagnóstico associadas a este tumor, é provável uma maior prevalência de casos dos que os geralmente diagnosticados<sup>97</sup>.

Os animais com esta afeição têm frequentemente uma idade avançada (superior a 10 anos) mas o intervalo abrange idades entre 1,6 a 18 anos<sup>99,117</sup>.

Não parece existir predisposição para o sexo nem para a raça, já que a relação de fêmea e macho aproxima-se de 1:1 e foram descritas mais de 40 raças afetadas<sup>102</sup>. Algumas destas últimas apresentam-se sobre-representadas como o *Labrador Retriever*, *Golden Retriever*, Boxer, Leão da Rodésia e *Terriers*, o que pode apenas refletir a sua popularidade<sup>111</sup>.

## 2.2- Fisiopatologia

A maioria dos feocromocitomas causa uma hipersecreção de catecolaminas, sendo que nos humanos, a taxa de liberação destas hormonas pode alcançar 27 vezes os valores considerados normais para a medula adrenal<sup>100</sup>.

Estes tumores são classificados como heterogêneos, em consequência das características individuais do tipo de catecolaminas produzidas, da ampla variação de quantidades excretadas e modo de excreção episódico ou contínuo<sup>129</sup>.

Nos humanos, a maior parte dos feocromocitomas (bem como as metástases associadas ao tumor) produzem predominantemente norepinefrina, contrariamente ao que sucede na medula adrenal normal, embora existam relatos de tumores que excretam maioritariamente epinefrina. Podem ainda produzir igualmente ambas as catecolaminas e raramente são produtores de dopamina. Os padrões de excreção de feocromocitomas em cães ainda não foram documentados<sup>102,115</sup>. Contudo, *Reusch*<sup>102</sup> propõe que à semelhança dos humanos, prevaleça um maior número de casos com elevadas concentrações de norepinefrina e uma minoria com níveis elevados de epinefrina.

Como mencionado anteriormente, a hidroxilação da tirosina em DOPA é o primeiro passo da síntese das catecolaminas. Na medula adrenal normal, a tirosina hidroxilase é responsável por esta conversão e consequentemente, a elevação das concentrações de norepinefrina exerce um efeito de inibição sobre esta enzima. No entanto, esta retroação negativa não se encontra funcional num feocromocitoma, resultando na inexistência de controlo da produção e liberação de catecolaminas<sup>115,119</sup>. Constam como explicações da inibição do *feedback* negativo devido ao tumor, a elevação anormal de atividade da tirosina hidroxilase ou o aumento demasiado rápido da degradação de norepinefrina de forma a que não se dê a sua acumulação<sup>115,127</sup>.

O feocromocitoma distingue-se ainda fisiologicamente da medula adrenal normal, pela ausência de enervação<sup>130</sup>. Por conseguinte, a excreção de catecolaminas não é mediada por impulsos nervosos, ocorrendo por difusão e não por excitose<sup>127</sup>. O fluxo sanguíneo, uma pressão direta no tumor e certos medicamentos influenciam os padrões de excreção do feocromocitoma que podem ser contínuos, descontínuos ou ambos. Assim, o exercício físico ou alteração postural, poderão ser fatores de indução da liberação das catecolaminas, embora ainda não seja claro, e por isso difícil de prever, o fator temporal e quantitativo associado a à excreção das hormonas num feocromocitoma específico<sup>112</sup>.

Além disso, estes tumores podem produzir outras hormonas e péptidos como a adrenomedulina, polipéptido intestinal vasoativo, ACTH, neuropeptido Y, endotelina-1, somatostatina, fator natriurético atrial e peptídeo relacionado com a paratormona<sup>102,112</sup>. Estas substâncias podem ainda repercutir-se no quadro clínico consoante a sua ação vasodilatadora ou vasoconstritora <sup>112</sup>.

Parece existir uma correlação entre o tamanho do feocromocitoma e a gravidade e presença de sinais clínicos. Deste modo, tumores mais pequenos são propícios a constituir achados acidentais, uma vez que excretam quantidades menores de hormonas<sup>102</sup>, contrariamente a tumores maiores que tendem a libertar marcadores tumorais de forma mais variável e imprevisível. Tal, pode ter como explicação o facto de que uma maior dimensão predispõem ao desenvolvimento de necroses e quistos o que resulta em áreas não funcionais<sup>100</sup>.

### 2.3- Sintomatologia

Os sinais clínicos associados ao feocromocitoma estão diretamente relacionados com a síndrome paraneoplásica caracterizada pela excessiva excreção de catecolaminas, e menos frequentemente, com a invasão local do tumor, efeito massa ou metástases<sup>102,111,117,131</sup>. Aproximadamente 30% a 50% dos cães com feocromocitomas manifestam sintomatologia<sup>116</sup>, porém, muitos sinais clínicos da neoplasia são pouco específicos e característicos de afeções mais comuns. Por essa razão, o tumor é muitas vezes apelidado de “grande mímico”<sup>111,117</sup>. Complementarmente, a libertação de hormonas pelo feocromocitoma é imprevisível e quase sempre episódica, sendo que estes últimos podem ocorrer variavelmente durante o dia ou em intervalos de semanas ou mesmo meses<sup>117,127</sup>. Usualmente, no espaço entre episódios, os animais não apresentam qualquer outra manifestação clínica<sup>115</sup>. Contudo menos frequentemente, podem existir casos com sinais clínicos constantes (como a letargia, poliúria e polidipsia) e episódios pontuais de sinais adicionais (como a taquicardia e arfar)<sup>102</sup>.

Associado ao padrão de excreção de catecolaminas, as quantidades das mesmas produzidas pelo tumor também são importantes para a delineação do quadro sintomatológico<sup>112</sup>. O conteúdo celular tem normalmente elevados níveis de hormonas, mas o metabolismo varia de tumor para tumor. Os feocromocitomas designados como não-funcionais armazenam e metabolizam as catecolaminas e excretam concentrações mais altas de metabolitos (metanefrina, normetanefrina e VMA) para o plasma. Assim, nestes tumores, a elevação de catecolaminas na corrente sanguínea ocorre apenas se existirem crises, o que nesse momento equivale ao mesmo grau de perigo que os outros feocromocitomas. Podem ainda, tornar-se clinicamente evidentes, apenas quando atingem dimensões superiores<sup>127,132</sup>.

A gravidade dos sinais pode ser semelhante em cada episódio, mas normalmente progride no tempo, podendo levar à morte<sup>102</sup>.

O tipo de catecolamina e as suas ações, locais e recetores no qual reproduzem efeito, estão fortemente relacionados com os sinais clínicos. Sendo assim, a norepinefrina parece a principal responsável pelo aumento da pressão arterial e a epinefrina por potenciar os sinais cardiorrespiratórios e metabólicos<sup>120</sup>.

As manifestações mais frequentes nos cães, são a fraqueza e letargia (não-específicos), taquipneia e colapso agudo ou episódico<sup>117</sup>. A tabela 29 categoriza os sinais clínicos e a tabela 30 demonstra a frequência dos sinais clínicos em conformidade com estudos existentes.

**Tabela 29-** Sinais clínicos relacionados com o excesso de catecolaminas em cães com feocromocitoma (Adaptado de Galac, 2017 e Reusch, 2015)

<b>Sinais clínicos</b>	
<b>Excesso de catecolaminas</b>	
<i>Não específicos</i>	Anorexia, perda de peso, letargia
<i>Sistema cardiorrespiratório e/ou hipertensão</i>	Taquipneia, dispneia, taquicardia, arritmias, colapso, membranas mucosas pálidas, hemorragias, cegueira súbita
<i>Sistema neuromuscular</i>	Fraqueza, ansiedade, desorientação, ataxia, tremores, convulsões
<i>Heterogêneos</i>	Poliúria/polidipsia, vômito, diarreia, dor abdominal
<i>Aorta (tromboembolismo aórtico)</i>	Dor e fraqueza dos membros posteriores, paraparesia, ausência de pulso femoral, extremidades frias
<b>Invasão local da veia cava ou Efeito massa</b>	Ascite, edema dos membros posteriores, distensão das veias epigástricas caudais
<b>Rutura do tumor</b>	Letargia severa aguda, abdômen doloroso, taquipneia, taquicardia, fraqueza, colapso, membranas mucosas pálidas, aumento do TRC
<b>Metástases</b>	
<i>Cérebro</i>	Convulsões, outros sinais relacionados com o CNS
<i>Canal vertebral ou osso</i>	Tetraparesia, paraparesia, ataxia, claudicação, tumefação, dor localizada

**Tabela 30-** *Frequência de sinais clínicos em dois estudos com 61 e 50 pacientes caninos com feocromocitoma<sup>133,134</sup> ( adaptado de Galac et al, 2017)*

<b>Sinais clínicos</b>	<b>Porcentagem de cães (%)</b>
<i>Fraqueza/letargia</i>	40
<i>Arritmias cardíacas</i>	30
<i>Taquipneia</i>	25
<i>Anorexia</i>	25
<i>Vômito</i>	24
<i>Colapso</i>	22
<i>Poliúria/polidipsia</i>	20
<i>Perda de peso</i>	20
<i>Dor abdominal</i>	14
<i>Mucosas pálidas</i>	14
<i>Distensão abdominal</i>	12
<i>Convulsões</i>	8

### 2.3.1- Hipertensão sistêmica

A maioria dos sinais clínicos derivados do excesso de catecolaminas em circulação, são consequentes da hipertensão sistêmica<sup>115,118</sup>.

Nos humanos é considerado o sinal clínico mais prevalente (95% dos afetados), quer seja de forma constante ou paroxística, sendo que 0,2% a 0,6% do total de pacientes com esta manifestação são diagnosticados com feocromocitoma<sup>119,131,112</sup>. As evidências sugerem ainda, que os tumores produtores de norepinefrina estão relacionados com maior prevalência de hipertensão enquanto que os casos onde ocorre maior produção de epinefrina, associam-se a uma influência variável na pressão sanguínea<sup>112</sup>.

Embora os dados relativos à hipertensão associada ao feocromocitoma na espécie canina sejam menos consistentes, os estudos atuais refletem uma porcentagem que pode variar entre 25% a 86%<sup>109,131</sup>. A pressão arterial elevada constitui um sinal importante para proceder a mais testes diagnósticos de modo a detetar a presença de feocromocitoma. Nesta medida, propõe-se que uma pressão sistólica superior a 180 mmHg e uma pressão diastólica superior a 95mmHg, principalmente na ausência de azotemia, devem direcionar para esta abordagem diagnóstica<sup>135</sup>. Quanto mais elevada é a pressão arterial sistólica, maior a probabilidade da existência de um feocromocitoma ( valores superiores a 300 mmHg, foram verificados apenas em cães com esta neoplasia)<sup>102</sup>. Contudo, a inexistência de hipertensão sistêmica não deve excluir presença desta neoplasia<sup>117,136</sup>.

Do ponto de vista fisiopatológico, como mencionado anteriormente, podemos relacionar o excesso de catecolaminas produzidas pelo tumor com a sobre-estimulação adrenérgica dos recetores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta_1$  predispondo ao aumento da resistência periférica e do débito cardíaco, levando à hipertensão arterial<sup>104112</sup>.

Adicionalmente às catecolaminas, os feocromocitomas produzem outras substâncias vasoativas (neuropeptido Y, adrenomedulina e péptido arterial natriurético) que podem originar hipertensão<sup>132</sup>. Particularmente, o neuropeptido Y, que é um vasoconstritor não-adrenérgico com elevada potência<sup>100</sup>. Além disso, também a compressão da artéria renal pelo tumor compromete a circulação sanguínea, o que pode aumentar a produção de renina e conseqüentemente, a pressão arterial<sup>102</sup>.

A hipertensão sistêmica pode levar a afeções secundárias como a cardiomiopatia hipertrófica, bloqueio átrio-ventricular tipo 2, tromboembolismos (por despoletar um estado de hipercoagulabilidade), glomerulopatias renais ou oculares (descolamento da retina)<sup>116,119,135,137</sup>. Na sua particularidade mais severa e paroxística, associada a arritmias cardíacas, pode progredir rapidamente e desenvolver edema pulmonar, epistaxis, convulsões, hemorragia cerebral e potencialmente originar um colapso cardiovascular agudo<sup>131,119,135</sup>.

### **2.3.2- Alterações Cardíacas**

Muitas das complicações cardíacas acompanham a crise hipertensiva<sup>104,138</sup>. Nesta medida, a sobrecarga de pressão resultante da hipertensão sistêmica, pode induzir uma hipertrofia dos cardiomiócitos e conseqüentemente, uma cardiomiopatia hipertrófica secundária<sup>137</sup>. A hipertrofia do ventrículo esquerdo secundária à hipertensão está ligada à hipercatecolaminemia mas é também dependente da persistência da mesma, valor da pressão arterial durante a atividade normal, volume de sobrecarga cardíaca e genética. A cardiomiopatia dilatada é uma afeção que pode ocorrer raramente associada ao feocromocitoma, podendo estar relacionada com a falha ventricular secundária à ativação dos recetores adrenérgicos, ação cardiotoxica direta (uma vez que a libertação de catecolaminas pelas células neoplásicas tem um efeito direto nas células do miocárdio), ou efeito da hipertensão severa, não sendo um processo ainda esclarecido<sup>132,139</sup>.

Estão ainda descritos em cães, casos de arteriosclerose em artérias de médio calibre do miocárdio e também hipertrofia das células musculares lisas da túnica média arteriolar<sup>137</sup>.

Nos humanos, 26% dos pacientes com tumores excretores de catecolaminas apresenta um historial de doença arterial coronária<sup>140</sup>. Assim, a consecutiva estimulação adrenérgica dos recetores  $\alpha$ , leva a vasoconstrição da artéria coronária causando hipoxia. Além disso, a concentração elevada de catecolaminas altera a permeabilidade do sarcolema e provoca lesões oxidativas, por aumento do cálcio intracelular e produção de compostos de quinina altamente reativos, respetivamente. Em consequência, as lesões observadas abrangem a necrose dos cardiomiócitos com bandas de contração, miocardite, hipertrofia e fibrose<sup>137</sup>.

As arritmias são também sinais clínicos bastante comuns em humanos e cães com feocromocitomas funcionais<sup>131,141</sup>. As mais frequentes caracterizam-se por manifestações de arritmogenese excessiva e compreendem a taquicardia e complexos supraventriculares e ventriculares prematuros<sup>117,141</sup>, como resultado da estimulação dos recetores  $\beta_1$ <sup>131</sup>. A

ocorrência de bradicardia em cães está também descrita, embora seja invulgar. Podem dar-se três hipóteses para o desenvolvimento de bradiarritmia associada ao feocromocitoma em cães. Quando relacionados com episódios de hipertensão sistêmica, desenvolve-se uma resposta reflexa por aumento do tônus vagal que consecutivamente, leva à inibição do nódulo sinoatrial e a um bloqueio atrioventricular<sup>131</sup>. Outra hipótese, depreende-se com a desregulação autonómica causada pela libertação intermitente destas hormonas. Alternativamente, uma exposição prolongada às catecolaminas resulta em lesão do miocárdio, isquémia e fibrose que provoca alterações na condução elétrica<sup>141</sup>. A bradicardia associada a bloqueios atrioventriculares, pode resultar em colapso agudo, podendo mesmo ser letal<sup>131,141</sup>.

### 2.3.3- Alterações Oculares

Os sinais clínicos oftalmológicos estão frequentemente, relacionados com a hipertensão sistêmica<sup>115,127</sup>.

A patogénese está ligada à vasoconstrição arteriolar resultante da hipertensão. Se persistente, causa oclusão e isquémia da vasculatura, aumentando a permeabilidade e consequentemente alterações da coróide<sup>142</sup>.

A percentagem de animais com feocromocitoma e repercussões oculares é baixa. É provável que os episódios hipertensos ocorram com frequência insuficiente de modo a causar estas alterações<sup>102</sup>. Contudo, uma hipertensão sistêmica grave pode originar sinais clínicos que compreendem hemorragia e deslocamento da retina com ou sem cegueira aguda associada. Pode ainda verificar-se midríase, edema perivascular ou multifocal da retina ou mesmo degenerescência da mesma<sup>127,142,143</sup>

### 2.3.4- Alterações Neuromusculares

Os vasoespasmos e hemorragias cerebrovasculares, secundárias à libertação de catecolaminas, ou às metástases resultantes do feocromocitoma, podem originar sinais clínicos do sistema neuromuscular<sup>117</sup>.

Os sinais neurológicos são não específicos e compreendem nistagmos, *head tilt*, estrabismo e convulsões, por envolvimento tálamo-cortical primário ou alterações de pressão sanguínea. Défices focais neurológicos podem resultar das hemorragias cerebrovasculares<sup>127,135</sup>.

A claudicação de um membro acompanhada de dor, devido a metástase óssea no mesmo, já foi reportado como único sinal clínico de um cão posteriormente diagnosticado com feocromocitoma<sup>144</sup>. Noutro estudo, um paciente apresentou primeiramente, esta mesma manifestação clínica, acompanhada de perda de peso progressivo<sup>145</sup>.

Casos de tromboembolismo aórtico despoletado pelo tumor, e outros com metástases ou extensão do tumor para o canal vertebral, traduzem-se em sinais clínicos como

claudicação, dor, paraparésia, ataxia e outras alterações neurológicas associadas tanto à natureza como à compressão do feocromocitoma<sup>116,119,135,146</sup>.

### **2.3.5- Alterações respiratórias**

O aumento excessivo de catecolaminas no plasma devido ao feocromocitoma pode exibir manifestações respiratórias.

Nos humanos com este tumor, os casos de edema pulmonar foram frequentemente descritos e reconhece-se que podem ser tanto de origem cardiogénica como não cardiogénica<sup>147</sup>. O primeiro é mais frequente, tendo sido já averiguado num caso canino com tosse associada, e desenvolve-se de forma aguda durante crises onde se verifica cardiomiopatia aguda induzida pelo excesso de catecolaminas<sup>148,149</sup>. Nos edemas de origem não cardiogénica, eventos principalmente hemodinâmicos são responsáveis pela afeção. Neste sentido, a estimulação dos recetores  $\alpha$ - adrenérgicos promove a vasoconstrição sistémica e também a venoconstrição pulmonar, com congestão dos capilares e alteração da sua permeabilidade. Assim, a pressão capilar elevada aumenta o fluído no interstício pulmonar resultando em edema. Prevê-se que o aumento dos neutrófilos e citoquinas nos vasos pulmonares, igualmente promovido pelas catecolaminas (sobretudo a norepinefrina), produz um efeito tóxico aumentando também a permeabilidade<sup>150,151</sup>.

A estimulação dos recetores  $\beta$  pode igualmente contribuir para o edema, uma vez que induz o aumento da pressão sistólica do ventrículo direito aliada à vasodilatação e diminuição da resistência periférica total, que causa uma perfusão pulmonar elevada<sup>147,151</sup>.

Adicionalmente, a epistaxis foi também observada em casos de feocromocitoma no cão, tanto por metástase nos ossos do calvário, como secundária à lesão na vasculatura causada pela hipertensão sistémica<sup>133,143,152,153</sup>.

### **2.3.6- Alterações renais**

O feocromocitoma pode estar associado a complicações renais como a falha renal aguda.

No caso de vasoconstrição severa resultante de uma crise hipertensiva, pode ocorrer tanto a diminuição da função renal como isquémia e necrose do músculo esquelético. Como consequência, pode desenvolver-se uma rabdomiolise e necrose tubular, acompanhada de mioglobinúria, já descrito em humanos com este tumor<sup>112,154</sup>. Além disso, a hipertensão sistémica está também associada a uma progressão da doença em animais com insuficiência renal crónica<sup>111</sup>.

O efeito massa da neoplasia, principalmente em tumores de grandes dimensões, pode ainda comprimir a artéria renal e o próprio rim, causando aumento de produção de renina, o que por sua vez contribui para a hipertensão renal<sup>100,155</sup>.

.A poliúria e polidipsia verificadas nos pacientes com feocromocitoma, podem estar relacionadas com o excesso de catecolaminas, outros péptidos libertados pelo tumor ou ainda representar uma forma de diabetes *insipidus* nefrogénico secundário ao tumor <sup>102</sup>.

