



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Feocromocitoma canino

Inês Martins Nobre

Orientador(es) | Elsa Leclerc Duarte
Sandra Maria Branco
Maria Margarida Correia da Silva Dias

Évora 2024



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Feocromocitoma canino

Inês Martins Nobre

Orientador(es) | Elsa Leclerc Duarte
Sandra Maria Branco
Maria Margarida Correia da Silva Dias

Évora 2024



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

Presidente | Sónia Lucena (Universidade de Évora)

Vogais | Elsa Leclerc Duarte (Universidade de Évora) (Orientador)
Maria Teresa Oliveira (Universidade de Évora) (Arguente)

Agradecimentos

A toda a equipa da ÉvoraPets': à Stephanie por todos os gatos menos simpáticos que ela agarra sem pensar duas vezes e pelos sorrisos diários mesmo em noites sem dormir; à Andreia por todas as vezes que me disponibilizou a sua cadeira; à Salomé por todos os ensinamentos, raciocínios clínicos e amizade; ao Miguel por todos os casos clínicos de grandes para treinar todas as minhas valências. Obrigado a todos por me acolherem como o fizeram.

À minha orientadora externa, professora, mentora e colega Margarida Dias, por todo o conhecimento, paciência e confiança que depositou em mim desde sempre. O seu/teu incentivo marcou o início do meu percurso naquilo que sei que farei para o resto da vida.

Aos meus pais, obrigada por nunca me deixarem desistir deste sonho e fazerem todos os esforços possíveis e impossíveis para me permitir fazer o que me faz feliz. Ao meu irmão, obrigada por me ensinares que a vida não é só estudo e trabalho e por me mostrares a cidade que me fez crescer. Aos meus avós que ainda acompanharam a maior parte deste percurso e que sei que estariam orgulhosos e gostariam de estar presentes neste momento.

Ao João, por me dares mais confiança em mim própria e sempre acreditares em mim quando nem eu o fazia. Obrigada pelo apoio durante crises existenciais e a paciência durante épocas de exames e durante a escrita deste trabalho. Obrigada por seres um génio informático que salvou este documento mais do que uma vez enquanto chorava em posição fetal num canto.

Às Jovens Mórfinadas por todos os *zooms* pré exames, todas as lágrimas, todas as discussões saudáveis sobre *Solea vulgaris* e todas as gargalhadas quando a sanidade mental já tinha ido pela janela. Aprendi com vocês a nunca desistir, nem que seja estar lá só para vos dizer para não desistirem. No meio de excluídos criámos uma amizade como muitos sonham. Obrigada por me terem acompanhado nestes seis anos, levo-vos para a vida.

À Luísa, por contribuir mais uma vez para o estereótipo de uma amizade entre uma gigante e uma anã. Obrigada, por todas as vezes em que me fizeste ser ouvida. Conhecer uma pessoa com a mesma motivação e amor por esta profissão permitiu-me crescer imenso e o meu percurso teria sido muito diferente sem ti ao meu lado. Que os áudios de 7 minutos durem para sempre.

À Scooby, Tiago e Chica, obrigada por terem sempre acreditado em mim e por contribuírem para o meu crescimento ao longo de dois cursos.

Ao São Pedro, Rui, Jaime, Fábio, Cristiano por seguirem a minha luta por este caminho e por estarem sempre prontos para me receber com um sorriso e uma cerveja na mão.

Ao Ringo, Bolt, Milka, Oreo, Chucky, Quinoa, Kobe e Alfredo que me fizeram perceber o propósito de vida e me abanaram a cauda quando considerei desistir.

Por último, quero agradecer à minha orientadora interna, Elsa Duarte, por toda a orientação, não só nesta fase final, mas ao longo de todo o curso. Foi graças a si que comecei a dar mais valor à experiência profissional e será para sempre uma inspiração para mim.

Resumo

O presente relatório foi redigido no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora e encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte é relativa à casuística acompanhada no decorrer do estágio curricular, na clínica veterinária ÉvoraPets de 19 de setembro de 2022 a cinco de fevereiro de 2023. A segunda parte consiste numa revisão bibliográfica relativa a feocromocitoma em cão seguida de descrição de um caso clínico.

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino, com origem na medula da glândula adrenal, produtor de catecolaminas. É raro em animais de companhia e não é de fácil diagnóstico visto que os sinais clínicos que apresenta podem ser nulos ou vagos. O teste de diagnóstico mais utilizado é a medição de metanefrinas na urina ou no plasma. O tratamento ideal passa por um período de tratamento médico para reverter os efeitos de estimulação adrenal, seguida de remoção cirúrgica.

Palavras-chave: clínica e cirurgia de animais de companhia, feocromocitoma, endocrinologia, cão, oncologia.

Pheochromocytoma in dogs

Abstract

The current report was written as a part of the conclusion of the Integrated Master's degree of Veterinary Medicine of Universidade de Évora and it is divided in two sections. The first section is related to the followed clinical cases during the curricular internship in ÉvoraPets' from September 19th of 2022 to February 5th of 2023. The second section consists of a monograph about pheochromocytoma in dogs, followed by the description of a clinical case.

Pheochromocytoma is a neuroendocrine catecholamine producing tumor, originated in the adrenal gland's medulla. It is rare in companion animals and its diagnosis is not easy since it shows little to no clinical signs. The most common diagnostic test used is the measurement of urinary or plasma metanephrines. The ideal treatment involves a medical therapy period to reverse the effects of adrenal stimulation, followed by surgical removal.

Keywords: companion animals clinic and surgery, pheochromocytoma, endocrinology, dog, oncology.

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice	iv
Índice tabelas	vii
Índice gráficos e figuras	viii
Índice abreviaturas	x
Introdução.....	1
Parte I. Relatório descritivo do estágio e análise casuística	1
1. Caracterização do local de estágio e seu funcionamento.....	1
2. Análise da casuística.....	2
3. Distribuição da casuística por espécie animal	2
4. Distribuição da casuística por área clínica	4
5. Distribuição da casuística referente à área de Medicina Preventiva	4
6. Distribuição da casuística referente à área de Clínica Médica	5
6.1 Dermatologia	6
6.2 Gastroenterologia e Glândulas anexas	6
6.3 Doenças infecciosas e parasitárias.....	7
6.4 Ortopedia.....	8
6.5 Otorrinolaringologia	9
6.6 Urologia e nefrologia	9
6.7 Oncologia	9
6.8 Oftalmologia	10
6.9 Reprodução, Ginecologia e Andrologia.....	11
6.10 Endocrinologia.....	11
6.11 Imunologia e hematologia	12
6.12 Medicina estomatológico-dentária.....	12
6.13 Neurologia	13
6.14 Pneumologia.....	13

6.15	Toxicologia	14
6.16	Cardiologia	14
6.17	Traumatologia.....	14
7.	Distribuição da casuística referente à área de Clínica Cirúrgica	15
7.1	Cirurgia de tecidos moles.....	16
7.2	Cirurgia odontológica.....	17
7.3	Cirurgia da pele e tecidos moles	17
7.4	Cirurgia ortopédica	17
8.	Exames complementares de diagnóstico e procedimentos.....	18
Parte II. Monografia: Feocromocitoma canino		20
1.	Introdução.....	20
2.	Anatomofisiologia das glândulas adrenais	20
2.1	Anatomia das glândulas adrenais	20
2.2	Fisiologia do córtex adrenal	22
2.3	Fisiologia da medula adrenal	24
3.	Feocromocitoma.....	26
3.1	História.....	26
3.2	Características do feocromocitoma.....	27
4.	Sinais clínicos.....	29
5.	Abordagem diagnóstica.....	32
5.1	Hemograma, análises bioquímicas e urinálise.....	32
5.2	Medição da pressão arterial	34
5.3	Imagiologia	35
5.4.1	Radiologia.....	35
5.4.2	Ecografia	36
5.4.3	Tomografia computadorizada.....	39
5.4.4	Ressonância magnética	41
5.4.5	Outros métodos imagiológicos	41
5.4.6	Ecocardiograma e eletrocardiograma	42
5.4	Medição de catecolaminas e metanefrinas	43

5.5	Outros testes bioquímicos	49
5.6	Anatomia patológica	51
5.7	Imunohistoquímica	54
6.	Manejo médico, cirúrgico, quimioterapia e radioterapia.....	56
6.1	Manejo médico	56
6.2	Manejo cirúrgico	57
6.3	Quimioterapia e radioterapia	63
7.	Prognóstico.....	64
Parte III. Apresentação do caso clínico.....		66
1.	Identificação do paciente e motivo da consulta	66
2.	Anamnese e exame físico	66
3.	Exames complementares de diagnóstico	67
3.1	Análises laboratoriais (hemograma e perfil bioquímico)	67
3.2	Ecocardiograma e eletrocardiograma	68
3.3	Ecografia abdominal.....	69
3.4	Tomografia computadorizada.....	72
3.5	Medição de metanefrinas	73
3.6	Análise de urina.....	74
3.7	Cálculo dos raios metanefrinas/creatinina urinários.....	75
3.8	Teste de supressão com dexametasona	75
3.9	Medição da pressão arterial	76
4.	Tratamento e evolução clínica	77
5.	Discussão do caso clínico	78
Conclusão.....		82
Referências bibliográficas		83

Índice tabelas

Tabela 1- Distribuição da casuística por área clínica e espécie.....	4
Tabela 2- Distribuição da casuística na área de medicina preventiva	4
Tabela 3- Distribuição da casuística na área de clínica médica.....	5
Tabela 4- Distribuição da casuística na especialidade de dermatologia.....	6
Tabela 5- Distribuição da casuística na especialidade de gastroenterologia e glândulas anexas	7
Tabela 6- Distribuição da casuística na especialidade de doenças infecciosas e parasitárias	8
Tabela 7- Distribuição da casuística na especialidade de ortopedia.....	8
Tabela 8- Distribuição da casuística na especialidade de otorrinolaringologia	9
Tabela 9- Distribuição da casuística na especialidade de urologia e nefrologia	9
Tabela 10- Distribuição da casuística na especialidade de oncologia	10
Tabela 11- Distribuição da casuística na especialidade de oftalmologia	10
Tabela 12- Distribuição da casuística na especialidade de reprodução, ginecologia e andrologia	11
Tabela 13- Distribuição da casuística na especialidade de endocrinologia	11
Tabela 14- Distribuição da casuística na especialidade de imunologia e hematologia	12
Tabela 15- Distribuição da casuística na especialidade de medicina estomatológico-dentária	12
Tabela 16- Distribuição da casuística na especialidade de neurologia	13
Tabela 17- Distribuição da casuística na especialidade de pneumologia	13
Tabela 18- Distribuição da casuística na especialidade de toxicologia.....	14
Tabela 19- Distribuição da casuística na especialidade de cardiologia	14
Tabela 20- Distribuição da casuística na especialidade de traumatologia.....	15
Tabela 21- Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica.....	16
Tabela 22- Distribuição da casuística na área de cirurgia de tecidos moles	16
Tabela 23- Distribuição da casuística na área de cirurgia odontológica	17
Tabela 24- Distribuição da casuística na área de cirurgia da pele e tecidos anexos.....	17
Tabela 25- Distribuição da casuística na área de cirurgia ortopédica	18
Tabela 26- Procedimentos médicos realizados	18
Tabela 27- Exames complementares de diagnóstico realizados	19
Tabela 28- Hemograma do Luke	67
Tabela 29- Análises bioquímicas e ionograma do Luke	68
Tabela 30- Medição de metanefrinas do Luke	73
Tabela 31- Análise de creatinina, proteínas totais e rácio proteínas totais e creatinina urinários	74
Tabela 32- Análise de urina tipo II	74
Tabela 33- Rácio de metanefrinas com creatinina urinários e valores de referência para casos	

de feocromocitoma.....	75
Tabela 34- Teste de supressão com dexametasona	76
Tabela 35- Medição da pressão arterial do Luke em ambiente clínico	76

Índice gráficos e figuras

Gráfico 1- Frequência relativa (Fr) expressa em percentagem das espécies observadas (N=677).....	3
Gráfico 2- Frequência relativa (Fr) expressa em percentagem das espécies exóticas observadas no total número de exóticos (N=42)	3
Figura 1- Anatomia das glândulas adrenais (Imagem retirada de Fossum et al, 2013)	21
Figura 2- Raio-X com radiopacidade de tecidos moles difusa compatível com hemorragia retroperitoneal devido a rotura de feocromocitoma (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)	36
Figura 4- Nódulo heterogêneo na glândula adrenal (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)	38
Figura 3- Nódulo hipoecóico na glândula adrenal (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)	38
Figura 5- Invasão da veia cava caudal por um feocromocitoma (Imagem retirada de Reusch,C. 2015)	38
Figura 6- Escala de invasão vascular de tumores adrenais (Imagem retirada de Pey et al, 2022)	40
Figura 8- Imagem longitudinal de tomografia computadorizada com invasão da veia cava caudal (cabeças de seta) por parte de um feocromocitoma na glândula adrenal direita (setas) (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)	41
Figura 7- Imagem transversal de tomografia computadorizada com um feocromocitoma (setas) e hemorragia (cabeças de seta) (Imagem retirada de Reusch, C. 2015).....	41
Figura 9- Valores de referência e valores médios dos diferentes testes de medição de catecolaminas e metanefrinas. U=Urinário, P=Plasma, PC= Feocromocitoma, HC= Hiperadrenocorticismo, NAD= Doença não adrenal (Imagem retirada de Salesov et al, 2015)	48
Figura 10- Abordagem diagnóstica perante uma suspeita de feocromocitoma (Imagem retirada de Ettinger et al, 2017)	51
Figura 11- Glândula adrenal de um cão com feocromocitoma corada com a coloração de Gomori (Imagem retirada de Rosol et al, 2017)	52
Figura 12- Rim e glândula adrenal com feocromocitoma a envolver a veia cava caudal num cão (Imagem retirada de Rosol et al, 2017).....	52
Figura 13- Feocromocitoma com invasão da veia cava caudal (Imagem retirada de Rosol et al, 2017)	52
Figura 15- Imagem microscópica de um tumor adrenocortical. Coloração de May-Grunwald-Giemsa. Objetiva x40. (Imagem retirada de Bertazzolo et al, 2014)	53
Figura 14- Imagem microscópica de um feocromocitoma. Coloração de May-Grunwald-Giemsa. Objetiva x40. (Imagem retirada de Bertazzolo et al, 2014)	53