As catecolaminas, particularmente a norepinefrina, têm um papel na inibição da libertação da vasopressina (ADH) através da interação com recetores alfa-adrenérgicos dos barorecetores renais. Complementarmente, a hipertensão exerce um efeito hemodinâmico mediado por barorecetores periféricos, contribuindo para a supressão da libertação de ADH <sup>102,156</sup>.

### **2.3.7- Alterações do Trato gastrointestinal**

A elevada concentração de catecolaminas no sangue é também responsável por alterações gastrointestinais, relacionadas com dor abdominal.

A hipercatecolinémia causa vasoespasmos nas arteríolas viscerais o que consecutivamente, diminui o aporte sanguíneo provocando muitas vezes isquémia e necrose <sup>112,157</sup>. Para além disso, as catecolaminas inibem o peristaltismo, o que pode resultar em obstrução parcial ou total do intestino ou outras complicações como ílio paralítico, megacólon, volvos intestinais e enterocolites <sup>155,158</sup>.

Adicionalmente, a diarreia pode estar associada à libertação do péptido intestinal vasoativo, da calcitonina ou da serotonina por alguns feocromocitomas <sup>158</sup>. Casos em que se verifique tumores concomitantes da paratiróide (MEN tipo 2), podem igualmente estar associados à libertação de calcitonina, o que induz um aumento da motilidade e diminui a absorção intestinal de água, causando episódios de diarreia <sup>120</sup>. O efeito mecânico da massa abdominal exercido sobre os outros órgãos, pode também provocar diarreia por diminuição da motilidade intestinal segmentar <sup>128</sup>.

### **2.3.8-Tromboembolismo arterial**

O tromboembolismo resulta de uma alteração hemostática. Condições predisponentes incluem estase do fluxo sanguíneo, lesão endotelial local e estados de hipercoagulabilidade <sup>159,160</sup>.

Geralmente, qualquer neoplasia pode originar trombos. Isto acontece uma vez que podem induzir a hipercoagulação por ativação e agregação das plaquetas, libertação de tromboplastina das células tumorais, produção de um fator ativador X e inibição da fibrinólise <sup>119</sup>. Contudo, esta afeção associada ao feocromocitoma permanece pouco frequente <sup>119,159</sup>.

A hipertensão sistémica originada por este tumor, é um fator de risco reconhecido para a formação de trombos <sup>160</sup> uma vez que como consequência, pode gerar glomerulopatia com perda de antitrombina III <sup>136</sup>. Pode ainda, por um mecanismo similar ao que ocorre nos humanos, estimular a ativação da coagulação no endotélio vascular <sup>119</sup>.

Nos cães afetados pelo feocromocitoma, os trombos envolvem normalmente a aorta distal, com embolia para as artérias do membro pélvico<sup>160</sup>. Foi ainda documentado um caso de aneurisma da aorta com provável presença de trombo, conseqüente a um feocromocitoma num cão. O estudo assume que a hipertensão tenha estado na origem da lesão vascular, causando o aneurisma, o que por sua vez poderá ter originado um trombo<sup>157</sup>.

Os sinais clínicos englobam extremidades distais frias e dor nos membros posteriores, ausência de pulso femoral e paraparésia<sup>111,119,136</sup>. Nos cães, contudo, as manifestações clínicas registadas ocorrem de forma gradual, apresentando primeiro claudicação. Processos agudos de tromboembolismo desenvolvem-se mais raramente<sup>119,160</sup>.

### **2.3.9- Invasão local/ Efeito massa**

No feocromocitoma, a invasão das estruturas adjacentes como as veias frenicoabdominal, cava caudal e renal, da cápsula adrenal, do rim e tecido adiposo periadrenal, entre outros, tem uma incidência de 39% a 50% e envolve muitas vezes a veia cava caudal estando descrito em 15% a 38% nos pacientes caninos<sup>119,121,102,161</sup>. Estes tumores têm maior probabilidade do que outros de origem adrenal, de invadirem a veia cava e tecidos vizinhos, aderindo aos mesmos<sup>162</sup>. Além disso a invasão desta estrutura sanguínea, está mais frequentemente associada a neoplasias adrenais direitas, dada a sua proximidade anatómica<sup>163</sup>.

Em cães com feocromocitoma, verifica-se que um trombo tumoral da veia cava caudal invade comumente e simultaneamente o lúmen da veia frenicoabdominal, por extensão intraluminal. Desta maneira, pressupõe-se que um trombo confinado à veia frenicoabdominal é precoce e poderá formar um trombo na veia caudal, progredindo na mesma<sup>161</sup>.

A obstrução da veia cava pode ser parcial ou completa, quer por trombo ou por compressão devido ao tamanho do tumor. A distensão venosa caudal a este local pode desencadear diferentes sinais clínicos como ascite, edema periférico dos membros posteriores, dor, distensão das veias epigástricas superficiais caudais, paraparésia ou paraplegia secundários ao comprometimento do retorno venoso<sup>102,115,136</sup>. Contudo, segundo um estudo, alguns cães com obstrução praticamente total da veia cava não apresentaram sinais clínicos, enquanto outros com obstrução parcial desenvolveram ascite<sup>119</sup>. O desenvolvimento de circulação colateral pode explicar a ausência de manifestações clínicas no primeiro caso<sup>102</sup>.

O síndrome Budd-Chiari é um termo que engloba a obstrução venosa hepática, originando hipertensão portal, hepatomegália e efusão peritoneal<sup>164,165</sup>. Esta afeção pode ser secundária ao feocromocitoma, no caso da sua invasão local progredir cranialmente, atingindo a porção suprahepática da veia cava caudal<sup>162</sup>. Estão ainda descritos casos em que ocorreu a progressão e invasão do átrio cardíaco direito<sup>152,165,166</sup>. Esta associação do tumor com a síndrome foi descrita apenas cinco vezes em cães, sendo considerada bastante rara<sup>165</sup>.

Como referido anteriormente, é provável que um tumor de dimensões superiores esteja relacionado com repercussões mais graves, como é o caso da invasão e compressão da veia cava, podendo até originar a sua rutura e hemorragia intra-abdominal<sup>102,164</sup>.

### **2.3.10- Rutura do tumor**

A rutura espontânea de tumores da glândula adrenal é um acontecimento raro tanto em cães como em humanos, sendo o feocromocitoma considerado aquele que mais frequentemente se relaciona com tal ocorrência<sup>102,119</sup>. Quanto maior o tamanho da neoplasia, maior a predisposição à rutura<sup>167</sup>.

A hemorragia retroperitoneal pode estar correlacionada com a elevada pressão dentro da cápsula tumoral, associada a um rápido crescimento da neoplasia ou a hemorragia intracapsular. Este acontecimento pode ser fatal, já que é possível desencadear um choque hemorrágico<sup>168</sup>.

As manifestações clínicas podem incluir dor e tensão abdominal, letargia severa e colapso, mucosas pálidas, fraqueza, aumento do tempo de repleção capilar, alteração do pulso femoral, taquipneia, taquicardia<sup>102,119,169</sup> e foi também descrito um caso com o aparecimento do sinal de *Cullen* (caracterizado por esquimoses periumbilicais)<sup>170</sup>. Os sinais podem por isso ser inespecíficos, já que podem estar relacionados tanto com a hemorragia como com a libertação elevada de catecolaminas<sup>102,119,169</sup>.

A presença de hipertensão associada à hemorragia e hipovolémia consequente é atípica e constitui um sinal clínico importante para a suspeita de um tumor com origem adrenal<sup>123</sup>.

### **2.3.11- Perda de peso, fraqueza e letargia**

A perda de peso, fraqueza e letargia são sinais clínicos muito comuns em cães afetados com o tumor. Embora não específicos, podem ser indicativos de uma severidade superior dos efeitos sistémicos secundários à neoplasia<sup>117,171</sup>.

A perda de peso é um sintoma comum em pacientes afetados com o feocromocitoma. Esta ocorrência está associada a um aumento da taxa metabólica, secundária ao excesso de catecolaminas. Principalmente nos humanos, é comum a perda de peso prévia à existência de outros sinais clínicos e de um diagnóstico final. Tumores de maiores dimensões foram associados a reduções no índice de massa corporal<sup>172</sup>.

A fraqueza está muitas vezes relacionada com a obstrução da veia cava caudal ou hemorragia intra-abdominal derivada do tumor. Também as arritmias e hipertensão intermitente refletem esta manifestação<sup>171</sup>.

## **2.4- Doenças metabólicas concomitantes**

O feocromocitoma pode estar associado ao surgimento de outras alterações metabólicas ou vice-versa. Neste contexto, foram já descritos casos de síndrome de *Cushing*

ectópico em humanos<sup>173</sup> e um caso confirmado num cão<sup>173,174</sup>. Adicionalmente, num estudo, 66% dos cães analisados tinham feocromocitoma em coexistência com síndrome de *Cushing*<sup>127</sup>. Casos de diabetes *mellitus* e cetoacidose diabética em coexistência com o tumor também foram relatados, mas são considerados escassos<sup>102,173</sup>, contrariamente ao observado na espécie humana.

O hiperadrenocorticismo pode ocorrer, como mencionado anteriormente, de uma associação direta entre a medula adrenal e o córtex, em que a primeira está exposta ao sangue venoso com excesso de cortisol do segundo, em caso de tumor. A concentração elevada de cortisol na medula ativa a produção de catecolaminas, o que poderá predispor à hiperplasia ou neoplasia<sup>175</sup>. A síndrome de *Cushing* ectópico pode ocorrer quando o feocromocitoma produz ACTH, precursores da ACTH ou hormona libertadora de corticotropina (CRH), reproduzindo manifestações clínicas relacionadas como poliúria, polidipsia, alopecia bilateral, pioderma recorrente ou *calcinosis cutis*, entre outros<sup>174</sup>.

A hiperglicemia secundária à excessiva libertação de catecolaminas pelo tumor, pode resultar da sobrestimulação dos recetores adrenérgicos do pâncreas, com inibição da libertação da insulina e a estimulação da excreção de glucagon. Já no fígado, a estimulação dos recetores adrenérgicos aumenta a neoglucogénese e glicogenólise. Além disso, verifica-se também aumento da resistência periférica à insulina, por ação inibitória da epinefrina na captação da glicose no músculo (que é normalmente estimulada pela insulina)<sup>138,176</sup>. Como consequência, a hiperglicémia pode promover a diurese levando à poliúria e polidipsia<sup>156</sup>. No humanos, existe correlação entre o tamanho do tumor e a concorrência de diabetes *mellitus* e pressupõe-se que o mesmo aconteça nos cães, já que um tumor de maiores dimensões expõe o paciente a níveis mais elevados de catecolaminas, logo, a uma maior intolerância à glucose<sup>173</sup>.

## 2.5- Abordagem Diagnóstica

Como já mencionado, o feocromocitoma é muitas vezes um achado incidental tanto nos humanos como nos animais. Normalmente, é detetado durante um exame de rotina com verificação de uma massa à palpação abdominal e/ou no exame ecográfico durante a investigação de uma comorbidade simultânea<sup>104,115,175</sup>. De facto, os acidentalomas adrenais têm sido cada vez mais frequentes na clínica de pequenos animais<sup>177</sup>. Caso contrário, o diagnóstico *post mortem* é comum<sup>102,115</sup>.

Uma vez que na ecografia, pode ser impossível distinguir a origem da massa, é recomendado o seguimento de um protocolo organizado para obter um diagnóstico. Assim, quando uma massa é detetada os passos seguintes compreendem:

- Diagnóstico por imagem de modo a definir o grau de infiltração local;
- Testes de investigação da sua origem (medula, córtex ou metastática) e que identifiquem se é produtor de hormonas (cortisol, aldosterona etc) ou endocrinamente inativo;

- Estadiamento por imagem abdominal e torácica de modo a determinar a existência de propagação metastática ou de um tumor primário noutra localização que tenha metastizado na adrenal<sup>118,178</sup>.

É importante referir que uma anamnese e exame físico detalhados são cruciais para a realização de um plano de diagnóstico, já que alguns sinais clínicos podem passar despercebidos e a sua relevância pode ser mal interpretada. Deve sempre proceder-se a medições de pressão sanguínea e execução de análises bioquímicas e sanguíneas, não só para obter dados relativos ao processo de diagnóstico mas também para iniciar um plano de tratamento em conformidade<sup>177</sup>.

### 2.5.1- Exame físico e Medição da pressão sanguínea

É importante ter em conta que tal como nos sinais clínicos, os achados no exame físico não são específicos para os feocromocitomas<sup>127</sup>. Estes estão dependentes de vários fatores, como a excreção intermitente de catecolaminas e respetiva atividade do tumor no momento de avaliação, mas também, do tamanho e afeções concomitantes<sup>115</sup>. Por esta razão, durante o exame físico, a maioria dos animais não apresenta alterações<sup>111</sup>.

Durante a auscultação cardíaca, é possível identificar sopros sistólicos e arritmias e à auscultação pulmonar podem existir sons broncovesiculares ou alveolares<sup>115,137</sup>. O exame neuromuscular também é importante, sendo que alguns cães podem apresentar paresia, convulsões, *head tilt*, *nistagmus*, estrabismos<sup>135</sup> ou claudicação associada tanto a trombos como a metástases nos membros, muitas vezes acompanhados de dor e atrofia muscular<sup>119,144,145</sup>. À palpação abdominal podem identificar-se massas, o que segundo estudos anteriores, abrange 10% a 25% dos cães afetados<sup>115,149</sup>. Alterações oftalmológicas da retina e cegueira repentina devem também ser investigadas, sendo útil o exame do fundo do olho na identificação de hemorragia da retina,<sup>178,142,157</sup> bem como a averiguação de edema dos membros e ascite (secundárias à invasão da veia cava) e mucosas pálidas, alterações do pulso e desidratação em caso de hemorragia abdominal<sup>157</sup>. A pirexia ou mucosas hiperémicas também podem surgir e são secundárias à ação da interleucina 6 (IL-6) libertada pelo tumor<sup>120</sup>.

A medição da pressão sanguínea é uma etapa importante na abordagem diagnóstica ao feocromocitoma. Um fator em ter em atenção é o facto de que a hipertensão pode ser classificada em três tipos. Assim, pode estar associada a situações de stress ou causas ambientais, pode ser classificada como idiopática quando não se detetam causas subjacentes, sendo esta última forma rara em cães, e secundária quando relativa a doença renal ou endócrina. Além do mais, nos humanos demonstrou-se que os riscos associados à hipertensão estão mais correlacionados com os valores de pressão sistólica comparativamente à pressão diastólica e por essa razão, também nos cães e nos gatos é habitual destacarem-se os valores da sistólica. O método mais prático para a medição da pressão sanguínea é o não invasivo e indireto, através do oscilómetro sendo que o veterinário

deve ser experiente no manuseio do animal e do equipamento. Além disso a pressão sanguínea pode variar com fatores de stress e por esta razão, é recomendada a medição num local calmo e isolado, descartando-se os primeiros resultados e gravando-se um total de cinco a sete valores consistentes e consecutivos<sup>102,143</sup>.

## **2.5.2- Patologia Clínica**

Na patologia clínica, não existe uma alteração específica no hemograma, bioquímicas e urianálise que confirme a presença de um feocromocitoma. Muitas vezes os resultados laboratoriais apresentam-se normais e no caso de existirem alterações, estas podem ser relativas a doenças concomitantes<sup>111,102</sup>.

### **2.5.2-1-Hemograma**

A anemia é comum em cães com feocromocitoma, compreendendo uma percentagem de 15% a 60% dos casos<sup>177</sup>. Muitas vezes é não regenerativa e pode estar associada a doença crónica relativa ao feocromocitoma ou a doenças concomitantes<sup>102,177</sup>. Pode também verificar-se policitemia, consequente à maior libertação de eritropoietina pelo rim, produção de eritropoietina pelo próprio tumor ou devido às alterações provocadas pelas catecolaminas (isquémia). Alternativamente, o mecanismo mais comum de policitemia relacionado com o feocromocitoma, compreende a vasoconstrição periférica seguindo-se a diminuição do volume plasmático<sup>104,102,115</sup>.

A trombocitopenia transitória está relacionada com episódios hemorrágicos da neoplasia, devido ao consumo excessivo de plaquetas. Em contrapartida pode existir trombocitose por perda de sangue crónica<sup>102,119</sup>.

A leucocitose ou leucograma de stress, comumente caracterizada por uma neutrofilia madura, encontra-se em 25% a 40% dos cães com feocromocitoma<sup>177,127</sup>. Estes resultados podem ser relativos tanto à capacidade das catecolaminas de diminuir a migração dos neutrófilos do sangue para os tecidos, como à inflamação ou necrose induzidas pelo tumor<sup>119,177</sup>.

### **2.5.2.2-Perfil Bioquímico**

Concentrações séricas elevadas das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina sérica (FAS) são observadas com frequência no painel bioquímico (respetivamente 33% e 44%)<sup>102,123</sup>. Estas alterações podem estar ligadas tanto à hepatopatia secundária à hipertensão como a doenças concomitantes, porém, não parece existir correlação entre as variações do perfil bioquímico e o estadio do tumor ou afeções relativas às metástases do feocromocitoma<sup>119,127</sup>.

A hipercolesterolemia está descrita em 23% dos casos<sup>102</sup>. O efeito de indução da lipólise pelas catecolaminas, provoca um aumento anormal de ácidos gordos livres que são

convertidos em colesterol pelo fígado<sup>102,127</sup>. Alternativamente, um hiperadrenocorticismo concorrente pode induzir o aumento do colesterol<sup>116</sup>.

A hiperglicemia nos cães é normalmente moderada. Como descrito anteriormente, o mecanismo associado à diminuição da tolerância à glucose, é atribuído diretamente ao efeito das catecolaminas libertadas pelo tumor<sup>104,173</sup>. Na espécie canina, existem casos de diabetes relacionados com o feocromocitoma e outros em que as duas afeções são coexistentes, mas em que a sua relação não foi estudada<sup>102,133,173</sup>.

A presença de hipercalcemia, foi descrita em cães com feocromocitoma concomitante a tumor da paratiróide. Nos humanos, a ligação destes dois tumores está relacionada com a síndrome MEN 2, derivada de mutações genéticas. Nos cães, é igualmente possível uma componente hereditária, semelhante aos humanos, embora não tenha sido comprovada<sup>120</sup>. Raramente, o feocromocitoma pode também produzir um peptídeo relacionado com a hormona paratiróide, aumentando os níveis de cálcio<sup>179</sup>.

A azotemia pode infrequentemente suceder secundariamente à vasoconstrição e isquemia renal provocada pelas catecolaminas ou à diminuição do volume sanguíneo<sup>102</sup>.

Na urianálise, a proteinúria e hematúria são as observações mais comuns e estão provavelmente relacionadas com a glomerulopatia suscitada pela hipertensão<sup>115</sup>. Num estudo com 20 casos, 50% dos cães com feocromocitoma e sem doenças concomitantes apresentaram proteinúria, provavelmente associada a esse efeito secundário<sup>116</sup>. A maioria dos cães, apresentam isostenúria ou hipostenúria o que pode em parte, estar relacionado com a diurese por inibição do efeito da ADH pelas catecolaminas e pela hipertensão<sup>102,143</sup>.

### **2.5.3-Eletrocardiograma**

Diversas alterações eletrocardiográficas incluindo o ritmo, condução e repolarização podem surgir em pacientes com feocromocitoma<sup>180</sup> e principalmente transições que ocorrem associadas à hipertensão paroxística podem sugerir a presença da neoplasia. Contudo, as alterações permanentes no eletrocardiograma (ECG), podem estar relacionadas tanto com a isquemia do miocárdio secundária à hipertensão prolongada, como à cardiomiopatia induzida pelas catecolaminas em circulação, podendo além disso não ser específicas deste tumor<sup>179</sup>.