Figura 16- Imagem microscópica de invasão vascular por parte de um feocromocitoma Coloração Wright-Giemsa. Objetiva x500 (Imagem retirada de Rosol et al, 2017)	54
Figura 17- Infiltração do tecido ósseo por células neoplásicas com o imunomarcador sinaptofisina. Cariomegália (cabeças de seta), células multinucleadas (setas) e figuras de mitose (círculos) (Imagem adaptada de Gregor et al, 2022)	55
Figura 18- Exemplo de ecografia, tomografia computadorizada e adrenalectomia (Imagens retiradas de Johnston & Tobias, 2017)	62
Figura 19- Luke. (Fotografia gentilmente cedida pela sua tutora)	66
Figura 20- Imagem de ecocardiograma com regurgitação da válvula mitral (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)	69
Figura 21- Glândula adrenal esquerda com 1,18cm de altura e glândula adrenal direita com 0,57cm de altura. (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)	70
Figura 22- Invasão da veia cava caudal por parte da massa adrenal esquerda (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)	71
Figura 23- Trombo na veia cava caudal (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)	71
Figura 24- Imagens de tomografia computadorizada com uma massa que se estende a partir da adrenal esquerda e invade a veia frenicoabdominal (Imagem cedida pelo Hospital Veterinário do Oeste)	72
Figura 25- Imagem de tomografia computadorizada com contraste com invasão da veia cava caudal (Imagem cedida pelo Hospital Veterinário do Oeste)	73

Índice abreviaturas

¹³¹I-MIBG → isótopo de iodo 131 metaiodobenzilguanidina
ACTH → corticotrofina ou hormona adrenocorticotrófica
ADH → hormona antidiurética
ALP → fosfatase alcalina
ALT → alanina aminotransferase
AMP cíclico ou cAMP → monofosfato cíclico de adenosina
AST → aspartato aminotransferase
ATP → adenosina trifosfato
BUN → ureia
CAMV → Centro de atendimento médico-veterinário
COMT → catecol-O-metiltransferase
CRE → creatinina
CRH → hormona libertadora de corticotrofina
DAPP → dermatite alérgica à picada da pulga
ELISA → ensaio de imunoabsorção enzimática
FeLV → vírus da leucemia felina
FIV → vírus da imunodeficiência felina
NEC → neoplasia endócrina concomitante
NEM → neoplasia endócrina múltipla
PET → tomografia por emissão de positrões
PNMT → feniletanolamina N-metiltransferase
PT → proteínas totais
RM → Ressonância magnética
SPECT → *single photon emission computed tomography*
TC → Tomografia computadorizada

Introdução

O presente relatório foi redigido no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária da Universidade de Évora com o objetivo de descrever e analisar as atividades realizadas durante os cinco meses de estágio na clínica veterinária ÉvoraPets'. O estágio foi realizado entre dezanove de setembro de 2022 a cinco de fevereiro de 2023 e decorreu sob a orientação externa da Dra. Margarida Correia Dias e orientação interna da Professora Doutora Elsa Duarte.

O relatório encontra-se dividido em duas componentes, sendo que a primeira consiste na descrição e análise da casuística observada. A segunda parte é constituída por uma monografia relativa a feocromocitoma, seguida de descrição e discussão de um caso clínico relacionado com o tema e acompanhado durante o estágio.

Parte I. Relatório descritivo do estágio e análise casuística

1. Caracterização do local de estágio e seu funcionamento

A clínica veterinária ÉvoraPets', situada em Évora, apesar de fundada em 2021, é um centro de atendimento médico-veterinário (CAMV) com muita casuística e que permite aos seus estagiários ganhar não só o conhecimento, mas também a prática necessária para o exercício profissional na área de clínica de animais de companhia. A equipa é composta por três médicos veterinários, uma auxiliar e uma administrativa que asseguram o funcionamento da clínica por 44h semanais e urgências 24h por dia. O edifício é composto por dois pisos sendo que no primeiro localiza-se a receção com dois espaços distintos que permite separar espécies diferentes, dois consultórios, um espaço de internamento e tratamentos e uma sala de cirurgia. No segundo piso existe uma sala dedicada a banhos e tosquiadas, o vestiário e sala de refeições. No momento do estágio ainda não existia raio-X na própria clínica, pelo que foi realizada uma parceria com outro CAMV onde a estagiária se deslocava e auxiliava na realização do raio-X.

A estagiária circulava por todos os departamentos clínicos, auxiliando no departamento que achasse mais interessante ou necessário. O horário consistiu em 40h semanais, ou seja, das nove e meia da manhã às sete da tarde com uma hora e meia de almoço durante os dias de semana. Os sábados eram alternados, sendo o horário entre as nove e meia da manhã e a uma da tarde. A estagiária assistiu também em urgências quando necessário.

2. Análise da casuística

No total foram observados 677 casos, 410 animais e 13 espécies distintas, sendo que se define caso como uma entidade clínica observada pela estagiária. O número de animais será sempre inferior ao número de casos visto que o mesmo animal pode visitar a clínica com doenças distintas ou ser submetido a mais que um procedimento. A casuística também não representa a casuística real do CAMV, mas sim os casos observados pela estagiária.

De modo a organizar os casos observados, categorizaram-se em três áreas clínicas principais (clínica médica, clínica cirúrgica e medicina preventiva) e cada uma destas subdividiu-se em especialidades e separou-se consoante a espécie animal. Desta forma, foram construídos gráficos e tabelas com as respetivas frequências absolutas (**n**) e relativas (**Fr**) de forma a facilitar a interpretação e apresentação dos dados recolhidos.

A medicina preventiva foi dividida em cinco categorias, a clínica médica em 17 categorias e a clínica cirúrgica em quatro categorias e em cada categoria, o número das diferentes afeções é variável.

Para além disso, foram contabilizados e analisados diversos procedimentos e exames complementares observados/realizados.

3. Distribuição da casuística por espécie animal

Durante o estágio foram acompanhados animais da espécie canina (*Canis lupus familiaris*), felina (*Felis catus*) e variadas espécies exóticas (**Gráfico 1**). Foram observados 677 casos e verifica-se que a maior parte desses casos foram relativos à espécie canina com um Fr (%) de 64,99%, seguindo-se a espécie felina com uma Fr (%) de 28,80% e por fim as espécies exóticas com um Fr (%) de 6,20%.

As diferentes espécies exóticas foram organizadas por ordem de frequência relativa num gráfico distinto para melhor interpretação (**Gráfico 2**), sendo o número total de casos de 42 e englobando as seguintes espécies: Coelho (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) com Fr (%) de 38,10% , Porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*) com Fr (%) de 16,67% , Furão (*Mustela putorius furo*) com Fr (%) de 9,52%, Chinchilla (*Chinchilla laginera*) com Fr (%) de 9,52%, Ouriço (*Erinaceus europaeus*) com Fr (%) de 7,14%, Canário (*Serinus canaria*) com Fr (%) de 4,76%, Cabra anã (*Capra hircus*) com Fr de 4,76%, Hamster (*Phodopus roborovskii*) com Fr (%) de 2,38%, Pato (*Anas platyrhynchos domesticus*) com Fr (%) de 2,38%, Ratazana (*Rattus norvegicus*) com Fr (%) de 2,38% e Tartaruga-grega (*Testudo graeca*) com Fr (%) de 2,38%. Devido à quantidade elevada de espécies exóticas observadas e, tendo em conta que os casos observados em espécies exóticas não foram doenças específicas destas espécies, daqui para a frente foram contabilizados apenas como exóticos, não especificando a espécie animal.

Gráfico 1- Frequência relativa (Fr) expressa em percentagem das espécies observadas (N=677)

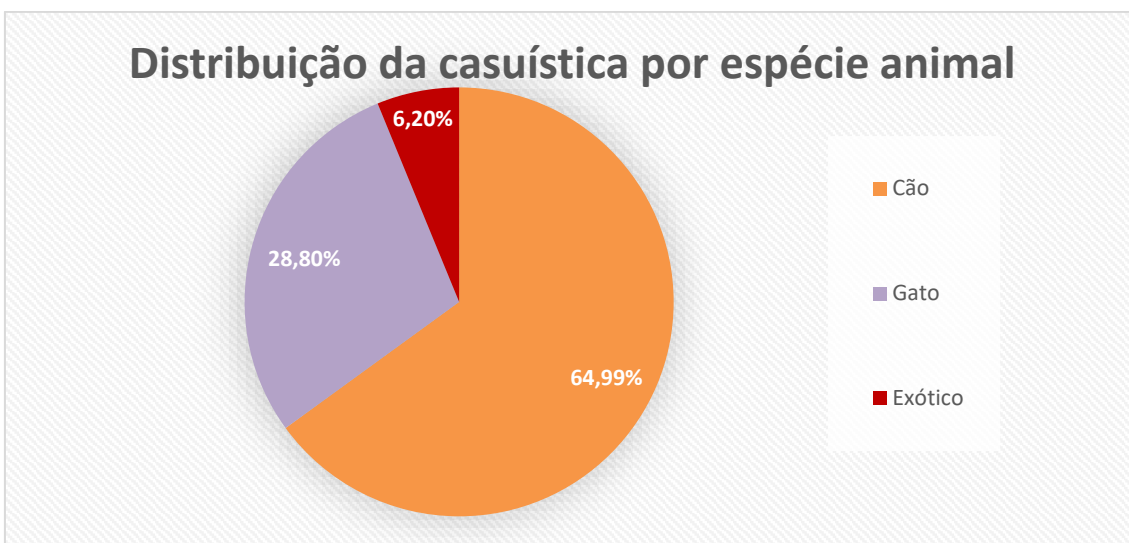
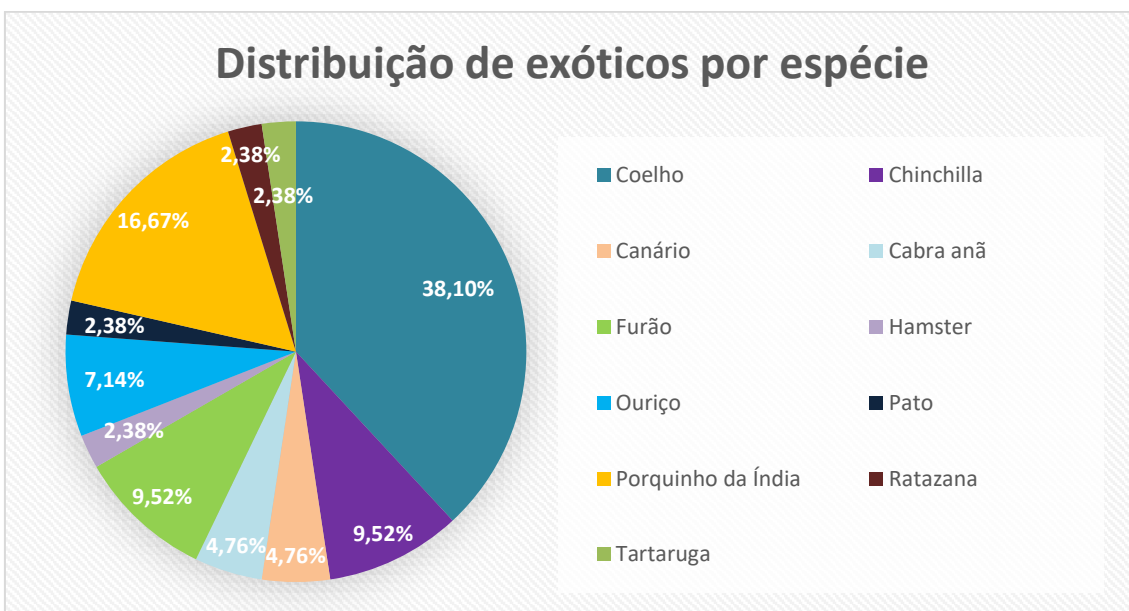


Gráfico 2- Frequência relativa (Fr) expressa em percentagem das espécies exóticas observadas no total número de exóticos (N=42)



4. Distribuição da casuística por área clínica

A distribuição da casuística por área clínica, ou seja, divisão entre medicina preventiva, clínica médica e clínica cirúrgica encontra-se esquematizada na **tabela 1**. Dos 677 casos observados, a área com maior representatividade foi a área de medicina preventiva com uma Fr (%) de 45,05%, seguida pela área de clínica médica com uma Fr (%) de 39,29% e, por último, a área de clínica cirúrgica com 15,66% de Fr (%).

Tabela 1- Distribuição da casuística por área clínica e espécie

Área clínica	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Medicina Preventiva	226	63	16	305	45,05%
Clínica Médica	165	82	19	266	39,29%
Clínica Cirúrgica	49	50	7	106	15,66%
Total	440	195	42	677	100,00%

5. Distribuição da casuística referente à área de Medicina Preventiva

A área de medicina preventiva foi a mais acompanhada pela estagiária visto que, cada vez mais os tutores estão sensibilizados para a prevenção de doenças. Para além disso, é política da clínica alertar nas primeiras consultas a importância de protocolos vacinais e de desparasitação adequados a cada animal, da obrigatoriedade e relevância da colocação de identificação eletrónica e das vantagens de *check-ups* regulares, principalmente em animais mais idosos. Na **tabela 2** estão distribuídos os 305 casos de medicina preventiva observados, sendo que o procedimento mais frequentemente observado foi a vacinação com uma Fr (%) de 58,69%. A desparasitação, tanto interna como externa ou ambas, com uma Fr (%) de 28,85% foi o segundo procedimento mais observado, seguida de colocação de identificação eletrónica com uma Fr (%) de 7,21%. Com uma Fr (%) mais reduzida, mas ainda assim relevante, foram observadas consultas de *check up* com 3,93% e consultas pré-cirúrgicas com 1,31%.