Em humanos afetados com a neoplasia, o ECG pode incluir prolongamento do intervalo QT bem como alterações do segmento ST e amplas ondas T simetricamente invertidas, consistentes com o comprometimento da repolarização ventricular, podendo induzir arritmias cardíacas graves<sup>137,180</sup>. Em estudos anteriores de cães com feocromocitoma, foram relatadas observações relacionadas com arritmias ventriculares, contrações ventriculares e atriais prematuras e fibrilação atrial<sup>123,137</sup>. Podem ainda ser detetados bloqueios átrio-ventriculares neste exame, embora sejam infrequente<sup>131,141</sup>.

## **2.5.4- Diagnóstico por imagem**

### **2.5.4.1- Radiografia torácica**

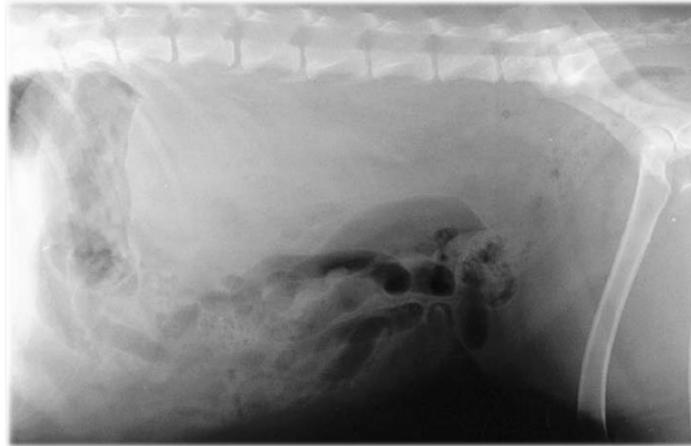
Dada a predisposição do feocromocitoma para a malignidade observada em cães, e também a co-existência de outras neoplasias concorrentes, considera-se que todos os casos suspeitos devem proceder a radiografia torácica (com três projeções)<sup>123,162</sup>. Além disso, as radiografias torácicas são um meio importante na detecção de metástases pulmonares, que permitem adquirir informação não só sobre o estadió do tumor, mas também para o planeamento de uma possível adrenalectomia<sup>102,162</sup>.

Segundo estudos anteriores, foi possível identificar nódulos compatíveis com metástases pulmonares em 8% a 11% dos cães com a neoplasia. Adicionalmente outras alterações incluem cardiomegália, padrão pulmonar intersticial difuso com provável associação com edema pulmonar e distensão do ventrículo esquerdo ou direito<sup>102,141</sup>. Em casos com progressão do tumor na veia cava caudal, poderá ser possível a observação da distensão da mesma na radiografia torácica<sup>166</sup>.

### **2.5.4.2- Radiografia abdominal**

Na radiografia abdominal é possível identificar-se uma massa adrenal em 30% a 50% dos casos e estima-se que em 10% destas radiografias, os feocromocitomas apresentem calcificação. Em contrapartida, aproximadamente metade das neoplasias adrenocorticais em cães evidenciam calcificação. Os tumores adrenais esquerdos são detetados mais facilmente do que os direitos, uma vez que a glândula adrenal direita é anatomicamente mais próxima do fígado, tornando-se mais difícil de visualizar<sup>115,123,135</sup>. Adicionalmente, deve ter-se em conta que tumores de dimensões pequenas e médias podem não ser visíveis nas radiografias<sup>102</sup>. O feocromocitoma é frequentemente descrito como uma radiopacidade de tecidos moles, sendo possível detetar outras alterações radiográficas como a alteração da localização anatómica normal dos rins e/ou distorção dos contornos dos mesmos, distensão ou desvio da veia cava caudal, desvio dos intestinos, hepatomegalia e ascite<sup>102,149</sup>. Quando existentes, hemorragias retroperitoneais secundárias à neoplasia podem ser visualizadas, demonstrando uma radiopacidade difusa dos tecidos moles<sup>102,123</sup> (figura6), contudo, esta caracterização radiográfica pode ocultar o tumor<sup>149</sup>.

A radiografia com contraste pode ainda ser um instrumento útil na identificação da invasão local ou mesmo de um possível trombo tumoral<sup>115,123</sup>. A urografia intravenosa tem como pressuposto avaliar a extensão de invasão renal<sup>127</sup> e a venografia intravenosa permite detetar a compressão, desvio e obstrução parcial ou total da veia cava em 56% a 100% dos cães com estas alterações<sup>115,135</sup>.



**Figura 6-** *Radiografia lateral demonstrando uma hemorragia retroperitoneal secundária à ruptura de um tumor adrenal. Na imagem é possível observar-se um deslocamento dos intestinos ventralmente (Whittemore et al, 2001)*

Todavia, quando se suspeita de um feocromocitoma, as radiografias não apresentam especificidade e sensibilidade suficiente e por esta razão, o diagnóstico por imagem deve incluir outros métodos como a ecografia, TAC ou ressonância magnética<sup>131</sup>.

#### **2.5.4.3-Ecografia**

Atualmente, a visualização, descrição e medição das glândulas adrenais é considerada uma etapa importante da ecografia abdominal em cães<sup>181</sup>. Tipicamente em cães saudáveis, no plano sagital é possível identificar-se a GAE em forma de amendoim, já num plano mediolateral pode observar-se a GAD em forma de vírgula. Um contorno normal da glândula deve ser regular e o seu parênquima hipocogénico em relação ao córtex adrenal, bem como homogéneo<sup>102</sup>. As medições das glândulas adrenais variam consoante o peso do animal, tendo uma maior correlação com o mesmo, a obtenção de valores de comprimento num plano sagital<sup>182</sup>.

Os feocromocitomas, assim como as outras massas adrenais, são muitas vezes achados acidentais de um exame ecográfico abdominal, sem demonstração de qualquer sinal clínico compatível com doença adrenal. Neste caso são assim designados de “acidentalomas” (endocrinamente silenciosos)<sup>118</sup>. Lesões focais da adrenal como os nódulos ou massas, ou outros aumentos não específicos, podem refletir variados processos. Neste contexto, uma lesão pode ser um tumor benigno (como um adenoma cortical), um tumor maligno (como o feocromocitoma mas também carcinoma cortical ou metástase) ou mesmo um granuloma, quisto ou hiperplasia<sup>181</sup>.

A ecografia abdominal tem inúmeras vantagens na investigação diagnóstica do feocromocitoma uma vez que em comparação com a radiografia, proporciona melhor visualização da glândula adrenal, com deteção de tumores de poucos milímetros de diâmetro, identifica mais facilmente uma efusão retroperitoneal e evidencia melhor as

estruturas adjacentes para possível visualização da extensão do tumor e reconhecimento de metástases<sup>123,131</sup>. Uma massa adrenal pode ser identificada por ecografia em 50% a 83% dos feocromocitomas caninos<sup>115</sup> e um trombo tumoral da veia cava em 60% dos casos<sup>135</sup>.

A maioria destas neoplasias são unilaterais, e regra geral a glândula contralateral encontra-se normal em dimensão e forma, podendo em contrapartida coexistir um tumor adrenocortical<sup>117</sup>. As características ecográficas do feocromocitoma podem incluir contornos multiquísticos e multilobulares, apresentação nodular (aumento focal da espessura com forma normal da glândula adrenal) ou como uma massa (aumento difuso da espessura e /ou do comprimento com alteração da forma adrenal) e ter presença ou ausência de cápsula. As massas ecográficas podem ser de dimensões grandes com alteração da posição dos rins, e invasão da veia cava caudal e/ou aorta<sup>102,149</sup>. O padrão ecogénico é altamente variável mas áreas anecóicas podem representar focos de necrose ou hemorragia<sup>102</sup>. Num estudo ecográfico incidindo em afeções da glândula adrenal realizado por *Pagani et al*<sup>183</sup>, os feocromocitomas de dimensões superiores apresentavam-se mais heterogêneos, correspondendo a áreas quísticas e de necrose. O sistema Doppler pode ainda permitir detetar eficazmente a presença e nível de obstrução da veia cava, pelo padrão de corrente sanguínea e identificação de material ecogénico no lúmen do vaso<sup>119</sup>. Ainda assim, a distinção entre um trombo ou a compressão de um vaso pode muitas vezes ser difícil<sup>102</sup>.

As representações de ecogenicidade e arquitetura são, no entanto, não específicas de um tumor maligno, benigno, funcional, não-funcional, hiperplasia, metástase ou granuloma<sup>118,149</sup>. Em contrapartida, uma ecografia normal não exclui a existência de um feocromocitoma, metástases do mesmo ou invasão local<sup>127</sup>.

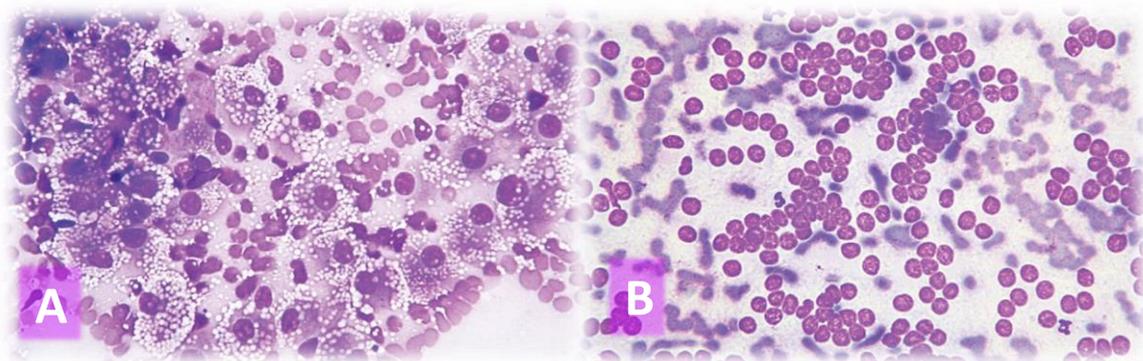
#### **2.5.4.3.1- Aspiração por agulha fina**

Em alguns casos específicos, a citologia de punção aspirativa por agulha fina (CAAF) ecoguiada, pode ser um método de diagnóstico mais prático, dado que é menos invasivo que a histopatologia que envolve excisão cirúrgica. Além disso, o exame citológico é um método rápido, fácil e amplamente disponível<sup>167</sup>. Em medicina veterinária, estão descritos alguns casos em que o feocromocitoma foi diagnosticado por este método<sup>145,146,149</sup>. Os resultados obtidos das citologias de tumores adrenais primários distinguiram claramente uma neoplasia de origem cortical de outra de origem medular<sup>167</sup>. Adicionalmente, está descrito um caso clínico de feocromocitoma diagnosticado num cão que apresentou várias massas noutras regiões corporais, em que a CAAF confirmou metástases de origem neuroendócrina<sup>145</sup>.

As características de um aspirado citológico de um feocromocitoma incluem células com núcleos uniformes com disposição típica em fileiras ou rosetas, enquanto que uma neoplasia adrenocortical envolve células poligonais a redondas, com um rácio núcleo/citoplasma baixo, citoplasma basófilico e normalmente microvacuolado com núcleos excêntricos (figura 7).

Todavia, a CAAF pode induzir numerosas complicações num tumor como o feocromocitoma, nomeadamente uma hipertensão aguda e eventual morte súbita devido à

indução da libertação excessiva de catecolaminas, mas também hemorragia e dor<sup>102,149</sup>. Apesar de não estarem descritas em cães, é possível que estas consequências também possam ocorrer, à semelhança do que acontece esporadicamente em humanos. Por esta razão, é apenas aconselhada a citologia de um tumor adrenal nas seguintes situações: em pacientes no qual os testes funcionais são não conclusivos, existe uma suspeita de metástase ou em que um feocromocitoma tenha sido excluído através da realização dos testes funcionais<sup>102,167</sup>.



**Figura 7-** A- *Aspeto citológico de um tumor adrenocortical canino*; B- *Aspeto citológico de um feocromocitoma canino (Bertazzolo et al, 2014)*

#### **2.5.4.4- Tomografia Axial Computorizada e Ressonância Magnética**

A TAC é o método habitual de localização de feocromocitomas em humanos, com uma sensibilidade de 85% a 98% e especificidade de 70%<sup>127</sup>. Nos cães, a TAC tem uma sensibilidade de 92% e especificidade de 100% na deteção de invasão da veia cava, frénica-abdominal e renal por tumores adrenais malignos, sendo ainda mais preciso do que a ecografia neste aspeto<sup>102,184</sup>. É também uma ferramenta útil na medida em que determina a forma, arquitetura, dimensões e simetria das glândulas adrenais de forma exata<sup>149</sup>, sendo particularmente vantajoso em pacientes obesos ou de raças grandes onde as adrenais são difíceis de visualizar<sup>102</sup>. Porém, a incapacidade de diferenciar neoplasias de origem histológica distinta e de detetar tumores inferiores a 1 cm são algumas desvantagens, que acrescem ao facto de ser mais dispendioso que a ecografia<sup>115,127,117</sup>.

Num exame de TAC, um feocromocitoma pode caracterizar-se por uma massa de tecido mole localizado no abdómen médio-dorsal, normalmente de dimensões superiores a 2 cm de diâmetro, superiores a outros tumores adrenais e com padrão heterogéneo (provavelmente associado à hemorragia e necrose características deste tumor)<sup>102,184</sup>. Outras alterações incluem margens irregulares lobuladas, o que segundo um estudo, são mais frequentes nestas neoplasias do que nas outras de origem adrenal<sup>185</sup>.

Pode ser vantajoso efetuar um exame de TAC com contraste, uma vez que facilita a identificação do parênquima renal, pélvis renal, ureteres e vasos sanguíneos o que por sua vez permite compreender se a etiologia é neoplásica, delinear as margens da massa e muitas vezes distinguir uma compressão de invasão vascular<sup>102,149</sup>. Em humanos, os meios de contraste com elevada osmolaridade podem estimular a liberação de catecolaminas pelos feocromocitomas, predispondo a uma crise de hipertensão. Por esta razão, é aconselhável o uso de contrastes não iónicos<sup>102,149</sup>.

A ressonância magnética (RM) oferece um contraste e resolução superiores à TAC, o que permite melhor percepção da invasão e extensão vascular da neoplasia. Além disso, é possível uma melhor caracterização do tecido e possível distinção da origem histológica de alguns tumores. Em contrapartida, a RM é mais dispendiosa e menos acessível existindo talvez por isso, escassos relatos da sua utilização na pesquisa de feocromocitomas em cães<sup>102,127</sup>.

Nos humanos, os feocromocitomas têm uma aparência variável na RM devido à fibrose, necrose, hemorragia, calcificação e quistos, mas podem apresentar um brilho incomum possivelmente associado ao seu conteúdo elevado em água e aumento da atividade metabólica<sup>146,115</sup>. Estudos demonstram ainda, que contrariamente a outros tumores da adrenal, os feocromocitomas têm maior intensidade de sinal na imagem da sequência T2<sup>135</sup>.

Apesar de serem importantes como adjuvantes no estabelecimento do diagnóstico fornecendo uma elevada sensibilidade, adicionado ao facto de que a localização e delimitação de uma massa são cruciais para o planeamento de uma possível cirurgia, a TAC e RM não diferenciam definitivamente o feocromocitoma das outras massas adrenais e são procedimentos que requerem anestesia (predispondo a crises hipertensivas e arritmias nestes pacientes)<sup>102,103,186</sup>.

#### **2.5.4.5- Imagem funcional**

A imagem funcional é complementar à anatómica, proporcionando informações sobre as características funcionais das neoplasias<sup>186</sup> e maximizando a sensibilidade e especificidade na deteção dos feocromocitomas<sup>187</sup>.

Estes métodos são normalmente realizados em associação com a TAC ou RM e incluem a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de positrões (PET) e a cintigrafia nuclear, envolvendo o uso de radioisótopos que são capturados pelas células tumorais<sup>102</sup>. O isótopo mais utilizado é o iodo-123-metaiodobenzilguanidina (I-MIBG), análogo da norepinefrina, que é recapturado e armazenado nos grânulos cromafins das células tumorais<sup>115,186</sup>. Em medicina veterinária, um estudo de caso relata o uso de I-MIBG em associação com a cintigrafia na identificação de uma massa da medula adrenal de um cão, posteriormente confirmada como sendo um feocromocitoma<sup>188</sup>. Quanto à utilização de PET, *Berry et al*<sup>152</sup> investigaram este método em associação com o isótopo flúor-18-fluorobenzilguanidina (PFBG-F) tendo os resultados

permitido a identificação de massas posteriormente confirmadas como feocromocitomas nos dois cães deste estudo, demarcando ainda a extensão do tumor e o trombo encontrado num dos animais.

Até ao presente, em medicina veterinária, estas técnicas foram apenas realizadas como meio de investigação, estando amplamente inacessíveis, além de serem dispendiosas. Podem contudo, no futuro, constituir elevado potencial<sup>102,175</sup>.

### 2.5.5-Testes funcionais

A avaliação bioquímica do feocromocitoma compreende a medição plasmática ou urinária das catecolaminas ou seus metabolitos<sup>117</sup>. A determinação das concentrações de catecolaminas e metabolitos metanefrina, normetanefrina e ácido vanilmandélico em colheitas de urina durante o período de 24h (de modo a evitar a influencia do stresse), ou a medição das concentrações de catecolaminas, MN e NMN no plasma são os testes mais efetuados na medicina humana, como meio de estabelecer o diagnóstico desta neoplasia<sup>109,189,177</sup>. O termo *metanefrinas* é muitas vezes utilizado na literatura para descrever conjuntamente a normetanefrina, e metanefrina (que são os metabolitos principais)<sup>102,189</sup>, dado que antigamente, as técnicas disponíveis permitiam apenas analisar os dois componentes em conjunto, contrariamente à atualidade, onde a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) permite fracionar os dois metabolitos<sup>110</sup>.

Como supracitado, a produção e excreção de metabolitos nas células tumorais são processos contínuos e independentes e as suas concentrações plasmática correlacionam-se mais corretamente à existência de uma massa tumoral do que a de catecolaminas, pois além destas últimas terem uma semivida curta, o seu processo de libertação pela neoplasia é incerto<sup>117,177</sup>. Em pacientes com feocromocitoma, as metanefrinas livres são derivadas, quase totalmente (94%), da via metabólica pela enzima COMT tumoral que existe ligada às membranas das células neoplásicas, em concentrações muito elevadas<sup>109,132,190</sup>. Apenas uma percentagem baixa resulta do metabolismo extra adrenal das catecolaminas libertadas via simpática, o que aumenta a especificidade do diagnóstico<sup>132,190</sup>. Além disso, a quantidade de metanefrinas produzidas pelo feocromocitoma, que são libertadas na corrente sanguínea, é proporcional ao tamanho da massa<sup>190</sup>. Por esta razão, considera-se que no diagnóstico, a medição das metanefrinas é superior à medição de catecolaminas<sup>102</sup>.

Em medicina veterinária estes testes bioquímicos são raramente realizados e apenas recentemente ganharam importância, não só pela falha de conhecimento clínico sobre o feocromocitoma, o que leva a ser muitas vezes subdiagnosticado, mas também devido à disponibilidade limitada, intervalos de referência pouco estabelecidos e dificuldade em recolher urinas em 24 horas<sup>102,109,117</sup>.

### 2.5.5.1-Medição de catecolaminas e metabolitos na urina

Em medicina humana, a medição de catecolaminas e metabolitos na urina em amostras num período de 24 horas é o diagnóstico de eleição para o feocromocitoma. Esta técnica é considerada muitas vezes difícil de realizar na espécie canina, uma vez que exige várias colheitas, de modo a detetar as flutuações de libertação de catecolaminas<sup>102,109</sup>. Nos humanos alguns estudos comprovaram que as concentrações de catecolaminas e metanefrinas numa única colheita, forneceram um alto grau de sensibilidade e especificidade no diagnóstico desta neoplasia<sup>191</sup>. Assim, usualmente, a medição destas hormonas e metabolitos urinários na espécie canina, é feita numa única colheita e as suas concentrações são expressas como um rácio com a concentração de creatinina na mesma amostra de urina<sup>117</sup>.