Tabela 2- Distribuição da casuística na área de medicina preventiva

Medicina Preventiva	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Vacinação	136	35	8	179	58,69%
Desparasitação	67	16	5	88	28,85%
Identificação eletrónica	14	8	0	22	7,21%
<i>Check up</i>	6	3	3	12	3,93%
Consulta pré-cirúrgica	3	1	0	4	1,31%
Total	226	63	16	305	100,00%

6. Distribuição da casuística referente à área de Clínica Médica

Durante o estágio, foram observados 266 casos de clínica médica, divididos em 17 especialidades médicas, apresentados na **tabela 3**. O acompanhamento destes casos permitiu à estagiária aprofundar e consolidar diversas capacidades tais como, realização de anamnese, realização de exame físico completo, desenvolvimento de raciocínio clínico elaborando listas de diagnósticos diferenciais, realização de exames complementares de diagnóstico (detalhados no ponto 8 deste relatório), preparação e administração de medicações e acompanhamento de planos terapêuticos. Nesta área foram acompanhados também os animais que necessitaram de internamento na clínica, que permitiu à estagiária desenvolver ainda mais as capacidades de realização de exames físicos e contribuição para definição de um protocolo terapêutico com subsequente preparação e administração de medicação.

Tabela 3- Distribuição da casuística na área de clínica médica

Clínica médica	Cão (n _i)	Gato (n _i)	Exótico (n _i)	n _i	Fr (%)
Dermatologia	29	10	4	43	16,17%
Gastroenterologia e glândulas anexas	31	7	4	42	15,79%
Doenças infecciosas e parasitárias	24	14	0	38	14,29%
Ortopedia	23	6	0	29	10,90%
Otorrinolaringologia	18	6	0	24	9,02%
Urologia e Nefrologia	7	10	1	18	6,77%
Oncologia	10	6	2	18	6,77%
Oftalmologia	2	3	4	9	3,38%
Reprodução, Ginecologia e Andrologia	5	1	0	6	2,26%
Endocrinologia	1	5	0	6	2,26%
Imunologia e hematologia	3	3	0	6	2,26%
Medicina estomatológico-dentária	2	2	2	6	2,26%
Neurologia	4	1	0	5	1,88%
Pneumonologia	1	2	2	5	1,88%
Toxicologia	2	3	0	5	1,88%
Cardiologia	1	2	0	3	1,13%
Traumatologia	2	1	0	3	1,13%
Total	165	82	19	266	100,00%

A especialidade com maior número de casos observados foi dermatologia com uma Fr (%) de 16,17%, e, seguidamente, a especialidade de gastroenterologia e glândulas anexas com Fr (%) de 15,79%. As especialidades de doenças infecciosas e parasitárias (Fr (%) de 14,29%) e ortopedia (Fr (%) de 10,90%) também tiveram alguma relevância sendo que apresentam uma

frequência relativa acima dos 10%. Em contrapartida, as especialidades com menos casos observados foram cardiologia e traumatologia, ambas com uma Fr (%) de 1,13%.

6.1 Dermatologia

A dermatologia foi a especialidade com maior relevância visto terem sido observados 43 casos num total de 266. Na **tabela 4** estão descritas as afeções observadas dentro desta área sendo que foram estudados 14 casos de dermatite atópica, equivalente a 32,56% de Fr (%) e tornando esta a afeção mais comum. Em segundo lugar encontram-se os abscessos com uma Fr (%) de 25,58%, sendo que nesta afeção estão incluídos abscessos com diferentes origens (exemplo: brigas, dermatite que evoluiu para abscesso, abscesso por corpo estranho).

Tabela 4- Distribuição da casuística na especialidade de dermatologia

Dermatologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Dermatite atópica	12	2	0	14	32,56%
Abcesso	3	6	2	11	25,58%
Laceração cutânea	6	0	2	8	18,60%
Dermatite de contacto	2	0	0	2	4,65%
Dermatofitose	1	1	0	2	4,65%
Furunculose e foliculite	1	1	0	2	4,65%
Acantomas infundibulares queratinizados	1	0	0	1	2,33%
Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP)	1	0	0	1	2,33%
Dermatite acral por lambedura	1	0	0	1	2,33%
Dermatite estéril granulomatosa juvenil	1	0	0	1	2,33%
Total	29	10	4	43	100,00%

6.2 Gastroenterologia e Glândulas anexas

Uma das especialidades mais observadas foi gastroenterologia e glândulas anexas, não só por ser uma especialidade com sintomatologia por vezes mais óbvia e que fazem com que o tutor se dirija ao veterinário, mas também porque é uma especialidade que engloba vários órgãos e conseqüentemente, diferentes doenças. Na **tabela 5** encontra-se a distribuição das afeções observadas na área de gastroenterologia e glândulas anexas, organizada por ordem decrescente. A gastroenterite aguda inespecífica foi a afeção mais observada no geral e em cada espécie, com uma Fr (%) de 52,38%, ou seja, com mais de metade dos casos. Seguidamente, a impactação dos sacos anais foi a afeção mais comum com uma Fr (%) de 21,43%. Todas as outras afeções tiveram uma Fr (%) menor que 5%.

Tabela 5- Distribuição da casuística na especialidade de gastroenterologia e glândulas anexas

Gastroenterologia e glândulas anexas	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Gastroenterite aguda inespecífica	16	4	2	22	52,38%
Impactação dos sacos anais	8	1	0	9	21,43%
Hepatopatia	0	1	1	2	4,76%
Colite	1	0	0	1	2,38%
Défice nutricional	0	1	0	1	2,38%
Doença inflamatória intestinal	1	0	0	1	2,38%
Gastrite crónica	1	0	0	1	2,38%
Gastroenterite hemorrágica	1	0	0	1	2,38%
Ingestão de corpo estranho	1	0	0	1	2,38%
Intussusceção	1	0	0	1	2,38%
Pancreatite aguda	1	0	0	1	2,38%
Timpanismo	0	0	1	1	2,38%
Total	31	7	4	42	100,00%

6.3 Doenças infecciosas e parasitárias

Na especialidade de doenças infecciosas e parasitárias, foram contabilizados 38 casos. As doenças mais observadas em cães foram parvovirose com 28,95% de Fr (%) e leishmaniose com Fr (%) de 15,79%. Em gatos, foram observados mais casos de rinotraqueíte viral felina com Fr (%) de 13,16% e leucemia felina (FeLV) com Fr (%) de 10,53%. As frequências absolutas e relativas estão representadas na **tabela 6**. O contacto com estas afeções, principalmente das doenças infetocontagiosas, permitiu à estagiária perceber a importância da biossegurança (limpeza, desinfecção e proteção) para minimizar a contaminação. Para além disso, muitas destas doenças foram acompanhadas em contexto de internamento, muitas vezes longo, que permitiu uma evolução e desenvolvimento de autonomia no estabelecimento de planos terapêuticos, preparação e administração de medicação.

Tabela 6- Distribuição da casuística na especialidade de doenças infecciosas e parasitárias

Doenças infecciosas e parasitárias	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Parvovirose	11	0	11	28,95%
Leishmaniose	6	0	6	15,79%
Rinotraqueíte viral felina	0	5	5	13,16%
Leucemia felina (FeLV)	0	4	4	10,53%
Riquetsiose	3	0	3	7,89%
Sarna Demodécica	2	0	2	5,26%
Panleucopénia	0	2	2	5,26%
Anaplasmose	0	1	1	2,63%
Erlichiose	1	0	1	2,63%
Síndrome de imunodeficiência felina (FIV)	0	1	1	2,63%
Leptospirose	1	0	1	2,63%
Pulicose	0	1	1	2,63%
Total	24	14	38	100,00%

6.4 Ortopedia

Na área da ortopedia, a afeção mais observada foi osteoartrite com uma Fr (%) de 31,03% e mialgia com uma Fr (%) de 17,24% sendo que ambas são definições bastantes amplas. Foi agrupado desta forma mais geral porque muitos dos tutores não quiseram prosseguir com exames complementares e decidiram apenas apostar num tratamento médico mais sintomatológico pelo que muitos destes casos não se chegou a perceber a etiologia específica. Na **tabela 7**, encontram-se descritas as afeções observadas na especialidade de ortopedia organizadas por ordem descendente de frequência relativa.

Tabela 7- Distribuição da casuística na especialidade de ortopedia

Ortopedia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Osteoartrite	8	1	9	31,03%
Mialgia	2	3	5	17,24%
Hérnia discal	3	0	3	10,34%
Displasia da anca	2	0	2	6,90%
Fratura de metacarpos	1	1	2	6,90%
Poliartrite	2	0	2	6,90%
Bursite	1	0	1	3,45%
Fratura de bacia	1	0	1	3,45%
Luxação sacroilíaca	1	0	1	3,45%
Osteomielite	0	1	1	3,45%
Panosteíte	1	0	1	3,45%
Rutura do ligamento cruzado	1	0	1	3,45%
Total	23	6	29	100,00%

6.5 Otorrinolaringologia

Na especialidade de otorrinolaringologia, as otites foram a afeção com mais peso, visto que apresentam uma Fr (%) de 83,33%, como pode ser observado na **tabela 8**. Apesar de otite ser uma descrição abrangente, tendo em conta que pode ter diferentes etiologias (bacteriana, fúngica ou parasitária), a estagiária decidiu agrupar porque muitas delas tinham etiologias concomitantes, o que tornava mais difícil a categorização.

Tabela 8- Distribuição da casuística na especialidade de otorrinolaringologia

Otorrinolaringologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Otite	15	5	20	83,33%
Otohematoma	2	0	2	8,33%
Pólipo nasofaríngeo	0	1	1	4,17%
Traqueíte não infecciosa	1	0	1	4,17%
Total	18	6	24	100,00%

6.6 Urologia e nefrologia

A especialidade de urologia e nefrologia, representada na **tabela 9**, apresentou mais casos de gatos do que cães e exóticos. A cistite bacteriana foi a afeção mais comum e presente em todas as espécies, sendo que se manifestou com uma Fr (%) de 44,44%. As cistites estéreis, todas associadas a situações de stresse, tiveram também alguma relevância, com uma Fr (%) de 38,89%, principalmente em gatos.

Tabela 9- Distribuição da casuística na especialidade de urologia e nefrologia

Urologia e nefrologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Cistite bacteriana	5	2	1	8	44,44%
Cistite estéril	1	6	0	7	38,89%
Obstrução urinária por cálculos	0	2	0	2	11,11%
Insuficiência renal	1	0	0	1	5,56%
Total	7	10	1	18	100,00%

6.7 Oncologia

Na especialidade de oncologia, foram observados um total de 18 casos retratados na **tabela 10**. Estes estão descritos como “neoplasia” nos casos em que não existiu confirmação histopatológica quer por envio de amostra ou por biópsia. Desta forma, a neoplasia mamária foi

o caso mais comum com uma Fr (%) de 16,67%, no entanto, o comedocarcinoma mamário, com uma Fr (%) de 5,56% é também uma neoplasia mamária, mas em que se obteve um resultado laboratorial. Excetuando as neoplasias mesenquimatosas, carcinomas de células escamosas e linfoma (todos com uma Fr (%) de 11,11%), todos os outros casos observados tiveram uma Fr (%) de 5,56%.

Tabela 10- Distribuição da casuística na especialidade de oncologia

Oncologia		Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	(n_i)	Fr (%)
Neoplasia	mamária	3	0	0	3	16,67%
	hepática	0	0	1	1	5,56%
	nasal	0	1	0	1	5,56%
	cavidade oral/bico	0	0	1	1	5,56%
	pulmonar	0	1	0	1	5,56%
	mesenquimatosa	2	0	0	2	11,11%
Carcinoma de células escamosas		0	2	0	2	11,11%
Linfoma		1	1	0	2	11,11%
Comedocarcinoma mamário		1	0	0	1	5,56%
Feocromocitoma		1	0	0	1	5,56%
Lipoma		1	0	0	1	5,56%
Mastocitoma		1	0	0	1	5,56%
Tricolemoma		0	1	0	1	5,56%
Total		10	6	2	18	100,0%

6.8 Oftalmologia

Na especialidade de oftalmologia, as úlceras da córnea foram as afeições mais relevantes e presentes em todas as espécies, com uma Fr (%) de 44,44%, observável na **tabela 11**. Só foram observados casos de conjuntivite no gato, com uma Fr (%) de 22,22% e só foram observados casos de infecção do ducto nasolacrimal nos exóticos também com uma Fr (%) de 22,22%.

Tabela 11- Distribuição da casuística na especialidade de oftalmologia

Oftalmologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Úlcera córnea	2	1	1	4	44,44%
Conjuntivite	0	2	0	2	22,22%
Infeção do ducto nasolacrimal	0	0	2	2	22,22%
Impactação da glândula de meibomio	0	0	1	1	11,11%
Total	2	3	4	9	100,00%

6.9 Reprodução, Ginecologia e Andrologia

Na especialidade de reprodução, ginecologia e andrologia foram observados dois casos de hiperplasia benigna da próstata e dois casos de piómetra. Cada uma destas afeições apresentou uma Fr (%) de 33,33%, como podemos observar na **tabela 12**. As restantes afeições tiveram uma Fr (%) de 16,67%. Apesar dos casos de piómetra terem sido resolvidos cirurgicamente e aparecerem novamente na área de clínica cirúrgica, os casos aqui apresentados foram acompanhados também na área de clínica médica, nomeadamente recolha de anamnese, realização de exames complementares como hemograma, ecografia, pelo que a estagiária considerou que deveria ser representado também nesta área.