A recolha de uma amostra única pode ter, no entanto, algumas contraindicações. Uma das justificações, reside em que fatores de stresse, estão comprovados que induzem o aumento das catecolaminas e seus metabolitos e muitos animais podem experienciar situações stressantes no veterinário devido à não familiarização com o ambiente. Por esta razão, *Kook et al*<sup>192</sup> recomendam que as amostras sejam adquiridas apenas quando se dá a adaptação do cão ao processo de recolha, de modo a evitar falsos positivos. Outra depreende-se com os requerimentos de pH e refrigeração necessários após a colheita de urina em casa, que pode ser preferível em pacientes nervosos, mas constitui impedimento para alguns donos<sup>102</sup>.

Segundo os estudos efetuados na espécie canina, o rácio NMN:creatinina tem uma sensibilidade superior à das outras variáveis urinárias, o que é consistente com os mesmos resultados nos humanos, o que pode ser explicado pela possibilidade de a grande maioria dos feocromocitomas caninos (tal como nos humanos) ser produtor de norepinefrina, que por sua vez é metabolizada em NMN<sup>109,193</sup>.

Neste contexto, cães com hiperadrenocorticismismo poderiam constituir um falso positivo, já que os glucocorticoides predispõem ao aumento das catecolaminas e metabolitos urinários<sup>37,193</sup>. Porém *Quante et al*<sup>193</sup> verificaram que nos testes urinários, a normetanefrina é significativamente mais elevada em cães com feocromocitoma do que em cães com HAC. Esta informação é importante dado que a doença constitui um dos principais diagnósticos diferenciais do feocromocitoma<sup>193</sup>.

Complementarmente, outras situações que podem motivar falsos positivos, por promoverem o aumento das catecolaminas são, administrações de medicamentos como a fenoxibenzamina, (um antagonista alfa adrenérgico usado no tratamento do feocromocitoma) a metoclopramida e corticosteroides<sup>102,109</sup>, considerando-se por isso necessário realizar os teste antes da administração de fármacos. Doenças concomitantes podem também induzir esse aumento, como foi analisado por *Cameron et al*<sup>191</sup> e *Salesov et al*<sup>194</sup>.

Neste seguimento, foi proposto que os valores de referência da análise NMN:creatinina para o diagnóstico do feocromocitoma, sejam entre duas a quatro vezes mais elevados que os valores normais superiores. Nos humanos, a probabilidade de ser um feocromocitoma, com um resultado de quatro vezes superior ao valor superior normal é aproximadamente 100% e o mesmo parece suceder nos cães<sup>102,193</sup>. Adicionalmente, um estudo com o objetivo de comparar o teste de medição na urina com o teste de medição no plasma em cães afetados por esta neoplasia, concluiu que o teste NMN:creatinina urinário é o de eleição no diagnóstico de feocromocitomas em cães<sup>194</sup>.

Falsos negativos deste teste, podem resultar da manipulação errada das amostras, libertação intermitente das catecolaminas e diminuição da excreção das mesmas por alteração da função renal<sup>127</sup>.

### **2.5.5.2-Medição de catecolaminas e metabolitos no plasma**

Da mesma maneira que nos testes urinários, os testes de medição das catecolaminas no plasma, são menos fiáveis do que a medição dos seus metabolitos, uma vez que as primeiras podem encontrar-se elevadas apenas durante as crises, constituindo falsos negativos no intervalo entre as mesmas<sup>117,127</sup>. Os outros fatores, já mencionados, como o stress e doenças concorrentes, são possíveis de assumir falsos positivos neste teste<sup>115,189</sup>.

Contrariamente às medições urinárias, nas medições plasmáticas é possível obter valores individualizados de metanefrina livres e metanefrinas totais (conjugadas e livres). A medição das segundas comparativamente com as metanefrinas livres, é analiticamente mais fácil, dada a sua estabilidade e concentrações mais elevadas no plasma. Tanto nos estudos humanos como no estudo realizado em cães, concluiu-se que os valores obtidos entre as duas medições são similares em termos de especificidade e sensibilidade e por essa razão, as metanefrinas totais são frequentemente as únicas requeridas. Em contrapartida, os autores recomendam que em pacientes diagnosticados com doença renal, seja realizada a medição de metanefrinas livres. Este último facto consiste em que as metanefrinas livres são relativamente independentes da falha renal, ao contrário das totais, que podem neste último caso estar elevadas no plasma, podendo resultar num falso positivo<sup>194</sup>.

Num estudo realizado por *Gostelow et al*<sup>189</sup>, foram medidas as NMN e MN plasmáticas em cães saudáveis, com doenças extra adrenais, tumores adrenocorticais e feocromocitomas. A concentração de NMN plasmáticas demonstrou elevada especificidade (97,6%) e sensibilidade (100%) no diagnóstico do feocromocitoma, enquanto que a concentração de MN resultou em elevada especificidade, porém sensibilidade moderada. No mesmo estudo, verificou-se que os cães tinham uma concentração de metanefrinas no plasma muito superior à dos humanos, sendo que o mesmo acontece com os parâmetros urinários, e por essa razão, é importante delinear um intervalo específico para a espécie<sup>102,189</sup>.

Um estudo mais recente<sup>194</sup>, que incluía determinações tanto na urina como no plasma, aferiu de igual forma, que a determinação das concentrações de NMN foi o melhor critério na

distinção entre cães com feocromocitoma e cães com outras afeções. Porém, os autores recomendam que as medições das concentrações de ambas as metanefrinas sejam sempre realizadas, uma vez que, embora ainda não tenham sido reportados casos, é possível que alguns feocromocitomas sejam predominantemente secretores de epinefrina, tal como registado nos humanos<sup>194</sup>.

### **2.5.5.3-Outros testes**

Nos humanos, as medições da concentração do metabolito VMA ou da proteína CGA ( excretada conjuntamente com as catecolaminas dos grânulos) foram testadas para diagnóstico de feocromocitoma, mas os níveis de sensibilidade e especificidade demonstraram ser baixos<sup>102</sup>. O teste de supressão com clonidina também é descrito nessa espécie, sendo considerado um meio de diagnóstico útil em pacientes com concentrações elevadas de catecolaminas no sangue, diferenciando a libertação das mesmas por estimulação simpática da de um feocromocitoma<sup>102,175</sup>. Uma vez que a clonidina é um agonista  $\alpha$ 2- adrenérgico central, atuando neurologicamente na diminuição da libertação das catecolaminas e considerando que a excreção destas hormonas pelo feocromocitoma é independente, em pacientes afetados pelo tumor a administração de clonidina não deverá atuar na supressão da libertação de catecolaminas tumorais. Atualmente, não existem estudos que descrevam estas análises em cães com a neoplasia<sup>115</sup>.

A medição da concentração de inibina no soro foi investigada em cães como meio de diferenciar tumores adrenocorticais de feocromocitomas. A inibina é uma glicoproteína que é sintetizada maioritariamente nas gónadas, sendo que a glândula adrenal é também conhecida como uma fonte de inibina. Assim, tumores provenientes do córtex adrenal estão associados a um aumento da circulação da mesma. Consequentemente, em cães castrados com deteção de um tumor adrenal, a realização de um teste que demonstre uma elevação de inibina, permite aferir que a neoplasia é provavelmente de origem cortical. Pelo contrário, a não deteção de inibina é altamente indicativo de feocromocitoma, principalmente na presença de sinais clínicos associados<sup>195</sup>.

Os testes provocativos que englobam fármacos com propriedades indutoras da libertação de catecolaminas como a metoclopramida, histamina, tiramina e glucagon, não estão recomendados dado o potencial perigo de indução da hipertensão. Pela mesma razão, está desaconselhado o uso de metoclopramida como antiemético em pacientes com feocromocitoma<sup>116</sup>.

## **2.6- Diagnósticos diferenciais**

Quanto à deteção de um paciente com hipertensão, associada a fatores de stresse (situacional), esta pode ser excluída quando se verifica a sua alteração associada apenas a determinados ambientes. Os donos devem também ser questionados quanto a possíveis tóxicos ou medicação atual do animal, uma vez que estes podem causar hipertensão

secundária. Nesta última vertente, doenças endócrinas como o hiperaldosteronismo primário, hiperadrenocorticismo, hipertiroidismo e diabetes *mellitus* bem como a doença renal, constituem diagnósticos diferenciais para a hipertensão. Embora o feocromocitoma esteja associado aos valores mais altos registados de hipertensão, não sendo os sinais patognomónicos, a realização de análises como o hemograma, urianálise e perfil bioquímico pode permitir excluir as outras afeções<sup>102,143</sup>.

O HAC é o diagnóstico diferencial principal. Durante o procedimento diagnóstico, o médico veterinário deve ter em consideração que os tumores adrenocorticais produtores de cortisol (HAC-AD) são os mais frequentes da glândula adrenal, pelo que à ecografia quando é detetada uma massa, se deve observar a glândula adrenal contrária. Esta medida rege-se pelo facto de que muitas vezes os tumores do córtex adrenal excretam grandes quantidades de cortisol de maneira a suprimir cronicamente a libertação de ACTH, o que consequentemente leva à atrofia da glândula adrenal contralateral (torna-se mais difícil de observar na ecografia)<sup>177</sup>. Além do mais, o HAC-HD causa hipertrofia bilateral das glândulas adrenais na maioria dos cães, o que corrobora com a utilidade na observação de ambas as GA<sup>183,196</sup>.

*Reusch*<sup>102</sup>, considera que em casos questionáveis, em que seja impossível distinguir um feocromocitoma de um tumor adrenocortical (pois mais uma vez, os sinais clínicos, podem ser compatíveis com ambos), o hiperadrenocorticismo deve ser investigado primeiro. Porém, podem existir casos em que ambas as neoplasias estão presentes o que torna o diagnóstico mais difícil e além disso, o teste de supressão com dexametasona pode originar falsos positivos. Posteriormente, uma vez excluído o hiperadrenocorticismo, devem ser realizados os testes funcionais, sendo que um rácio de normetanefrina:creatinina no plasma ou urina de quatro vezes superior ao limite superior normal é praticamente imediato para o diagnóstico do feocromocitoma<sup>102</sup>.

É ainda importante referir que, no caso da decisão por um tratamento cirúrgico, a distinção entre um tumor adrenocortical e um feocromocitoma é necessária, já que o maneio pré-cirúrgico é variável<sup>163</sup>.

No caso de um diagnóstico de possível HAC associado à excreção de ACTH pelo tumor (ectópico), os critérios devem incluir; evidência clínica e laboratorial de hipercortisolismo, aumento de ACTH no plasma, evidência bioquímicas ou imagiológicas de um feocromocitoma, regressão dos sinais clínicos associados ao feocromocitoma após a remoção do tumor e diminuição dos níveis de ACTH concomitantemente. Neste seguimento, nos humanos foram já usadas técnicas imunohistoquímicas para a CRH ou ACTH, no diagnóstico de um feocromocitoma produtor das mesmas<sup>174,197</sup>.

## 2.7- Tratamento

O tratamento definitivo para o feocromocitoma é a cirurgia e envolve a excisão definitiva da glândula adrenal neoplásica<sup>116,162</sup>. A adrenalectomia permite reverter os sinais clínicos

associados ao excesso de catecolaminas e evita os efeitos adversos secundários ao crescimento do tumor<sup>111</sup>. Contudo, os estudos existentes concluem que a cirurgia é propícia a complicações anestésicas e a mortalidade perioperatória é comum<sup>122</sup>. Pré-requisitos para o sucesso do procedimento incluem o início de um tratamento pré-cirúrgico, cirurgião e anestesista experientes e cuidados pós-cirúrgicos intensivos<sup>117</sup>.

Considera-se que cães geriátricos, debilitados, situações em que se demonstre impossível a remoção do tumor devido à ampla invasão local, presença de metástases ou pacientes com doenças concomitantes, constituem candidatos em que a cirurgia está desaconselhada. Nestes casos, os animais são submetidos a tratamento médico<sup>102,198</sup>.

## **2.7.1- Tratamento médico**

### **2.7.1.1-Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos**

Quando a cirurgia não é recomendada ou não existe disponibilidade económica por parte dos tutores, a fenoxibenzamina é o fármaco indicado. A fenoxibenzamina é um antagonista  $\alpha$ -adrenérgico que se liga irreversivelmente aos recetores  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2, bloqueando a resposta  $\alpha$ -adrenérgica à epinefrina e norepinefrina circulante, sendo não-seletivo e não competitivo<sup>102,116,117</sup>. Desta maneira, um aumento episódico de catecolaminas não se sobrepõe à inibição pelo fármaco, contrariamente ao que acontece com outros agentes<sup>115</sup>. A sua ação tem um efeito de longa duração, uma vez que a ligação irreversível do fármaco aos recetores mantém a duração dos seus efeitos inibitórios até que mais recetores se formem<sup>122</sup>. Assim, a fenoxibenzamina não bloqueia a síntese das catecolaminas mas bloqueia a resposta adrenérgica das mesmas e promove por isso, a diminuição da pressão arterial, expansão do volume sanguíneo por diminuição da vasoconstrição, e a redução da frequência das arritmias ventriculares<sup>102</sup>. Não atua contudo, na redução do tumor<sup>111</sup>.

O tratamento com fenoxibenzamina deve começar com doses baixas e ser aumentado progressivamente, de modo a atingir a normotensão<sup>127</sup>. Atualmente, a recomendação é iniciar uma dosagem de 0,25mg/kg oral e aumentar gradualmente, mediante controlo dos sinais clínicos, até uma dose de 1mg/kg<sup>111</sup>. Alguns pacientes, não toleram doses mais altas e podem demonstrar sinais de hipotensão<sup>122</sup> como letargia, fraqueza, síncope e outros efeitos secundários como o vômito e taquicardia reflexa, esta última secundária à inibição dos recetores  $\alpha$  pré-sinápticos nos neurónios pós ganglionares, o que resulta num aumento de norepinefrina<sup>139</sup>. Por esta razão os animais devem ser monitorizados e a dose ajustada<sup>111</sup>. Estima-se que com este fármaco, o tempo de sobrevivência de um cão com feocromocitoma seja de mais de um ano após o diagnóstico<sup>102</sup>.

Outras opções abrangem bloqueadores dos recetores  $\alpha$ 1-adrenérgicos como a prazosina, terazosina e doxazosina que são seletivos e competitivos. A sua ação é de curta duração, o que permite um ajuste da dose rápida previamente à cirurgia, em pacientes submetidos a tal, além de que têm menos efeitos secundários que a fenoxibenzamina, não existindo contudo consenso quanto à melhor opção<sup>132,139</sup>.

Além disto, em humanos com feocromocitoma e DM concomitante, os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos melhoram a intolerância à glucose revertendo o comprometimento da libertação da insulina, tendo-se verificado similarmemente os seus efeitos benéficos no controlo da curva de glicémia em cães<sup>173</sup>. Similarmemente, verifica-se que as alterações cardíacas nos humanos secundárias ao feocromocitoma, melhoram nas semanas subseqüentes à implementação destes fármacos<sup>139</sup>.

#### **2.7.1.2- Metirosina**

Complementarmemente, o uso de  $\alpha$ -metilparatirosina (ou metirosina), associado à fenoxibenzamina tem sido descrito em humanos. Este fármaco é um análogo da tirosina e inibe competitivamente a enzima tirosina hidroxilase, interferindo na biossíntese de catecolaminas. O seu uso conjunto, permite reduzir a dose de fenoxibenzamina, o que a longo prazo, poderá diminuir os efeitos secundários do bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico. Adicionalmente a metirosina deve ser sempre administrada em associação com outro fármaco  $\alpha$ -adrenérgico, devido ao incompleto esgotamento das reservas de catecolaminas, independentemente da dose usada. Não está descrito porém, a sua aplicação em medicina veterinária e estudos futuros deverão ser realizados<sup>116,127</sup>.

#### **2.7.1.3- Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos**

Os fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos (como o atenolol ou propanolol) devem também estar incluídos no tratamento de cães com arritmias cardíacas ou taquicardia severa. No entanto, esta medicação não deve ser iniciada sem a implementação prévia dos fármacos bloqueadores dos recetores  $\alpha$ , uma vez que o bloqueadores dos recetores  $\beta$  isolados podem agravar a hipertensão, pelo aumento da vasoconstrição mediada pela epinefrina e inibição da sua função vasodilatadora<sup>111,132</sup>.

#### **2.7.1.4- Bloqueadores dos canais de cálcio**

Os bloqueadores dos canais de cálcio (como a amlodipina) apresentam também bons resultados no tratamento da hipertensão associada ao feocromocitoma, dado que registam uma melhor tolerância do que os bloqueadores  $\alpha$ . O seu uso pode ser especialmente vantajoso em pacientes que apresentam normotensão e episódios pontuais paroxísticos, uma vez que evita a hipotensão que pode advir dos antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos<sup>139,199</sup>. Além disso, podem prevenir o vasoconstrição coronária bem como a miocardite induzida pelas catecolaminas<sup>139</sup>. A sua ação consiste na vasodilatação direta por inibição do fluxo transmembranar de cálcio, mediado pela norepinefrina no músculo liso vascular, sendo que não diminui a síntese de catecolaminas pelo tumor. Em contrapartida, podem ser menos eficazes que a fenoxibenzamina<sup>132,138</sup>.

### 2.7.1.5- Outras terapias

O uso de MIBG, foi anteriormente mencionado como agente na imagem funcional e útil na localização do feocromocitoma. Na medicina humana, o uso do radioisótopo  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  já foi utilizado como terapêutica na remissão destas neoplasias. *Bommarito et al*<sup>100</sup> investigaram o uso radiofarmacêutico de  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  num cão com um feocromocitoma de grandes dimensões e invasivo, verificando-se que o animal teve melhoria dos sinais clínicos.

Recentemente, foi investigado o uso de Fosfato de Toceranibe (Palladia®), no tratamento do feocromocitoma em cães, que é molecularmente semelhante ao Sunitinib. O Sunitinib é uma pequena molecular inibidora que atua em múltiplos recetores da tirosina quinase, verificando-se que nos humanos resulta em diminuição do tamanho do tumor, estabilização da doença e redução da hipertensão. Já foi referido que na espécie humana, as mutações genéticas estão na origem de alguns feocromocitomas, devido à ativação de fatores que promovem a angiogénese e o crescimento celular, prevendo-se que a existência destes tumores em cães possa ter influências genéticas semelhantes.

Assim, o Fosfato de Toceranibe muito utilizado no tratamento de outros tumores caninos como o mastocitoma, é um inibidor da tirosina quinase, tendo algumas propriedades antiangiogénicas semelhantes ao Sunitinib, parecendo ter além disso, eficácia em tumores neuroendócrinos. Os resultados revelaram que o fármaco, poderá ter atividade biológica nos cães afetados por feocromocitoma primários e metástases associadas<sup>198</sup>.

### 2.7.2- Tratamento cirúrgico

A anestesia e cirurgia de um tumor adrenal compreendem elevados riscos, atribuindo-se uma percentagem de 51% para complicações pós-cirúrgicas e aumentando para 60% em cães com feocromocitoma<sup>198</sup>. Os riscos incluem variações significativas na pressão arterial, taquiarritmia, hemorragia, edema pulmonar e mesmo morte, e por esta razão o procedimento deve compreender cuidados acrescidos<sup>117,198</sup>.

#### 2.7.2.1- Pré-cirurgia

De forma a prevenir complicações, o tratamento médico com antihipertensivos como os antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos e se necessário, antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, deve ser iniciado pelo menos duas semanas antes da cirurgia<sup>111,163</sup>. Os primeiros permitem reduzir a incidência da instabilidade hemodinâmica, perda de sangue e arritmias durante a cirurgia. Além disso, nos cães, o uso da fenoxibenzamina está associado a uma menor mortalidade pós-cirúrgica significativa<sup>122</sup>. A fluidoterapia prévia é igualmente recomendada, de modo expandir o volume intravascular<sup>102</sup>. A avaliação cardíaca deve ser executada com recurso ao ECG e ecocardiografia<sup>139</sup>.

Os objetivos do manejo pré-cirúrgico são assim, o controlo da pressão sanguínea, manutenção do volume vascular e prevenção de crises hipertensivas<sup>132,115</sup>. Além disso, previne a hipotensão e hipovolémia pós-cirúrgica<sup>117</sup>.