Tabela 12- Distribuição da casuística na especialidade de reprodução, ginecologia e andrologia

Reprodução, Ginecologia e Andrologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Hiperplasia Benigna da próstata	2	0	2	33,33%
Piômetra	1	1	2	33,33%
Indução de aborto	1	0	1	16,67%
Pseudogestação	1	0	1	16,67%
Total	5	1	6	100,00%

6.10 Endocrinologia

Na área de endocrinologia, foram observados um total de seis casos. As doenças observadas são doenças características das espécies em que foram observadas, nomeadamente, no gato foram diagnosticadas diabetes *mellitus* (Fr (%) de 50,00%) e Hipertiroidismo (Fr (%) de 33,33%). O caso de hiperadrenocorticismo foi observado no cão (Fr (%) de 16,67%). Os casos de endocrinologia encontram-se representados na **tabela 13**.

Tabela 13- Distribuição da casuística na especialidade de endocrinologia

Endocrinologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Diabetes <i>mellitus</i>	0	3	3	50,00%
Hipertiroidismo	0	2	2	33,33%
Hiperadrenocorticismo adreno-dependente	1	0	1	16,67%
Total	1	5	6	100,00%

6.11 Imunologia e hematologia

Na especialidade de imunologia e hematologia, foram observados também seis casos, como nas duas especialidades anteriores. A afeição mais observada foi o complexo granuloma eosinofílico felino, com uma Fr (%) de 33,33%, observável na **tabela 14**. Todas as outras afeições tiveram uma Fr (%) de 16,67%.

Tabela 14-Distribuição da casuística na especialidade de imunologia e hematologia

Imunologia e hematologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Complexo granuloma eosinofílico	0	2	2	33,33%
Anemia hemolítica imunomediada	0	1	1	16,67%
Coagulação intravascular disseminada	1	0	1	16,67%
Poliartrite imunomediada	1	0	1	16,67%
Reação vacinal	1	0	1	16,67%
Total	3	3	6	100,00%

6.12 Medicina estomatológico-dentária

Na área de medicina estomatológico-dentária, os casos de estomatite foram os mais comuns, sendo que representaram 50,00% de Fr (%), observável na **tabela 15**. Os casos de má oclusão dentária (Fr (%) de 33,33%) foram observados em exóticos, nomeadamente coelhos e foram aconselhados em consulta a avançar com tratamento cirúrgico. Apesar de terem sido observados vários casos de periodontite, principalmente em cães, só apenas um caso foi contabilizado devido ao facto de todos os outros serem apenas um achado e sem expressão clínica, ao contrário deste caso.

Tabela 15- Distribuição da casuística na especialidade de medicina estomatológico-dentária

Medicina estomatológico-dentária	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Estomatite	1	2	0	3	50,00%
Má oclusão dentária	0	0	2	2	33,33%
Periodontite	1	0	0	1	16,67%
Total	2	2	2	6	100,00%

6.13 Neurologia

As afeções mais comuns na especialidade de neurologia foram epilepsia idiopática e síndrome vestibular idiopático, cada uma com uma Fr (%) de 40,00%. Também existiu um caso de lesão toracolombar representando 20,00% de Fr (%), como pode ser observado na **tabela 16**. Apesar de epilepsia idiopática ser um diagnóstico de exclusão, os casos que observámos tinham sido diagnosticados e chegaram até à estagiária por recaídas da parte neurológica, ou seja, um aumento na frequência e/ou duração das convulsões pelo que o tratamento realizado foi tratamento de suporte em contexto de urgência, sem saber exatamente se os episódios foram derivados da epilepsia idiopática ou de outra etiologia. O caso de lesão toracolombar que gerou bexiga neurogénica deveu-se a um atropelamento que lesionou provavelmente o segmento T3-L3 que levou a uma hiperreatividade dos músculos uretrais e conseqüentemente dificuldade em esvaziamento da bexiga.

Tabela 16- Distribuição da casuística na especialidade de neurologia

Neurologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (100%)
Epilepsia idiopática	2	0	2	40,00%
Síndrome vestibular idiopático	2	0	2	40,00%
Lesão toracolombar	0	1	1	20,00%
Total	4	1	5	100,00%

6.14 Pneumologia

Na especialidade de Pneumologia observaram-se apenas cinco casos, sendo 60,00% de Fr (%) de pneumonia. Em cães foi apenas observado edema pulmonar, já *post-mortem*, perfazendo uma Fr (%) de 20,00% e foi também apenas observado um caso de hemorragia pulmonar em gato, também com uma Fr (%) de 20,00%, representado na **tabela 17**.

Tabela 17- Distribuição da casuística na especialidade de pneumologia

Pneumologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Pneumonia	0	1	2	3	60,00%
Edema pulmonar	1	0	0	1	20,00%
Hemorragia pulmonar	0	1	0	1	20,00%
Total	1	2	2	5	100,00%

6.15 Toxicologia

Na área de toxicologia foram observados também apenas cinco casos, como se pode verificar na **tabela 18**. Todos os tipos de intoxicação foram observados apenas em um animal, ou seja, todos apresentam uma Fr (%) idêntica de 20,00% e constata-se que o gato foi a espécie mais afetada.

Tabela 18- Distribuição da casuística na especialidade de toxicologia

Toxicologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Teobromina	1	0	1	20,00%
Derivados de amônia	0	1	1	20,00%
Causa indeterminada	0	1	1	20,00%
Intoxicação por <i>Euphorbia pulcherrima</i>	0	1	1	20,00%
Toxicidade por metronidazol	1	0	1	20,00%
Total	2	3	5	100,00%

6.16 Cardiologia

Na especialidade de cardiologia, observaram-se três casos, perfazendo uma Fr (%) de 33,33%, observável na **tabela 19**. A espécie mais relevante foi novamente o gato, sendo que no cão apenas se observou um caso de insuficiência da válvula tricúspide. A área de cardiologia foi das especialidades com menor número de casos observados.

Tabela 19- Distribuição da casuística na especialidade de cardiologia

Cardiologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Cardiomiopatia hipertrófica	0	1	1	33,33%
Piopericardite	0	1	1	33,33%
Insuficiência da tricúspide	1	0	1	33,33%
Total	1	2	3	100,00%

6.17 Traumatologia

A especialidade de traumatologia, juntamente com a especialidade de cardiologia, foram as áreas com menos casos observados. Os pacientes politraumatizados foram os que tiveram maior incidência (com uma Fr (%) de 66,67%) comparativamente a hemoabdômen, em que foi observado apenas um caso, ou seja, uma Fr (%) de 33,33%. No caso dos pacientes politraumatizados, apresentaram várias afeções distintas que envolviam várias especialidades distintas pelo que não seria possível caracterizar de outra forma, como por exemplo: fraturas,

choque hipovolêmico, lacerações cutâneas, contusão pulmonar, entre outros. As afeções da especialidade de traumatologia encontram-se representadas na **tabela 20**.