### 2.7.2.2-Anestesia

Na escolha dos anestésicos em pacientes com feocromocitoma, devem ser evitados fármacos anticolinérgicos e barbitúricos pelo potencial de induzirem taquicardia e arritmia ventricular respectivamente<sup>116</sup>. A indução com propofol tem sido considerada segura, contrariamente à cetamina que está associada a um aumento indireto de catecolaminas<sup>139</sup>. Um bom protocolo anestésico deve incluir opióides que não promovam a liberação de histaminas como acontece com a morfina, uma vez que estas aminas têm potencial em acionar crises relativas ao feocromocitoma. Em contrapartida, o uso de fentanil está indicado.

A manutenção hemodinâmica durante a cirurgia é crucial e caso seja possível, a medição da pressão arterial através de um cateter intra-arterial deve ser efetuada. A fentolamina, um antagonista  $\alpha$ - adrenérgico de curta duração, é conhecida como o fármaco mais apropriado no controlo da hipertensão durante a cirurgia. Neste seguimento, a dexmedetomidina além de conter propriedade analgésicas, reduz eficazmente a pressão arterial e frequência cardíaca por consequência da sua ação seletiva nos recetores  $\alpha_2$  pré-sinápticos reduzindo a liberação de norepinefrina.

As arritmias intra-cirúrgicas podem ser controladas tanto com a administração de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos de curta ação como com lidocaína intravenosa (IV). O uso do antiemético metoclopramida está contraindicado, pois o seu efeito bloqueador dopaminérgico pré-sináptico predispõe à ocorrência de crises hipertensivas<sup>199</sup>.

De qualquer das formas, a profundidade anestésica sobrepõe-se à escolha do fármaco, dado que inibe a resposta cardiovascular e adrenérgica<sup>102,139,199</sup>.

### 2.7.2.3- Cirurgia

A manipulação do tumor é um fator de risco para instabilidade hemodinâmica e acresce o facto de que os tumores da adrenal estão associados a um elevado suprimento vascular, predispondo a hemorragias agudas com perdas de sangue significativas. Por esta razão, durante a cirurgia, o cirurgião deve manusear o tecido com precaução<sup>139,201</sup>. Adicionalmente, poderá ser necessária uma transfusão sanguínea.

No decorrer da cirurgia, deve ser sempre realizada uma exploração abdominal completa com avaliação da área retroperitoneal, linfonodos locais, fígado, rins e veia cava caudal, com o objetivo de identificar potenciais metástases<sup>115</sup>. Em casos onde ocorre invasão da veia cava, os trombos tumorais podem ser removidos com recurso a venetomia<sup>162,201</sup>.

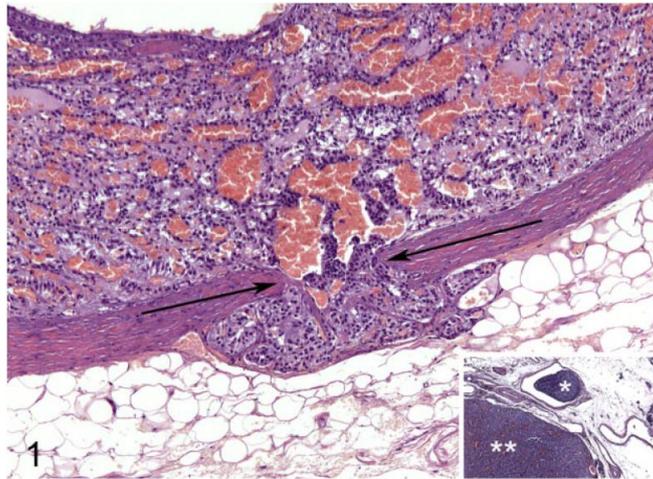
A adrenalectomia por laparoscopia tem alcançado popularidade nos últimos anos devido à recuperação rápida e menores complicações cirúrgicas, comparativamente à laparotomia. Está por isso indicada para neoplasias onde não se verifique invasão da veia cava e de dimensões inferiores a 5 cm de diâmetro<sup>117,202</sup>.

É necessária precaução na monitorização pós-cirúrgica, dado que o paciente pode desenvolver hipotensão não só devido à queda abrupta de catecolaminas na circulação sanguínea, após remoção do tumor, mas também devido ao efeito persistente dos fármacos

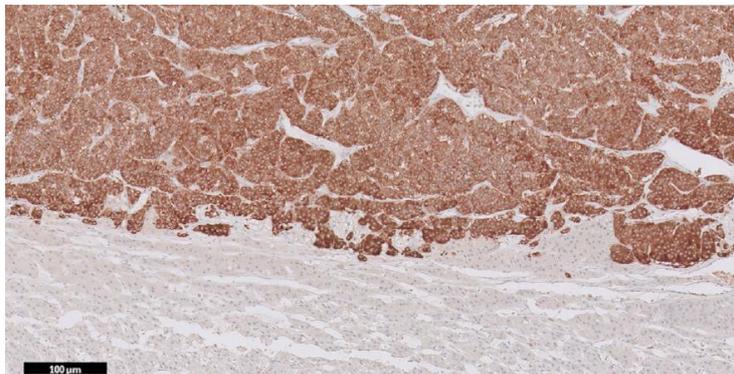
hipotensores, ou por hemorragias e volume intravascular inadequado<sup>111</sup>. Na medicina humana, acredita-se que a fluidoterapia com reposição normal de fluídos é o principal mitigador da mortalidade cirúrgica, sendo superior à administração de catecolaminas após a receção da neoplasia<sup>139</sup>. Similarmente, uma redução da glicémia pode acentuar-se no período posterior à cirurgia. Este último acontecimento observa-se mais comumente na espécie humana, onde se verifica frequentemente algum nível de hiperglicemia aquando o diagnóstico do feocromocitoma, sendo que após a remoção do tumor, é possível existir uma depleção do armazenamento de glicogénio por excesso crónico de catecolaminas aliado a um aumento da produção de insulina secundária ao bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico dos fármacos, causando hipoglicémia. Desta forma, a monitorização da glicémia deve ser efetuada durante e após a cirurgia com cuidados acrescidos, já que tanto a anestesia como o bloqueio  $\beta$  podem ocultar os sinais clínicos respetivos<sup>199</sup>.

## 2.8- Histopatologia e Imunohistoquímica

O exame histopatológico (figura 8) permite o diagnóstico definitivo do feocromocitoma<sup>111</sup>. As células tumorais do feocromocitoma podem variar entre cubóides ou poliédricas de pequenas dimensões, a pleomórficas de grandes dimensões com núcleos hipercromáticos e citoplasma eosinofílico a basofílico. Áreas de necrose e hemorragia bem como compressão da zona cortical podem estar presentes<sup>99,111</sup>. Pode, contudo, ser difícil distinguir microscopicamente este tumor dos adrenocorticais, particularmente quando são neoplasias de grandes dimensões ou celularmente atípicas<sup>102</sup>. Nesta medida, o recurso à imunohistoquímica, usando anticorpos contra diversas moléculas, como a cromogranina A (CrA), a sinaptofisina (SYP) e a enolase neurónio-específica (NSE) que marcam as células cromafins bem como para a S100 que marca as células sustentaculares<sup>117,203</sup> (figura 9), pode revelar-se útil para a diferenciação do tipo de tumor. Estes marcadores demonstram elevada sensibilidade no diagnóstico do feocromocitoma, sendo marcadores para a SYP e CrA os mais específicos. A NSE marca também a zona glomerulosa do córtex adrenal, não sendo considerada específica. *Galac et al*<sup>117</sup> consideram que adicionalmente à histopatologia, devem ser previamente realizados os testes funcionais bioquímicos, como meio de obter um diagnóstico mais sólido<sup>111,117</sup>.



**Figura 8** - *Feocromocitoma canino*. Coloração de rotina com hematoxilina e eosina (H&E). As setas demonstram a passagem do tumor através da cápsula, invadindo o tecido adiposo. Êmbolo neoplásico (\*) e massa (\*\*). (Zini et al, 2019)



**Figura 9** - *Feocromocitoma canino*. Imunohistoquímica para a CrA. As células neoplásicas apresentam-se coradas positivamente (Lee et al, 2020)

## 2.9- Prognóstico

Em cães com feocromocitoma que realizam adrenalectomia, os indicadores de prognóstico favorável mais importantes compreendem, menor duração da cirurgia, idade jovem, ausência de arritmias/hemorragias intra-cirúrgicas e tratamento prévio com fenoxibenzamina ou outros bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos<sup>111,122</sup>. Adicionalmente, verificou-se que tanto o aumento da concentração de ureia (BUN) como a hipocalcemia, letargia e fraqueza anteriores à adrenalectomia, estão negativamente relacionados com o tempo de vida. O aumento da BUN nestes animais pode ser secundário à desidratação, hemorragia do trato gastrointestinal, choque ou falha cardíaca. Os baixos níveis de potássio associados a uma afeção adrenal podem relacionar-se com perda renal, anorexia, vômito ou alcalose metabólica<sup>171</sup>. Nos casos em que é realizada uma nefrectomia concomitante ou se diagnostica pancreatite ou falha renal aguda pós-cirúrgica também se verificam tempos de

sobrevivência muito mais curtos<sup>163</sup>. Neste sentido, *Schwartz et al* alertam para a importância de uma avaliação imagiológica avançada, como meio de definir os limites da neoplasia e proximidade com os tecidos adjacentes de forma precisa, planejando de forma eficaz tanto o grau de manipulação do tecido pancreático como a necessidade de uma nefrectomia<sup>171</sup>.

Têm sido reportadas taxas de mortalidade entre 6%-13% em animais que receberam tratamento prévio com fenoxibenzamina e nos quais a cirurgia não é realizada de urgência<sup>178</sup>. Em contrapartida, é possível que a invasão vascular e as grandes dimensões tumorais (superiores a 3 cm) estejam associados indiretamente ao tempo de sobrevivência, já que aumentam a duração do procedimento cirúrgico<sup>117</sup>. Ainda assim, alguns estudos sugerem que este período de vida após a cirurgia, não foi diferente entre animais com e sem envolvimento de um trombo tumoral<sup>161</sup>. Uma extensão da neoplasia que transcenda o hilo hepático esteve relacionado com uma mortalidade superior no pós-operatório embora não tenha afetado o prognóstico a longo prazo<sup>204</sup>. Todavia, uma boa recuperação após a cirurgia, num animal sem doenças concorrentes ou metástases, está associada a uma sobrevivência de dois ou mais anos, sendo que segundo estudos anteriores o tempo médio de sobrevivência em pacientes submetidos a cirurgia é de 53 semanas<sup>102,161,171</sup>.

A presença de tumores de grandes dimensões, a atividade endócrina dos mesmos, existência de metástases, idade, estado geral e comparência de doenças concorrentes, são fatores que podem afetar o prognóstico dos cães com feocromocitoma não tratados cirurgicamente<sup>111</sup>. Se o tratamento médico incluir fenoxibenzamina, o tempo de sobrevivência pode ser superior a um ano, após o diagnóstico<sup>102</sup>.

## **2.10-Medicina humana comparativa**

A relevância de alguns aspetos que abrangem as diferenças em medicina, relativamente ao feocromocitoma humano e feocromocitoma canino, serão descritos brevemente, em adição aos referidos anteriormente.

Na espécie humana, estima-se que o feocromocitoma afete entre 0,4 a 9,5 indivíduos por um milhão de habitantes por ano e aproximadamente 24% destes tumores, juntamente com os paragangliomas, estão relacionados com síndromes hereditárias<sup>205</sup>. Estas últimas englobam por exemplo, a Neurofibromatose, MEN 1 e 2 ou a síndrome Von Hippel-Lindau (VHL) e cada uma, individualmente, está associada à excreção predominante de uma catecolamina, em outros termos, a um fenótipo bioquímico relacionado com a diferente expressão da enzima PNMT. Embora a sua ocorrência afete todas as idades, pacientes com uma mutação genética ou síndrome hereditária são frequentemente diagnosticados em idades mais jovens, em média aos 24,9 anos, enquanto que para humanos sem relação com uma síndrome a média é de 43.9 anos. Adicionalmente, verifica-se que os tumores excretadores de epinefrina manifestam-se em idades avançadas<sup>117,206</sup>.

Os sinais clínicos mais comuns em humanos são as dores de cabeça, palpitações, ansiedade e diaforese. A TAC, RM e Imagem funcional são largamente utilizadas na

medicina humana no diagnóstico do feocromocitoma sendo que para além disso, é comum a realização de despistes genéticos tanto aos pacientes como aos restantes elementos da família, como meio de confirmar o diagnóstico em apresentações clínicas complexas, bem como de planear uma terapia apropriada<sup>206,207</sup>, tornando-se estes últimos pontos contrastantes em relação ao diagnóstico do tumor em medicina veterinária.

*Galac et al*<sup>117</sup> defendem, que estudos futuros genéticos e genómicos em ambas as espécies, permitirão uma melhor perceção do envolvimento de genes e vias comuns da doença<sup>117</sup>.

Adicionalmente, nos humanos existem sistemas que permitem caracterizar a malignidade do tumor como a escala de gradação do feocromocitoma da glândula adrenal (PASS). O PASS baseia-se em 12 critérios histomorfológicos diferentes, sendo que a valores de PASS superiores a quatro, são atribuídos prognósticos reservados<sup>121,208</sup>. Na medicina veterinária foi efetuado um estudo na tentativa de comparar tanto o sistema PASS como marcadores imunohistoquímicos, empregues na medicina humana, na predição da malignidade dos feocromocitomas em cães. A conclusão da investigação foi que não existia correlação entre os resultados destes testes e a sobrevivência dos pacientes caninos, podendo estar relacionado tanto com a baixa fidedignidade da PASS já verificada em humanos, o que se poderá refletir também no caso canino, bem como com as diferenças comportamentais intrínsecas do tumor entre espécies<sup>121</sup>. De facto, em cães a invasão local é indicativa de malignidade embora nem sempre esteja associada a metástases, contrariamente o que se observa nos humanos<sup>117</sup>. Por esta razão, os testes não são úteis na prática veterinária para caracterização desta neoplasia. O estudo permitiu, contudo, averiguar e correlacionando-se com os anteriores, que o feocromocitoma canino parece estar associado a uma malignidade superior<sup>121</sup>.

### 3- Relato de caso clínico

Dados do paciente

Nome: Óscar (figura 10)

Espécie: Canino

Sexo: Masculino

Estado reprodutivo: inteiro

Idade: 16 anos

Peso inicial: 10,15 kg



Figura 10- Óscar

No dia 09/01/2020, o Óscar apresentou-se ao HVAZP. A razão apresentada pelos proprietários para a consulta, estava relacionada com a anorexia, perda de peso nos últimos

dois meses, episódios de vômito no último dia e edema dos membros posteriores e prepúcio, que se mantinha há cerca de três dias. Mencionaram ainda poliúria e polidipsia e episódios de taquipneia. Não apresentava diarreia nem episódios de tosse.

Teria sido detetado noutra clínica aproximadamente há cinco anos, um sopro de grau III, para o que foi medicado com enalapril e pimobendan. Manteve o tratamento durante quatro anos, que foi depois interrompido por iniciativa dos donos.

Procedeu-se ao exame físico verificando-se cataratas bilaterais e à auscultação cardíaca, um sopro sistólico apical, audível do lado esquerdo e direito, de grau III/IV. O paciente encontrava-se também taquicárdico. À auscultação pulmonar não se encontraram anomalias. A temperatura retal, tempo de repleção capilar e da prega cutânea, estavam dentro dos limites normais. Verificou-se que as mucosas estavam pálidas e à palpação detetou-se um ligeiro aumento dos linfonodos submandibulares e poplíteos. Foi ainda detetada uma massa no abdómen caudal com dor à palpação.

Foram executadas colheitas de sangue para realizar análises sanguíneas gerais básicas, que incluiu um hemograma (tabela 31) e um painel bioquímico com ionograma (tabela 32).

**Tabela 31- Resultados do Hemograma do dia 09/01/2020**

Parâmetro	Valor	Referência
Leucócitos (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>36,8</b>	6,0-17
Linfócitos # (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>21,6</b>	0.8-5.1
Monócitos# (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>2,1</b>	0-1.8
Granulócitos# (10 <sup>9</sup> cél /L)	<b>13,1</b>	4-12.6
Linfócitos %	<b>58,8</b>	12-30
Monócitos %	5,6	2-9
Granulócitos%	<b>35,6</b>	60-83
Eritrócitos (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>2,35</b>	5,5-8,5
Hemoglobina (g /dL)	<b>6</b>	11-19
Hematócrito %	<b>18,6</b>	39-56
VCM (Volume Corpuscular Médio) (fL)	<b>79,4</b>	62-72
HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) (Pg)	<b>25,5</b>	20-25
CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média) (g/dL)	32,2	30-38
Plaquetas (10 <sup>9</sup> cél/L)	160	117-460
Eosinófilos %	<b>0,2</b>	2-10

**Tabela 32-** Resultados do painel bioquímico e ionograma do dia 09/01/2020

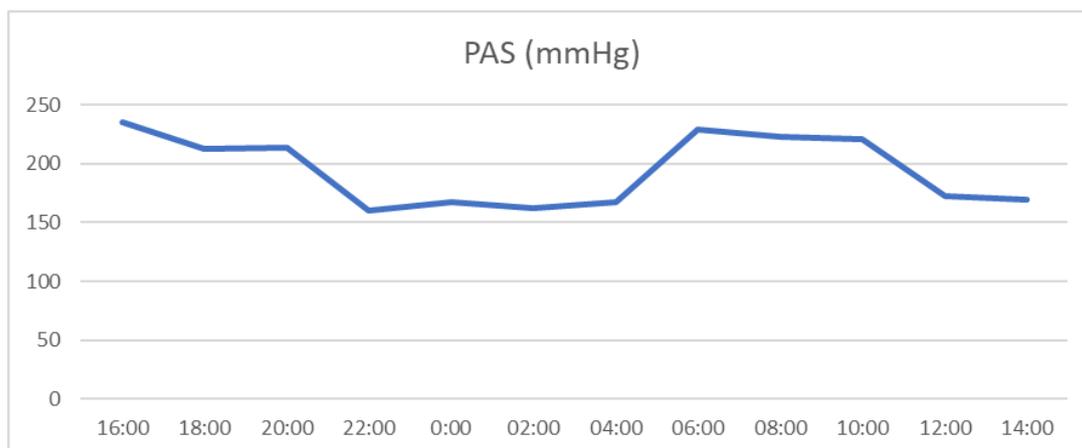
Parâmetro	Valor	Referência
Albumina (g/dL)	2,5	2,5-4,4
FAS/ALP (UI)	86	20-150
ALT (UI)	53	10-118
Amilase (UI)	<b>1592</b>	200-1200
Bilirrubina (mg/dl)	0,3	0.1-0.6
Ureia	<b>30</b>	7-25
Cálcio (mg/dl)	9,9	8.6-11.6
Fósforo (mg/dl)	4,7	2,9-6,6
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,3-1,4
Glucose (mg/dl)	108	60-110
Sódio (mmol/L)	156	138-160
Potássio (mmol/L)	4,8	3,7-5.8
Proteínas T (g/dl)	5,4	5,4-8.2
Globulinas (g/dl)	2,9	2,3-5,2

O hemograma revelou leucocitose com linfocitose e anemia. Nas análises bioquímicas não foram identificadas alterações relevantes.

De seguida, foi realizada uma radiografia torácica e abdominal onde apenas se identificou ligeira cardiomegália. Encaminhou-se posteriormente o paciente para a ecografia, que evidenciou a existência de uma ligeira esplenomegália e prostatomegália (3cmx4cm) com alguns quistos de dimensões reduzidas. Quanto a esta última alteração, foi sugerida uma possível castração com necessidade de ecocardiografia prévia, estando a sua realização também dependente de outros achados clínicos e futuro diagnóstico. Pela existência de conteúdo gástrico com bastante gás, não foi, contudo, possível uma adequada avaliação das demais estruturas.

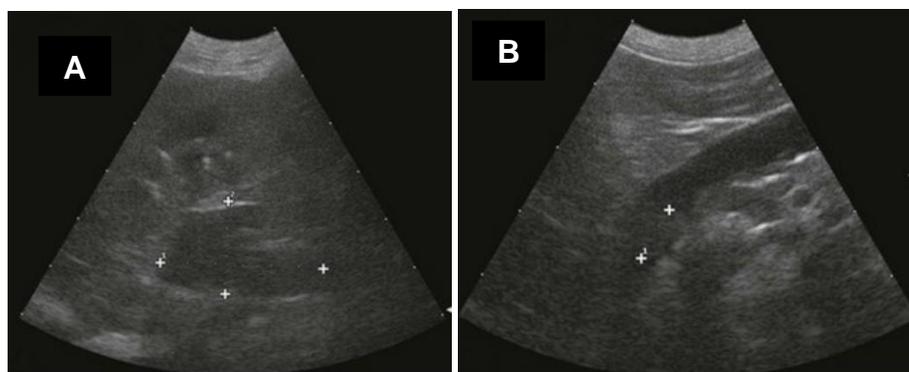
Assim, foi decidido que o Óscar permanecesse internado para administração de fluidoterapia e terapia paliativa (maropitan e metadona a uma dose de 1mg/kg SC e 0,2mg/kg IV respetivamente), enquanto se aguardava por uma nova avaliação ecográfica e possível ecocardiografia.

Depois de remetido ao internamento e aguardando-se um período de tempo de modo a que o paciente permanecesse mais tranquilo, foram medidas cinco vezes consecutivas as pressões arteriais através do oscilómetro, com exclusão prévia dos primeiros valores, com uma média de PAS de 235mmHg e PAD de 147mmHg concluindo-se a obtenção de valores bastante elevados. Foram registadas as medições de pressão sanguínea durante o período de internamento, encontrando-se no gráfico 4 os valores de PAS obtidas nesse intervalo de tempo.



**Gráfico 4-** Valores de PAS obtidos durante o período de internamento

No dia 10/01/2020 (subsequente), na ecografia abdominal, foi detetado um trombo tumoral de 2 cm de diâmetro na veia cava caudal e uma massa de 1,99 cm na glândula adrenal direita (figura 11). Na glândula adrenal esquerda não se identificaram alterações. Os diagnósticos diferenciais deste achado encontram-se na tabela 32.



**Figura 11-** Imagens ecográficas A- glândula adrenal direita (delimitada pelos cursores) revelando uma massa. B- trombo (delimitado pelos cursores) na veia cava caudal (Gentilmente cedidas pelo HVAZP)

Os diagnósticos diferenciais de hipertensão de origem endócrina englobam hiperaldosteronismo primário, hiperadrenocorticismo, hipertireoidismo, diabetes *mellitus* e feocromocitoma.

Com base nos resultados, suspeitou-se da existência de um feocromocitoma. Foi realizada uma colheita de urina por micção espontânea no mesmo dia, durante o passeio com os tutores por ocasião da sua visita ao HAZP. A amostra foi colocada num recipiente

fechado com gelo e protegido da luz e enviada diretamente para laboratório externo, com vista à medição das concentrações urinárias da normetanefrina e creatinina.

**Tabela 33-** Diagnósticos diferenciais de massas adrenais detetadas a nível ecográfico (adaptado de Melian, 2015)

<b>Diagnósticos diferenciais para massas adrenais</b>	
<b>Córtex adrenal</b>	tumor excretor de cortisol (HAC- AD)
	tumor excretor de mineralocorticóides
	tumor excretor de hormonais sexuais
	não funcional
	hiperplasia nodular (HAC-HD)
<b>Medula adrenal</b>	feocromocitoma
	ganglioneuroma
<b>Metástases adrenais</b>	carcinoma, linfoma, melanoma, hemangiossarcoma
<b>Outros</b>	mielolipoma, teratoma, quisto, hematoma

Adicionalmente, optou-se pelo exame ecocardiográfico onde se verificou o espessamento dos folhetos da válvula mitral com regurgitação moderada, bem como um *ratio* entre o diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro da aorta (rácio AE/Ao) de 1,57, atribuindo-se por isso o estadio B2 da doença mixomatosa da válvula mitral, com base nas diretrizes da ACVIM.

A decisão de internamento foi aceite por parte dos tutores, para que o Óscar recebesse tratamento sintomático e antihipertensor, de forma a estabilizar o paciente. Deste modo, foi incluída fluidoterapia com Lactato de Ringer e elaborou-se um protocolo terapêutico incluindo toma única de furosemida (Lasix®, 20mg/2ml) 1mg/kg IV, amlodipina (Norvasc®, 5mg) 0,12mg/kg via PO SID, benazepril (Banacep®,) 0,12mg/kg PO BID, pimobendan (Cardisure®, 5mg) 0,12mg/kg via PO BID, metadona (Semfortan®, 10mg/ml) 0,17mg/kg IV BID, maropitan (Cerenia®, 10mg/ml) 1mg/kg SC SID e omeprazol (Omeprazol®, 40mg/10ml) 0,5mg/kg BID. No terceiro dia de internamento, o Óscar teve um episódio de diarreia, pelo qual se introduziu metronidazol (Metronidazol I.V 5mg/ml) 10mg/kg BID. As pressões arteriais foram medidas de duas em duas horas, verificando-se hipertensão pontual.

O paciente permaneceu em internamento hospitalar até ao dia 15/01/2020, data em que recebeu alta médica, encontrando-se estável, com melhoras relativas ao edema e hipertensão arterial.

As recomendações foram dirigidas aos donos no sentido do controlo do apetite e estado geral. A medicação prescrita foi metronidazol oral durante 7 dias (15mg/kg), mantendo as dosagens de pimobendan, benazepril e amlodipina até nova indicação. Foi agendada uma consulta de reavaliação.

O resultado laboratorial da NMN:creatinina na urina foi 572 nmol/mmol. Na literatura disponível, o valor mais elevado da NMN:creatinina urinária medida num cão saudável foi de 123 nmol/mmol<sup>194</sup>. Desta maneira, conclui-se que o valor do resultado do Óscar é quatro vezes superior a este último, sendo altamente sugestivo de um feocromocitoma.

Os resultados foram comunicados aos donos. O tratamento cirúrgico foi desaconselhado, uma vez que o caso refletia um paciente geriátrico e com afeção cardíaca.

Na consulta de reavaliação dia 31/01/2020, os donos referiram não terem registado episódios aparentes e compatíveis com hipertensão. Nas medições de pressão sanguínea, registou-se uma média de valores de 150mmHg de PAS e 92mmHg de PAD, estando dentro dos limites considerados normais. Foi agendada ecografia para controlo do tumor e do trombo da veia cava caudal.

No dia 19/02/2020 foi realizada nova reavaliação, sendo que não se verificaram alterações no estado geral do paciente. Na medição das pressões arteriais, observaram-se valores elevados (256 mmHg de PAS e 181mmHg PAD), pelo que se aumentou a dosagem de amlodipina para o dobro com toma BID. Na ecografia de controlo registaram-se iguais dimensões do tumor e da massa adrenal.

Foram realizados controlos semanais da pressão sanguínea, permanecendo os valores no limite superior dos parâmetros considerados normais de pressão arterial.

Posteriormente, dia 19/03/2020, o Óscar deu entrada no hospital veterinário com anorexia, fraqueza, letargia, prostração e perda de peso. Ao exame físico verificou-se um pulso fraco e mucosas pálidas, detetou-se além disso, aumento ligeiro dos linfonodos submandibulares. As médias de pressões arteriais sistólica e diastólica registadas foram 132 mmHg e 90mmHg respetivamente.

Seguidamente, foi realizado um hemograma (tabela 34) e um painel bioquímico com ionograma (tabela 35).

Tabela 34-Resultados do hemograma de dia 19/03/2020

Parâmetro	Valor	Referência
Leucócitos (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>106.1</b>	6,0-17
Linfócitos # (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>53.2</b>	0.8-5.1
Monócitos# (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>6.4</b>	0-1.8
Granulócitos# (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>46.8</b>	4-12.6
Linfócitos %	<b>50.1</b>	12-30
Monócitos %	<b>6.1</b>	2-9
Granulócitos %	<b>44.5</b>	60-83
Eritrócitos (10 <sup>9</sup> cél/L)	<b>1,74</b>	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL)	<b>4.5</b>	11-19
Hematócrito %	<b>13.1</b>	39-56
VCM (Volume Corpuscular Médio) fL	<b>75.8</b>	62-72
HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) (Pg)	<b>25,8</b>	20-25
CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média) (g/dL)	35,2	30-38
Plaquetas (10 <sup>9</sup> cél/L)	131	117-460
Eosinófilos %	6.0	2-10

Tabela 35- Resultados do painel bioquímico e ionograma do dia 19/03/2020

Parâmetro	Valor	Referência
Albumina (g/dL)	2,5	2,5-4,4
FAS/ALP (UI)	75	20-150
ALT (UI)	46	10-118
Amilase (UI)	<b>1207</b>	200-1200
Bilirrubina (mg/dl)	0,2	0.1-0.6
Ureia	<b>53</b>	7-25
Cálcio (mg/dl)	9,5	8.6-11.6
Fósforo (mg/dl)	4,6	2,9-6,6
Creatinina (mg/dl)	1,2	0,3-1,4
Glucose (mg/dl)	103	60-110
Sódio (mmol/L)	143	138-160
Potássio (mmol/L)	4,6	3,7-5.8
Proteínas T (g/dl)	<b>5,2</b>	5,4-8.2
Globolinas (g/dl)	2,8	2,3-5,2

O hemograma revelou leucocitose com linfocitose e anemia severa, com piores resultados comparativamente às análises anteriores. Primeiramente foi executada uma CAAF dos linfonodos submandibulares e um esfregaço sanguíneo. Adicionalmente, realizou-se uma tipificação sanguínea com resultado DEA 1.1 Positivo. De seguida, procedeu-se ao

internamento, seguindo-se de imediato uma transfusão sanguínea de concentrado de eritrócitos.

Os resultados do exame microscópico do esfregaço sanguíneo revelaram leucocitose severa com linfocitose imatura exuberante. Os linfócitos apresentavam-se predominantemente de tamanho grande e núcleos amorfos (lobulados ou mesmo atípicos), de cromatina irregular e nucléolos proeminentes. As alterações descritas são altamente compatíveis com leucemia linfóide aguda ou fase leucémica de linfoma maligno. Não foram observados parasitas (mas este facto não os exclui). O exame microscópico da citologia dos linfonodos foi compatível com o mesmo diagnóstico.

Em consequência do diagnóstico, os donos foram alertados para o prognóstico muito reservado. No entanto, preferiram estabilizar o Óscar.

Desta maneira, o paciente continuou a receber a medicação própria descrita anteriormente, bem como fluidoterapia, metadona (Semfortan®, 10mg/ml) 0,17mg/kg IV BID, amoxicilina com ácido clavulânico (Nisinject®, 175mg/ml) na dose 8,75 mg/kg SC e a medição das pressões sanguíneas e verificação do hemograma foram realizadas periodicamente. No segundo dia de internamento, procedeu-se a uma ecografia abdominal, onde não se observaram alterações a nível do trombo da veia cava, da massa adrenal e restantes estruturas.

No dia 23/03/2020 (quinto dia de internamento), os donos optaram pela introdução da quimioterapia. Óscar apresentava melhorias a nível do apetite, estando também mais ativo e com um hematócrito de 20% e foi previamente administrada metilprednisolona 2mg/kg. Adicionalmente receitou-se omeprazol 0,5mg/kg IV como protetor gástrico, para prevenir os efeitos adversos do corticosteroide, bem como maropitan (Cerenia® 10mg/ml) 1mg/kg SC pela função antiemética, uma vez que a quimioterapia pode originar o vómito como efeito secundário. Estes dois fármacos foram mantidos durante os dias seguintes de internamento. Posteriormente, a vincristina na dose 0,5 mg/ m<sup>2</sup> IV foi administrada, como quimioterápico.

Nos dois dias subsequentes, o paciente teve um agravamento do quadro clínico verificando-se um hematócrito de 8%, hipotermia (temperatura de 36° C), mucosas pálidas e pressões de 150 mmHg PAS e 86 mmHg PAD, tendo os tutores optado pela eutanásia.

#### **4-Discussão do caso clínico**

O caso clínico representado teve uma progressão de sensivelmente dois meses, considerando-se por isso bastante rápido.

O feocromocitoma está frequentemente associado a cães geriátricos (idades superiores a 10 anos)<sup>117</sup> o que se enquadra no perfil do paciente, que tinha 16 anos à altura do diagnóstico. Para além do mais, os sinais clínicos de taquicardia, taquipneia (recorrente), perda de peso, PU e PD, anorexia e mucosas pálidas, com que o Óscar se apresentou na primeira consulta, embora não específicas, estão entre as manifestações mais comuns registadas nos estudos anteriores, com frequências entre os 14% e 30%<sup>102,117</sup>.

Adicionalmente, dor à palpação abdominal com identificação de uma massa abrange 10% a 25% dos exames físicos em animais afetados<sup>115</sup>, o que associado ao edema dos membros posteriores e prepúcio conjuntamente detetados no exame físico deste paciente, suscitaram a realização de meios de diagnósticos adicionais.

A anemia verificada na análise do hemograma, é o achado mais comum neste tipo de análise, embora seja também inespecífica. A radiografia torácica permitiu averiguar uma ligeira cardiomegália e a não observação de outras alterações na radiografia abdominal pode ter estado relacionado com a menor sensibilidade da radiografia em detetar alterações nos tecidos moles bem como massas de dimensões reduzidas (2 cm neste caso). Além disso, a localização da neoplasia na glândula adrenal direita é mais difícil de visualizar comparativamente à adrenal esquerda<sup>102,135</sup>.

O período de internamento anterior à ecografia e ecocardiografia possibilitou tanto a terapia antiemética e analgésica (maropitan e metadona respetivamente) como a medição das pressões sanguíneas, verificando-se logo de início um valor de PAS que indicava hipertensão severa (235mmHg) variando posteriormente nas 22 horas subsequentes onde se observou um novo pico. Estes resultados poderiam transparecer episódios paroxísticos de libertação de catecolaminas associado a este tumor, porém, são também inespecíficos da doença e seriam além do mais, necessárias medições num período mais alargado. Contudo, levaram a uma suspeita maior em relação a este tumor comparativamente às outras afeções de origem endócrina, dado que quanto mais elevados são os valores de pressão sistólica, maior a probabilidade de estarem associados a um feocromocitoma e as diretrizes da ACVIM quanto à hipertensão associam valores de referência próximos de 220mmHg, constando como a afeção que apresenta valores mais elevados<sup>143</sup>. Além disso, os parâmetros bioquímicos não demonstraram alterações.

À semelhança do descrito na literatura quanto ao método imagiológico mais frequente na deteção de massas adrenais<sup>183</sup>, também neste caso o tumor foi revelado com recurso à ecografia abdominal, que revelou além disso a existência de um trombo da veia cava caudal, ocorrência frequente no feocromocitoma em cães e associado à sua malignidade, estando também na origem do edema do prepúcio e membros pélvicos<sup>162</sup>. A visualização da glândula adrenal esquerda foi importante, uma vez que sendo o HAC um dos principais diagnósticos diferenciais e estando, na maioria das vezes, associado a uma atrofia da adrenal contra lateral em caso de HAC-AD, e a um aumento bilateral em caso de HAC-HD<sup>196</sup>, o facto de se ter constatado uma adrenal esquerda normal no Óscar, permitiu em parte aumentar a suspeita para um feocromocitoma, embora não se pudesse excluir HAC. Estes últimos resultados ecográficos associados à sintomatologia, direcionaram o processo diagnóstico para a realização do teste funcional de medição do rácio NMN:creatinina. Assim, o resultado do teste do Óscar demonstrou níveis elevados corroborativos com feocromocitoma, verificando-se um número superior ao resultado de quatro vezes o limite superior do valor NMN:creatinina analisado em cães saudáveis, como proposto pela literatura<sup>194,102</sup>.

A ecocardiografia permitiu classificar a DMVM no estadio B2, o que segundo as diretrizes da ACVIM, está recomendado o início de tratamento incluindo Pimobendan e IECA (benazepril neste caso). Esta doença cardíaca poderá estar relacionada com o envelhecimento do animal e não com a neoplasia, já que tinha sido detetada anos antes. Contudo, mediadores metabólicos e neurohormonais sistémicos como as catecolaminas podem influenciar de alguma maneira, a progressão da lesão valvular e da doença<sup>16</sup>.

Atendendo ao facto de o paciente ser geriátrico, com uma doença cardíaca associada e ter envolvimento da veia cava caudal relativa ao tumor, o tratamento cirúrgico foi desaconselhado. Desta maneira, o tratamento médico da hipertensão consistiu na administração de um fármaco bloqueador dos canais de cálcio, a amlodipina, dado que a fenoxibenzamina é de difícil aquisição em Portugal. O benazepril, pela sua inibição da conversão de angiotensina I em angiotensina II foi também um coadjuvante nesta terapia. Adicionalmente, a administração de furosemida teve como finalidade o maneio do edema.

Após uma melhora do paciente, foram agendadas visitas ao hospital para medição da pressão sanguínea de forma a controlar os resultados e ajustar as doses da amlodipina e também a realização de ecografia para controlo do tumor adrenal.

Este caso foi interessante do ponto de vista clínico dado que o animal foi diagnosticado posteriormente com leucemia linfóide ou linfoma, coexistindo com o feocromocitoma, sendo que este último tumor, está frequentemente associado a outras neoplasias (50% dos casos, segundo estudos anteriores), incluindo os de origem histológica diferente<sup>123</sup>. A leucemia linfóide é uma neoplasia maligna dos linfócitos, com origem na medula óssea. Já o linfoma, surge usualmente nos tecidos linfóides, podendo secundariamente envolver o sangue e a medula óssea (no estadio V)<sup>209,210</sup>. A distinção entre uma leucemia e um estadio V de linfoma pode ser difícil e é muitas vezes arbitrária. Contudo sinais clínicos ligeiros e linfadenomegália exuberante são característicos de linfoma e o paciente em questão apresentava aumento ligeiro de linfonodos, sintomatologia sistémica, estando para além disso bastante debilitado. As manifestações mais comuns englobam letargia, perda de peso, anorexia, mucosas pálidas, vômito e diarreia correspondendo os quatro primeiros aos mesmos observados no Óscar. Alterações do hemograma são muito comuns nos pacientes com leucemia linfóide, sendo a leucocitose exuberante a mais frequente e marcante, atingindo normalmente valores superiores a  $30 \times 10^9$  células/L com linfocitose concomitante acima de  $20 \times 10^9$  células/L, sendo este último valor praticamente patognomónico para a doença<sup>210,211</sup>. No Óscar verificou-se uma contagem de leucócitos e linfócitos de  $106,1 \times 10^9$  células/L e  $53,2 \times 10^9$  células/L respetivamente, o que induziu a uma forte suspeita desta afeção, tendo sido comprovada com o esfregaço sanguíneo e CAAF de linfonodo. Neste caso clínico, o paciente apresentava já na primeira consulta hospitalar valores elevados de leucócitos e linfócitos, bem como uma esplenomegália, o que poderiam constituir indícios de uma leucemia. Porém, esta neoplasia é altamente proliferativa, com uma evolução rápida de poucas semanas<sup>210</sup>.

A leucemia linfóide aguda já está associada a um mau prognóstico, coexistente ainda com um feocromocitoma. O paciente necessitou de transfusão sanguínea e de antibioterapia de largo espectro, já que esta afeção está associada a uma mieloptose com anemia severa e neutropenia, observando-se de igual maneira um Ht de 13,1% no Óscar, fatores que estão correlacionadas com a morbidade da doença<sup>210</sup>. Dado que o animal apresentou melhorias após alguns dias de internamento, atingindo também um Ht de 20%, optou-se pela quimioterapia que nestes casos deve ser agressiva, estando mesmo assim associada a uma baixa taxa de remissão. A vincristina em combinação com a prednisolona foram os fármacos eleitos, dado que estão inseridos no protocolo com melhores taxas de sucesso. Adicionalmente, introduziu-se o maropitan em alternativa à metoclopramida, já que este último fármaco está contraindicado em pacientes com feocromocitoma. Realizou-se apenas uma sessão de quimioterapia, visto que nos dois dias subsequentes o Óscar teve uma deterioração marcada do estado clínico apresentando anemia severa, que pode ser associada tanto aos efeitos secundários da quimioterapia<sup>212</sup> como ao dos tumores, procedendo-se à eutanásia. Este desfecho era previsível pois infelizmente, tanto o feocromocitoma com invasão da veia cava, como a leucemia linfóide aguda, num cão geriátrico com doença cardíaca associada, condicionam um prognóstico muito reservado.

O caso do Óscar poderia ter seguido um percurso diferente. Nesta medida, a leucocitose com linfocitose observadas no primeiro hemograma deveriam constituir achados para a realização de exames e testes adicionais como o esfregaço sanguíneo, PCR (*Polymerase chain reaction*), CAAF ou biópsia da medula óssea, imunofenotipagem bem como despiste de erlichiose, que se inserem na abordagem diagnóstica à leucemia linfóide<sup>210</sup>. Desta forma, poderia obter-se um diagnóstico mais precoce da afeção e iniciar-se a terapia adequada. Contudo, o prognóstico permaneceria muito reservado.

Além disso, excluindo-se o fator monetário, a TAC ou a RM seriam meios imagiológicos úteis para a deteção e visualização de possíveis metástases, bem como do tumor adrenal e do trombo tumoral. Neste contexto, a cirurgia poderia ter sido planeada, referenciando-se o caso a um hospital com meios para efetuar o procedimento cirúrgico, incluindo desta maneira um cirurgião e anestesista experientes na remoção de tumores adrenais.

## 5- Conclusão

A realização do estágio curricular é uma etapa académica fundamental na medida em que se torna possível consolidar conhecimentos práticos e teóricos da clínica de pequenos animais. Foi interessante observar diferentes estruturas hospitalares, com uma ampla casuística e distinta distribuição de especialidades. Neste seguimento, constatou-se que hospital *Ars veterinaria* abrangeu casos complexos e na sua maioria referenciados, incluindo possibilidades de diagnóstico com recurso a meios inovadores, tendo um nível de aprendizagem teórica muito elevada. Em contrapartida, o HVAZP compreendeu uma elevada casuística, sendo a sua maioria casos de animais provenientes de associações, e embora

com menos recursos comparativamente ao primeiro hospital, o objetivo era seguir sempre uma medicina próxima do considerado *golden standard*, além de que era permitido à aluna realizar as mais diversas atividades práticas sempre com supervisão. De igual forma, a integração em ambos os ambientes hospitalares permitiu uma compreensão da importância de uma boa articulação entre os diferentes profissionais.

A área de oncologia é uma especialidade com um número crescente de casos e revelou-se de particular interesse para a estagiária. Deste modo, a elaboração de uma monografia com eleição do feocromocitoma canino e observação de casos associados, possibilitou a consciencialização para uma afeção subdiagnosticada, à qual se sobrepõem muitas vezes doenças concomitantes que são clinicamente mais comuns. Adicionalmente, a procura cada vez maior por testes funcionais e estudos futuros subjacentes aos mesmos e aos fatores genéticos associados à neoplasia, bem como uma melhor compreensão de doenças endócrinas fisiologicamente relacionadas com o feocromocitoma na espécie canina, à luz das suas similaridades com a espécie humana, podem vir a reverter este panorama.

## 6-Bibliografia

1. Roth JA. (2011) Veterinary Vaccines and Their Importance to Animal Health and Public Health. *Procedia Vaccinol.* 5:127-136.
2. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD, Squires R. (2016) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 57(1):E1-E45.
3. Decreto-Lei Nº 45/2019 de 27 de Junho. *Diário da República n.º 121/2019- I Série.* Ministérios da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa
4. DGAV Portaria Nº 264/2013 de 16 de Agosto. *Diário da República n.º 157/2013- I Série.* Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa
5. Despacho Nº 6453/2019 de 17 de Junho. *Diário da República nº135/2019 - II Série.* Ministérios da Agricultura, Florestas e Desenvolvimento Rural. Lisboa
6. Mattin MJ, Solano-Gallego L, Dhollander S, Afonso A, Brodbelt DC. (2014) The frequency and distribution of canine leishmaniosis diagnosed by veterinary practitioners in Europe. *Vet J.* 200(3):410-419.
7. Saba C. (2017) Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. *Vet Med Res Reports.* Volume 8:13-20.
8. Davidson C, Lawrence J. (2016) Feline injection site sarcoma: current paradigms and future directions. *Companion Anim.* 21(5):286-292.
9. Hartmann K, Day MJ, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D, Baralon CB, Egberink H, Jones TG, Horzinek MC, Hosie MJ, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Truyen U, Mostl K. (2015) Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 17(7):606-613.
10. Margolis C, Zakošek Pipan M, Demchur J, Or M, Henthorn P, Casal ML. (2018) Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a family of Persian cats. *J Feline Med Surg Open Reports.* Doi:10.1177/2055116918804305

11. Häggström J, Duelund Pedersen H, Kwart C. (2004) New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 34(5):1209-1226.
12. Borgarelli Michele M, Haggstrom J. (2010) Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 40(4):651-663.
13. Parker HG, Kilroy-Glynn P. (2012) Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter? *J Vet Cardiol.* 14(1):19-29.
14. Ljungvall I, Ahlstrom C, Höglund K, Hult P, Kwart C, Borgarelli M, Ask P, Häggström J (2009) Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. *Am J Vet Res;*70(5):604-613.
15. Häggström J, Höglund K, Borgarelli M. (2009) An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract.* 50(SUPPL. 1):25-33.
16. Uechi, Bruce W, Keene Clarke E, Atkins John D, Bonagura Philip R, Fox Jens Häggström Virginia Luis Fuentes Mark A, Oyama John E, Rush Rebecca Stepien Masami. (2019) ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. Doi: 10.1111/jvim.15488
17. Baty CJ. (2004) Feline hypertrophic cardiomyopathy: An update. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 34(5):1227-1234.
18. Ferasin L. (2009) Feline myocardial disease 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation. *J Feline Med Surg.* 11(1):3-13.
19. Fuentes VL JA VC, Côté E, Stern Philip R, Fox Jens Häggström Mark D, Kittleson, Karsten Schober, Joshua A (2020) ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J Vet Intern Med.* 34(2):549-573.
20. Borgeat K, Connolly DJ, Luis Fuentes V. (2015) Cardiac biomarkers in cats. *J Vet Cardiol.* 17:S74-S86.
21. Nuttall T, Uri M, Halliwell R. (2013) Canine atopic dermatitis - What have we learned? *Vet Rec.* 172(8):201-207.
22. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C (2015) Canine atopic dermatitis: Detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res.* 11(1):1-13.
23. Prost C. (2009) Feline atopic dermatitis: clinical signs and diagnosis. *Eur J Companion Anim Pract.* (1):223-229.
24. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson H, Mueller R, Nuttall T, Prélaud P (2010) Treatment of canine atopic dermatitis: clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 21(3):233-248.
25. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. (2010) A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 21(1):23-31.
26. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson H, Mueller R, Nuttall T, Prélaud P (2015) Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.*11(1):1-15.
27. Miró G, Petersen C, Cardoso L, Bourdeau P, Baneth G, Gallego SL, Pennisi MG, Ferrer L,Oliva G (2017) Novel Areas for Prevention and Control of Canine Leishmaniosis. *Trends Parasitol.* 33(9):718-730.
28. Reguera RM, Morán M, Pérez-Pertejo Y, García-Estrada C, Balaña-Fouce R. (2016) Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol* 227:98-

114.

29. Ribeiro RR, Suzan M, Michalick M, Silva ME, Frézard F, Santos CP, Silva SM (2018) Canine leishmaniasis: An overview of the current status and strategies for control. *Biomed Res Int*. Doi:10.1155/2018/3296893
30. Solano-Gallego L, Cardoso L, Pennisi MG, Petersen C, Bourdeau P, Oliva G, Miró G, Ferrer L, Baneth G (2017) Diagnostic Challenges in the Era of Canine *Leishmania infantum* Vaccines. *Trends Parasitol*. 33(9):706-717.
31. Miguel L, Monteiro P, Azevedo P. (2017) Total Proteins,  $\beta$ - and  $\gamma$ -globulins as efficacy therapy response indicators in dogs infected with *Leishmania infantum* – a Review. *Journal of veterinary health care*; 2575 - 1212 (2):1-11.
32. Radford AD, Addie D, Belák S, et al. (2019) Feline Calicivirus infection ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*. (11):556-564.
33. Radford AD, Coyne KP, Dawson S, Porter CJ, Gaskell RM. (2017) Review article: Feline calicivirus. *Vet Res*. 38:319-335.
34. Feline calicivirus infection: <http://www.abcdcatsvets.org/feline-calicivirus-infection-2012-edition/>, European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD). Acedido a 8 de Abril de 2019.
35. Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. (2019) Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Vet J*. Doi:10.1016/j.tvjl.2019.105342
36. Ramsey I, Ristic J. (2007) Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *In Pract*. 29(8):446-454.
37. Kooistra HS, Galac S. (2012) Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Top Companion Anim Med* 27(1):21-24.
38. Ramsey I, Neiger R. (2007) Treatment of canine hyperadrenocorticism. *In Pract*. 29(9):512-519.
39. McLean JL, Lobetti RG, Schoeman JP. (2014) Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *J S Afr Vet Assoc*. 85(1):1-6.
40. Mooney CT (2002) Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*. 4(3):167-169.
41. Crossley VJ, Debnath A, Chang YM, Fowkes RC, Elliott J, Syme HM. (2017) Breed, Coat Color, and Hair Length as Risk Factors for Hyperthyroidism in Cats. *J Vet Intern Med*. 31(4):1028-1034.
42. Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, Hinc A, Rucinsky A (2016) AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*. 2016. 18(5):400-416.
43. Peterson ME. (2006) Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract*. 21(1):2-9.
44. Trepanier LA. (2006) Medical management of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract*. 21(1):22-28.
45. Schnauß F, Hanisch F, Burgener IA. (2019) Diagnosis of feline pancreatitis with SNAP fPL and Spec fPL. *J Feline Med Surg*. 21(8):700-707.
46. Armstrong PJ, Williams DA. (2012) Pancreatitis in Cats. *Top Companion Anim Med*. 27(3):140-147.
47. Watson P. (2015) Pancreatitis in dogs and cats: Definitions and pathophysiology. *J Small Anim Pract*. 56(1):3-12.

48. Xenoulis PG (2015) Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 56(1):13-26.
49. Washabau RJ. (2001) Proceedings of ESFM symposium at BSAVA congress 2001 Feline acute pancreatitis - Important species differences. *J Feline Med Surg.* 3(2):95-98.
50. Jensen KB, Chan DL.(2014) Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 24(3):240-250.
51. Mansfield C, Beths T. (2015) Management of acute pancreatitis in dogs: A critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *J Small Anim Pract.* 56(1):27-39.
52. Gunn-Moore DA. (2003) Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* 5(2):133-138.
53. Carney HC, Sadek TP, Curtis TM, Halls V, Heath S, Hutchison P, Mundschenk K, Westropp JL (2016) AAFP and ISFM Guidelines for Diagnosing and Solving House-Soiling Behavior in Cats. 16:579-598.
54. Forrester SD, Towell TL. (2015) Feline Idiopathic Cystitis. *Vet Clin NA Small Anim Pract.* Doi:10.1016/j.cvsm.2015.02.007
55. Hostutler RA, Chew DJ, DiBartola SP. (2005) Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* Doi:10.1016/j.cvsm.2004.08.006
56. Dru Forrester S, Roudebush P. (2007) Evidence-Based Management of Feline Lower Urinary Tract Disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 37(3):533-558.
57. Thomas WB.(2010) Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 40(1):161-179.
58. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti S.F.M., De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson E E, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. (2015a) International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* Doi:10.1186/s12917-015-0461-2.
59. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti S.F.M, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson E E, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. (2015b) International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 11(1):148.
60. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. (2014) Treatment in canine epilepsy - A systematic review. *BMC Vet Res.* 10(1):257.
61. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson E E, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. (2015c) International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res.* 11(1):1-16.
62. Niemiec BA. (2008) Periodontal Disease. *Top Companion Anim Med.* Doi:10.1053/j.tcam.2008.02.003
63. Harvey CE. (2005) Management of periodontal disease: Understanding the options. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 35(4):819-836.
64. Rawlinson JE, Goldstein RE, Reiter AM, Attwater DZ, Harvey CE. (2011) Association of periodontal disease with systemic. *J Am Vet Med Assoc.* 238(5):601-9.
65. Ledbetter E, Gilger BC (2014) Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In: *Kirk N. Gelatt, Brian C. G, Kern TJ (Ed.) Vet Ophthalmol* (5<sup>a</sup> ed.) WILEY-BLAKWELL,

EUA, ISBN: 0781766575, pp:216-248

66. O'Neill DG, Lee MM, Brodbelt DC, Church DB, Sanchez RF.(2017) Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine Genet Epidemiol.* 4(1):1-12.
67. Vygantas KR, David Whitley R. (2003) Management of deep corneal ulcers. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 25(3):196-205.
68. Kim JY. (2009) A Retrospective Study of Ulcerative Keratitis in 32 Dogs. *Int J Appl Res Vet Med.* 7:27-31.
69. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos J. P, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J., Kessler M., Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle D. J. (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 10(3):1-29.
70. Sledge DG, Webster J, Kiupel M. (2016) Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Vet J.* 215:43-54.
71. Kandefer-Gola M, Madej JA, Dzimira S, Nowak M, Janus I, Ciaputa R. (2015) Comparative analysis of markers of cell proliferation in canine mast cell tumours according to current classifications. *Pol J Vet Sci.* 18(2):241-247.
72. Garrett L.(2014) Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Vet Med Res Reports.* 5 49–58.
73. Sabattini S, Bettini G. (2019) Grading Cutaneous Mast Cell Tumors in Cats. *Vet Pathol.* 56(1):43-49.
74. Henry C, Herrera C. (2013) Mast Cell Tumors in Cats: Clinical update and possible new treatment avenues. *J Feline Med Surg.* 15(1):41-47.
75. Kirkby KA, Lewis DD. (2012) Canine Hip Dysplasia: Reviewing the Evidence for Nonsurgical Management. *Vet Surg.* 41(1):2-9.
76. Ginja MMD, Silvestre AM, Gonzalo-Orden JM, Ferreira AJA.(2010) Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: A review. *Vet J.* 184(3):269-276.
77. King MD.(2017) Etiopathogenesis of Canine Hip Dysplasia, Prevalence, and Genetics. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 47(4):753-767.
78. Anderson A. (2011) Treatment of hip dysplasia. *J Small Anim Pract.* 52(4):182-189.
79. Venema C, Patterson C. (2010) Feline asthma: What's new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg.* 12:681-692.
80. Trzil JE, Reinero CR.(2014) Update on feline asthma. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 44(1):91-105.
81. Byers CG, Dhupa N. (2005a) Feline bronchial asthma: Pathophysiology and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 27(6):418-425.
82. Reinero CR.(2011) Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J.* 190(1):28-33.
83. Byers CG, Dhupa N.(2005b) Feline bronchial asthma: Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 27(6):426-432.
84. Hagman R.(2018) Pyometra in Small Animals. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 48(4):639-661.
85. Baithalu R kumari, Maharana BR, Mishra C, Sarangi L, Samal L. (2010) Canine pyometra.

*Vet World.* 3(7):340-342.

86. Pouzot-Nevoret C, Cambournac M, Violé A, Goy-Thollot I, Bourdoiseau G, Barthélemy A. (2017) Pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* envenomation in 109 dogs: A retrospective study. *Toxicon.* 132:1-5.
87. Niza ME, Ferreira RL, Coimbra I V, Guerreiro HM, Félix NM, Matos JM, Brito TV, Vilela CL (2012) Effects of pine processionary caterpillar *thaumetopoea pityocampa* contact in dogs: 41 cases (2002-2006). *Zoonoses Public Health.* 59(1):35-38.
88. Bruchim Y, Ranen E, Saragusty J, Aroch I.(2005) Severe tongue necrosis associated with pine processionary moth (*Thaumetopoea wilkinsoni*) ingestion in three dogs. *Toxicon.* 45(4):443-447.
89. Vnuk D, Pirkić B, Matičić D, Radišić B., Stejskal M, Babić T, Kreszinger M., Lemo N. (2004) Feline high-rise syndrome: 119 cases (1998-2001). *J Feline Med Surg.* 6(5):305-312.
90. Lynch A.(2017) High-rise cats. In: *BSAVA Congress Proceedings* (1<sup>a</sup> ed.). British Small Animal Veterinary Association, Birmingham, Reino Unido, ISBN: 978-1-910443-42-2, pp 324.
91. Garcia-Mazcorro JF, Chaitman J, Jergens A, et al. (2016) Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Vet Med Res Reports:* (7) 71–74.
92. Evans, H.E & Lahunta A. (2013) The Endocrine System. In: *R.L. Hullinger* (Ed.), *Miller's Anatomy of the Dog* (4<sup>a</sup> ed.), Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 9780323676687 pp.417-421
93. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. (2018), The Adrenal glands and Kidneys. In: *Textbook of Veterinary Anatomy* (5<sup>a</sup> ed.), Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 978-0323442640 pp.360-361
94. Carneiro J, Junqueira L. (2013) Glândulas endócrinas. In: *Histologia Básica* (12<sup>a</sup> ed.), Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, Brasil, ISBN:978-6079356675 pp.394-405
95. Adin C & Nelson R (2012), Adrenal Glands. In: *Veterinary Surgery Small Animal* (2<sup>a</sup> ed.), Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 978-1-4377-0746-5 pp.2033-2042
96. A. White B, P. Porterfield S. (2013), The Adrenal Gland In: *Endocrine and Reproductive Physiology* (4<sup>a</sup> ed), Elsevier Mosby, Philadelphia, EUA ISBN: 978-0323087049 pp.147-154
97. Galac, S., Reusch, C. E., Kooistra, H. S. & Rijnberk, A. (2010), Adrenals In: *H.S. Kooistra, A. Rijnberk* (Eds.) *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (2<sup>a</sup> ed.), Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hanover, Alemanha, ISBN: 978-3-89993-058-0 pp.93-144
98. Klein B.(2013), Endocrine Glands and Their Function In: *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5<sup>a</sup> ed.), Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 978-1-4377-2361-8, pp 389-391
99. Rosol, T.J., Gröne, A. (2016), Endocrine Glands, In: *G. Maxie* (Ed.), *Pathology of Domestic Animals* (6<sup>a</sup> ed.), Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 978-0-7020-5322-1 pp.348-356.
100. Fitzgerald AP, (2018), Adrenal Medulla and Paraganglia, In: *Gardner DG, Shoback D.* (Eds.) *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* (10<sup>a</sup> ed.), McGraw-Hill Education, EUA, ISBN: 978-1-25-958929-4, pp 359-410
101. Mravec B. (2005) A new focus on interoceptive properties of adrenal medulla. *Auton Neurosci Basic Clin*,120(1-2):10-17.
102. Reusch C (2015), Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia, In: *Feldman EC, Nelson RW* (Ed) *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (4<sup>a</sup> ed.), Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 978-1-4557-4456-5, pp 521-547

103. Fung MM, Viveros OH, O'Connor DT (2008) Diseases of the adrenal medulla. *Acta Physiol.* 192(2):325-335.
104. Landsberg L. (2018), Catecholamines In: *Paragangliomas and Disorders of the Sympathoadrenal System*, Springer International Publishing AG, USA ISBN: 978-3-319-77047-5, pp 1-13
105. Guyton, A. C., Hall, J. E. (2016). The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (13<sup>a</sup> ed.), Elsevier Saunders, Philadelphia, EUA, ISBN: 978-1-4557-7005-2, pp 773-785
106. Bolander FF.(2004) Classical Endocrinology.In: *Molecular Endocrinology* (3<sup>a</sup> ed.), Elsevier, California, EUA, ISBN: 9780080497334 pp 38-39
107. Schulz C, Eisenhofer G, Lehnert H. (2004). Principles of Catecholamine Biosynthesis, Metabolism and Release. *Front Horm Res.* 31:1-25.
108. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. (2004) Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 56(3):331-349.
109. Kook PH, Grest P, Quante S, Boretti FS, Reusch CE. (2010) Urinary catecholamine and metadrenaline to creatinine ratios in dogs with a pheochromocytoma. *Vet Rec.* 166(6):169-174.
110. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K. (2001) Understanding Catecholamine Metabolism as a Guide to the Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2(3):297-311.
111. Galac S (2017) Pheochromocytoma In: *Ettinger S, Edward F, Cote E (Ed) Textbook of Veterinary Internal Medicine (8<sup>a</sup> ed.)*. Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 978-0-323-46214-3. pp 4447-4455
112. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. (2011) Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 40(2):295-311.
113. Pacak K, W. M. Lenders J, Eisenhofer G. (2013) Catecholamines and adrenergic receptors In: *Pheochromocytoma Diagnosis, Localization, and Treatment*. Blackwell Publishing, EUA, ISBN: 978-1-4051-4950-1 pp 41-69
114. Tevosian SG, Ghayee HK. (2019) Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 48(4):727-750.
115. Lori G. Locke-Bohannon, Mauldin GE.(2001) Canine Pheochromocytoma: Diagnosis and Management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 6(6):477-484.
116. Santoro-Beer K, Mandell DC.(2014) *Pheochromocytoma* In: *Silverstein D, Hopper K (Ed) Small Animal Critical Care Medicine (2<sup>a</sup> ed.)*. Elsevier Saunders, USA, ISBN: 9781455703067 pp 371-375.
117. Galac S, Korpershoek E.(2017) Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs. *Vet Comp Oncol.* 15(4):1158-1170.
118. Loste A, Borobia M, Lacasta D, Carbonell M, Basurco A, Marca MC (2013) Adrenal gland tumours. Different clinical presentations in three dogs: a case report. *Vet Med (Praha).* 58(7):377-384.
119. Santamarina G, Espino L, Monica Vila, Lopez M, Aleman N, Suarez ML.(2014) Aortic Thromboembolism and Retroperitoneal Hemorrhage Associated with a Pheochromocytoma in a Dog. *J Vet Internal Med* . Doi:10.1177/175114371401500314
120. Soler Arias EA, Castillo VA, Trigo RH, Caneda Aristarain ME. (2016) Multiple endocrine neoplasia similar to human subtype 2A in a dog: Medullary thyroid carcinoma, bilateral

- pheochromocytoma and parathyroid adenoma. *Open Vet J.* 6(3):165-171.
121. Zini E, Nolli S, Ferri F, Massari F, Gerardi G, Nicoli S, Romanelli G, Montinaro V, Trez D, Cavicchioli L, Ferro S. (2019) Pheochromocytoma in Dogs Undergoing Adrenalectomy. *Vet Pathol*; 56(3):358-368.
  122. Herrera MA, Mehl ML, Kass PH, Pascoe PJ, Feldman EC, Nelson RW. (2008) Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Vet Intern Med.* Doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0182.x
  123. Williams JE, Hackner SG. (2001) Pheochromocytoma presenting as acute retroperitoneal hemorrhage in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* 11(3):221-227.
  124. Thuróczy J, van Sluijs FJ, Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, van der Linde-Sipman JS, Rijnberk (1998) A Multiple endocrine neoplasias in a dog: Corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. *Vet Q.* 20(2):56-61.
  125. Young JrW (2019) Adrenal Medulla, Catecholamines, and Pheochromocytoma. In: *Goldman L, Schafer A(Ed) Goldman-Cecil Medicine (26<sup>th</sup> ed.)*. Elsevier, Missouri, EUA, ISBN: 9780323640336. pp 1470-1475.
  126. Holt DE, Henthorn P, Howell VM, Robinson BG, Benn DE. (2014) Succinate dehydrogenase subunit D and succinate dehydrogenase subunit B mutation analysis in canine phaeochromocytoma and paraganglioma. *J Comp Pathol.* 151(1):25-34.
  127. Maher J, McNiel EA. (1997) Pheochromocytoma in dogs and cats. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 27(2):359-380.
  128. Proverbio D, Spada E, Perego R, Grieco V, Lodi M, Giancamillo M, Ferro E (2012) Potential variant of multiple endocrine neoplasia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 48(2):132-138.
  129. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein S, Lenders JW (2011) Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* Doi:10.1677/ERC-10-0211
  130. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahoun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, Zhuang Z, Balgley BM, Lee CS, Mannelli M, Lenders JW, Bornstein S, Pacak K (2008) Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 295(5):1223-1233.
  131. Brown AJ, Alwood AJ, Cole SG. (2007) Malignant pheochromocytoma presenting as a bradyarrhythmia in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* 17(2):164-169.
  132. Pacak K. (2007) Approach to the patient: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(11):4069-4079.
  133. Barthez PY, Marks SL, Woo J, Feldman EC, Matteucci M. (1997) Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med.* 11(5):272-278.
  134. Gilson SD, Withrow SJ, Wheeler SL, Twedt DC. (1994) Pheochromocytoma in 50 Dogs. *J Vet Intern Med.* 8(3):228-232.
  135. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, Uhl EW, Meeks J, Ciemmons RM. (1998) Pheochromocytoma in the Vertebral Canal of Two Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 34(5):365-371.
  136. Marcasso RA, Bahr Arias M V., Gianini L, Headley SA, Bracarense APFRL. (2011) Pheochromocytoma in a dog as a cause of aortic thromboembolism. *Brazilian J Vet Pathol.* 4(2):145-149.

137. Edmondson EF, Bright JM, Halsey CH, Ehrhart EJ. (2015) Pathologic and Cardiovascular Characterization of Pheochromocytoma-Associated Cardiomyopathy in Dogs. *Vet Pathol.*52(2):338-343.
138. L. BRAVO E. (1994) Evolving Concepts in the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Pheochromocytoma. *Rev Med Interne.* 21(12):1075-1085.
139. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. (2002) Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 16(3):359-369.
140. Van Zaane B, Stuijver DF, Squizzato A, Gerdes VA. (2013) Arterial and venous thrombosis in endocrine diseases. *Semin Thromb Hemost.* 39(5):489-495.
141. Mak G, Allen J. (2013) Simultaneous pheochromocytoma and third-degree atrioventricular block in 2 dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 23(6):610-614.
142. Leblanc NL, Stepien RL, Bentley E. (2007) Ocular lesions associated with systemic hypertension in dogs: 65 cases (2005–2007). *J Am Vet Med Assoc.* 238:915–921
143. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson R, Papich M, Stepien R, Syme H (2018) ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 32(6):1803-1822.
144. Head LL, Daniel GB. (2004) Scintigraphic diagnosis - An unusual presentation of metastatic pheochromocytoma in a dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 45(6):574-576.
145. Boes K, Zimmerman K, Saunders G, et al. (2009) What is your diagnosis? Shoulder mass in a dog with lameness. *Vet Clin Pathol.* 38(4):511-515.
146. Spall B, Chen A V., Tucker RL, Lahmers KK, Righter DJ, Hayles J. (2010) Imaging diagnosis-metastatic adrenal pheochromocytoma in a dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 52(5):534-537.
147. Kondo K, Yokoyama A, Nakajima M, Kohno N. (2004) Pulmonary edema in pheochromocytoma. *Intern Med.* 43(12):1101-1102.
148. Vahdat A, Vahdat O, Chandraratna PAN. (2006) Pheochromocytoma presenting as reversible acute cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 108(3):395-396.
149. Rosenstein DS. (2000) FEOCROMOCITOMA - Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 41(6):499-506.
150. Sukoh N, Hizawa N, Yamamoto H, Suzuki A. (2004) Increased neutrophils in bronchoalveolar lavage fluids from a patient with pulmonary edema associated with pheochromocytoma. *Intern Med.* 43(12):1194-1197.
151. Raßler B, Reißig C, Briest W, Tannapfel A, Zimmer HG. (2003) Catecholamine-induced pulmonary edema and pleural effusion in rats -  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic effects. *Respir Physiol Neurobiol.* 135(1):25-37.
152. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, Garg PK, Breitschwerdt EB, Spaulding K, Concannon K, Zalutsky M, Coleman E (2003) Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F]fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound.* 43(2):183-186.
153. Larson RN, Schmiedt CW, Wang A, Lawrence J, Howerth EW, Holmes S, Grey S (2013) Adrenal gland function in a dog following unilateral complete adrenalectomy and contralateral partial adrenalectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 242(10):1398-1404.
154. Celik H, Celik O, Guldiken S, Inal V, Puyan FO, Tugrul A. (2014) Pheochromocytoma presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure: A case report. *Ren Fail.* 36(1):104-107.

155. Brouwers FM, Lenders JWM, Eisenhofer G, Pacak K. (2003) Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord.* 4(2):121-128.
156. Jain V, Yadav J, Satapathy AK.(2013) Pheochromocytoma presenting as diabetes insipidus. *Indian Pediatr.* 50(11):1056-1057.
157. Rodrigues B, Grangeiro QG, Scaranto C, Konradt G, Bianchi MV, Driemeier D, Rodrigues JLR (2017) An unusual case of pheochromocytoma and unruptured abdominal aortic aneurism in a male Yorkshire terrier. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr.* 86(2):99-104.
158. Manger WM.(2006) Diagnosis and management of pheochromocytoma - Recent advances and current concepts. *International Society of Nephrology.* Doi:10.1038/sj.ki.5001974
159. Thangapandiya M, Balachandran C, Jeyaraja K, Arulanandam K, Mugale M, Sridhar (2014) Pheochromocytoma in Dogs: A Report on Cytohistological Findings. *Am J Hum Genet.* Doi:10.1186/s13620-016-0074-5
160. Winter RL, Sedacca CD, Adams A, Christopher Orton E. (2014) Aortic thrombosis in dogs: Presentation, therapy, and outcome in 26 cases. *J Vet Cardiol.* 14(2):333-342.
161. Kyles AE, Feldman EC, De Cock HEV, Kass PH, Mathews KG, Hardie EM, Nelson RW, Ilkiw JE, Gregory RC (2003) Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). *J Am Vet Med Assoc.* 223(5):654-662.
162. Guillaumot PJ, Heripret D, Bouvy BM, Christiaens G, Poujade A, Delverdier M, Poncet C (2012) 49-Month survival following caval venectomy without nephrectomy in a dog with a pheochromocytoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 48(5):352-358.
163. Fernandez Y, Seth M, Murgia D.(2015) Adrenal neoplasia in dogs: clinical and surgical approach. *Companion Anim.* 20(1):40-45. Doi:10.12968/coan.2015.20.1.40
164. Schoeman JP, Stidworthy MF.(2001) Budd-Chiari-like syndrome associated an adrenal pheochromocytoma in a dog. *J Small Anim Pract.* 42(4):191-194.
165. Rosa C, Schoeman JP, Dvir E.(2012) Budd-Chiari-like syndrome associated with a pheochromocytoma invading the right atrium in a dog. *Isr J Vet Med.* 67(3):180-185.
166. MacHida T, MacHida N. (2020) Invasion of Pheochromocytoma from the Caudal Vena Cava to the Right Ventricular Cavity in a Dog. *Case Reports Vet Med.* Doi:10.1155/2020/5382687
167. Bertazzolo W, Didier M, Gelain ME, Rossi S, Crippa L, Avallone G, Roccabianca P, Bonfati U, Giori L, Fracassi F (2014) Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol.* 43(3):453-459.
168. Gullà N, Patriti A, Capitanucci L, Fabbri B, Patriti A, Tristaino B.(2000) A case of "silent" pheochromocytoma presenting as spontaneous retroperitoneal hematoma. *Ann Ital Chir.* 71(6):735-737.
169. Whittemore JC, Preston CA, Kyles AE, Hardie EM, Feldman EC.(2001) Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 219(3):329-333.
170. Schermerhorn T, McNamara PS, Dykes NL, Toll J.(1998) Cullen's sign and haemoglobinuria as presenting signs of retroperitoneal haemorrhage in a dog. *J Small Anim Pract.* 39(10):490-494.
171. Schwartz P, Kovak JR, Koprowski A, Ludwig LL, Monette S, Bergman PJ. (2008) Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 232(1):77-84.

172. Beninato T, Kluijfhout WP, Drake FT, Lim J, Kwon JS, Xiong M, Shen WS, JE Gosnell, Liu C, Suh I, Duh QY (2017) Resection of Pheochromocytoma Improves Diabetes Mellitus in the Majority of Patients. *Ann Surg Oncol.* 24(5):1208-1213.
173. Lee GW, Yoo CR, Lee D, Park HM (2020) Favorable outcome of pheochromocytoma in a dog with atypical Cushing's syndrome and diabetes mellitus following medical treatment: a case report. *BMC Vet Res.* 16(1):3.
174. Lee S, Lee A, Chai SH, Lee S, Kweon OK, Kim WH. (2020) Ectopic Cushing's syndrome associated with a pheochromocytoma in a dog: A case report. *BMC Vet Res.* 16(1):1-7.
175. Calsyn JDR, Green R (2010) Contralateral Adrenocortical Adenoma in a Cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 46:36-42.
176. Mesmar B, Poola-Kella S, Malek R (2017) The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: A review of the literature. *Endocr Pract.* 23(8):999-1005.
177. Melian C (2012) Investigation of adrenal masses *In: Mooney CT, Peterson ME (Ed) BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology (4<sup>th</sup> ed.)*. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 978 1 905319 28 2 pp.272-277
178. Desmas I. (2017) Canine pheochromocytoma. *Veterinary Ireland Journal.* 7(5):268-271.
179. Manger WM. (2006) An overview of pheochromocytoma: History, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci.* Doi:10.1196/annals.1353.001
180. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, Tocchini L, Antonelli A, Santoro G (2010) Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: A mini-review. *Biomed Pharmacother.* 64(7):505-509.
181. Cook AK, Spaulding KA, Edwards JF. (2014) Clinical findings in dogs with incidental adrenal gland lesions determined by ultrasonography: 151 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 244(10):1181-1185.
182. Soulsby SN, Holland M, Hudson JA, Behrend EN.(2015) Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 56(3):317-326.
183. Pagani E, Tursi M, Lorenzi C, Tarducci A, Bruno B, Mondino ECB, Zanatta R.(2016) Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. *BMC Vet Res.*12(1):1-9.
184. Gregori T, Mantis P, Benigni L, Priestnall SL, Lamb C.(2013) Comparison of computed tomographic and pathologic findings in 17 dogs with 1 primary adrenal neoplasia. *369(1):1689-1699.*
185. Yoshida O, Kutara K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Ishikawa C, Iida G, Edamura K, Kagawa Y, Asano K (2016) Preoperative Differential Diagnosis of Canine Adrenal Tumors Using Triple-Phase Helical Computed Tomography. *Vet Surg.* 45(4):427-435.
186. Timmers HJLM, Taieb D, Pacak K.(2012) Current and future anatomical and functional imaging approaches to pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res.* 44(5):367-372.
187. Leung K, Stamm M, Raja A, Low G. (2012) Pheochromocytoma: The range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *Am J Roentgenol.* 200(2):370-378.
188. Berry CR, Wright KN, Breitschwerdt EB, Feldman JM. (1993) Use of 123Iodine Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy for the Diagnosis of a Pheochromocytoma in a Dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 34(1):52-55.
189. Gostelow R, Bridger N, Syme HM.(2013) Plasma-Free Metanephrine and Free

- Normetanephrine Measurement for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Dogs. *J Vet Intern Med.* 27(1):83-90.
190. Green BA, Frank EL.(2010) Comparison of plasma free metanephrines between healthy dogs and 3 dogs with pheochromocytoma. *Vet Clin Pathol.* 42(4):499-503.
  191. Cameron KN, Monroe WE, Panciera DL., Bissel GCM (2010) The Effects of Illness on Urinary Catecholamines and their Metabolites in Dogs. *J Vet Intern Med.* 24(6):1329-36 .
  192. Kook PH, Boretti FS, Hersberger M, Glaus TM, Reusch CE. (2007) Urinary Catecholamine and Metanephrine to Creatinine Ratios in Healthy Dogs at Home and in a Hospital Environment and in 2 Dogs with Pheochromocytoma. *J Vet Intern Med.* 21(3):388-393.
  193. Quante S, Boretti FS, Kook PH, Mueller C, Schellenberg S, Zini E, Sieber-Ruckstuhl N, Reusch C. E (2010) Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 24(5):1093-1097.
  194. Salesov E, Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Rentsch KM, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Kircher PR, Grouzmann E, Reusch CE. (2015) Urinary and Plasma Catecholamines and Metanephrines in Dogs with Pheochromocytoma, Hypercortisolism, Nonadrenal Disease and in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.* 29(2):597-602.
  195. Nelson RW, Feldman EC, Munro CJ, Kass PH, Vico aE, Labelle P, Conley J, Brömel C, Conley aJ (2013) Serum Inhibin Concentration in Dogs with Adrenal Gland Disease and in Healthy Dogs C. *J Vet Intern Med.* 27:76-82.
  196. Benchekroun G, de Fornel-Thibaud P, Rodríguez Piñeiro MI, Rault D, Besso J, Cohen A, Hernandez J, Stambouli F, Gomes E, Garnier F, Begon D, Maurey-Guenec C, Rosenberg D (2010) Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. *J Vet Intern Med.* 24(5):1077-1085.
  197. Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB.(2012) Mini-review: Pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. *Endocrine.* 42(1):69-73.
  198. Musser ML, Taikowski KL, Johannes CM, Bergman PJ.(2018) Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of inoperable, metastatic, or recurrent canine pheochromocytomas: 5 dogs (2014-2017). *BMC Vet Res.* Doi:10.1186/s12917-018-1597-7
  199. Wang H, Jepegnanam C. (2017) Recognition and management of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Anaesth Intensive Care Med.* 18(10):496-501.
  200. Bommarito DA, Lattimer JC, Selting KA, Henry CJ, Cohen M, Johnson GC (2011) Treatment of a malignant pheochromocytoma in a dog using 131I metaiodobenzylguanidine. *J Am Anim Hosp Assoc.* 47(6):188-194.
  201. Lang JM, Schertel E, Kennedy S, Wilson D, Barnhart M, Danielson B.(2011) Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). *J Am Anim Hosp Assoc.* 47(6):428-435.
  202. Pitt KA, Mayhew PD, Steffey MA, Culp WTN, Fuller MC, Maggiore AD, NelsonRW (2016) Laparoscopic Adrenalectomy for Removal of Unilateral Noninvasive Pheochromocytomas in 10 Dogs. *Vet Surg.* 45(4):O70-O76.
  203. Sako T, Kitamura N, Kagawa Y, Hirayama K, Morita M, Kurosawa T, Yoshino T, Taniyama H (2001) Immunohistochemical Evaluation of a Malignant Pheochromocytoma in a Wolfdog. *Vet Pathol.* 38(4):447-450.
  204. Barrera JS, Bernard F, Ehrhart EJ, Withrow SJ, Monnet E. (2013) Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal

- vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 242(12):1715-1721.
205. Guilmette J, Sadow PM (2019) A Guide to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Surg Pathol Clin.*12(4):951-965.
  206. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA.(2014) Pheochromocytoma: A review. *Maturitas.* 77(3):229-238.
  207. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS.(2011) Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 134(4):315-329.
  208. Thompson LDR (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 26(5):551-566.
  209. Zandvliet M. (2016) Canine lymphoma: a review. *Vet Q.* Doi:10.1080/01652176.2016.1152633
  210. Presley RH, Mackin A, Vernau W. (2006) Lymphoid leukemia in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 28(12):831-849.
  211. Vail DM, Pinkerton ME, Young KM.(2013) Hematopoietic Tumors. In: *Withrow S & MacEwen's (Ed.) Small Animal Clinical Oncology.* (5<sup>a</sup> ed.) Elsevier:Saunders, Missouri, EUA, ISBN: 9781437723625, pp.608-631.
  212. Biller B, Berg J, Garret L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, Patel M, Smith D, Bryan C (2016) 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *Vet Pract Guidel.* 52(4):181-204.