Tabela 20- Distribuição da casuística na especialidade de traumatologia

Traumatologia	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Politraumatizado	1	1	2	66,67%
Hemoabdômen	1	0	1	33,33%
Total	2	1	3	100,00%

7. Distribuição da casuística referente à área de Clínica Cirúrgica

A área de clínica cirúrgica foi a menos acompanhada pela estagiária, sendo que foram apenas observadas 106 cirurgias em 677 casos. Na área de cirurgia, foram desenvolvidas imensas capacidades visto que em todos os animais foi realizado um exame físico completo e análises/exames complementares quando necessário, colocação de um cateter intravenoso, estabelecimento de um protocolo anestésico adequado à idade e condição de cada paciente, administração de pré-medicação, realização de tosquia e assepsia necessária do animal, preparação da sala de cirurgia, procedimentos do cirurgião no momento pré-cirúrgico (colocação do material de proteção, higienização das mãos), auxílio na abertura e preparação do material, monitorização do paciente durante a cirurgia e alteração de protocolo anestésico quando necessário, monitorização do paciente pós-cirurgia e limpeza e desinfecção exímia da sala de cirurgia. Devido ao caráter pedagógico que os médicos veterinários têm para com os estagiários, foi permitido à estagiária participar num número elevado de cirurgias e por vezes, a sua realização independente, com monitorização, nomeadamente de esterilizações e/ou procedimentos simples como, por exemplo, resolução de ototomas ou colocação de sondas esofágicas, o que permitiu um desenvolvimento de competências cirúrgicas.

Os casos de clínica cirúrgica foram agrupados em quatro grupos diferentes: cirurgia de tecidos moles, cirurgia odontológica, cirurgia da pele e tecidos anexos e cirurgia ortopédica, organizados por ordem descendente de Fr (%), como apresentado na **tabela 21**. A cirurgia de tecidos moles foi a mais relevante com 77 casos de 106 e uma Fr (%) de 72,64%, seguida da cirurgia odontológica com uma Fr (%) de 14,15%. A cirurgia da pele e tecidos anexos e a cirurgia ortopédica apresentaram ambas uma Fr (%) abaixo dos 10%. Em todas as categorias, o cão foi a espécie mais relevante, exceto na cirurgia ortopédica em que foram observados três gatos e apenas um cão.

Tabela 21- Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica

Clínica Cirúrgica	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Cirurgia de tecidos moles	27	44	6	77	72,64%
Cirurgia odontológica	12	2	1	15	14,15%
Cirurgia da pele e tecidos anexos	9	1	0	10	9,43%
Cirurgia ortopédica	1	3	0	4	3,77%
Total	49	50	7	106	100,00%

7.1 Cirurgia de tecidos moles

A área de cirurgia de tecidos moles, como referido anteriormente, foi a área de clínica cirúrgica mais relevante. Os procedimentos acompanhados encontram-se distribuídos na **tabela 22**. A maioria das cirurgias observadas foram cirurgias eletivas do sistema reprodutor como orquiectomias, com uma Fr (%) de 38,96%, e ovariectomias, com uma Fr (%) de 31,17%. Dentro das cirurgias do sistema digestivo, a mais comum foi a colocação de tubo de alimentação esofágico, com uma Fr (%) de 9,09%, colocado principalmente em gatos, com seis casos em sete. As cirurgias oftálmicas foram mais relevantes em exóticos com três casos em quatro, sendo o mais comum a desobstrução do ducto nasolacrimal com uma Fr (%) de 2,60%. A resolução de hérnias umbilicais foi apenas observada em cães, com uma Fr (%) de 2,60%. Os restantes procedimentos cirúrgicos tiveram uma Fr (%) de 1,30%.

Tabela 22- Distribuição da casuística na área de cirurgia de tecidos moles

Cirurgia de tecidos moles		Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Cirurgia do sistema reprodutor	Orquiectomia	8	20	2	30	38,96%
	Ovariectomia	11	13	0	24	31,17%
	Resolução de piómetra	1	3	0	4	5,19%
	Reação local aos pontos	1	0	0	1	1,30%
Cirurgia do sistema digestivo	Colocação de tubo de alimentação esofágico	1	6	0	7	9,09%
	Remoção de corpo estranho	2	0	0	2	2,60%
Cirurgia oftalmológica	Enucleação	1	0	1	2	2,60%
	Desobstrução do ducto nasolacrimal	0	0	2	2	2,60%
Herniorrafia	Umbilical	2	0	0	2	2,60%
Biópsia	Linfonodo	0	1	0	1	1,30%
	Pólipo	0	1	0	1	1,30%
Cirurgia de bexiga	Cistotomia	0	0	1	1	1,30%
Total		27	44	6	77	100,00%

7.2 Cirurgia odontológica

Na cirurgia odontológica só foram observados dois procedimentos, mas com um total de 15 casos, como representado na **tabela 23**. Foram acompanhadas onze destartarizações, perfazendo uma Fr (%) de 73,33%, sendo que dez destas foram em cão, e quatro extrações dentárias, acompanhadas em cão, gato e coelho, com uma Fr (%) de 26,67%.

Tabela 23- Distribuição da casuística na área de cirurgia odontológica

Cirurgia odontológica	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Destartarização	10	1	0	11	73,33%
Extração dentária	2	1	1	4	26,67%
Total	12	2	1	15	100,00%

7.3 Cirurgia da pele e tecidos moles

Foram acompanhados um total de dez procedimentos na área de cirurgia da pele e tecidos moles, sendo o mais comum, o procedimento de nodulectomia, numa Fr (%) de 70,00%. Existiram também duas resoluções de otohematomas (Fr (%) de 20,00%) e uma excisão de dedos supranumerários (Fr (%) de 10,00%), ambos acompanhados apenas em cães. Estas cirurgias estão representadas na **tabela 24**.

Tabela 24- Distribuição da casuística na área de cirurgia da pele e tecidos anexos

Cirurgia da pele e tecidos anexos	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Nodulectomia	6	1	7	70,00%
Resolução de otohematoma	2	0	2	20,00%
Excisão de dedos supranumerários	1	0	1	10,00%
Total	9	1	10	100,00%

7.4 Cirurgia ortopédica

A cirurgia ortopédica foi a categoria menos acompanhada pela estagiária, num total de quatro casos, sendo que dois deles foram amputação de membro em gato, ou seja, com uma Fr (%) de 50,00%, como apresentado na **tabela 25**. Foram também observadas uma amputação de dedo e uma ressecção da cabeça do fêmur, ambos apenas uma vez, ou seja, ambos com uma Fr (%) de 25,00%. A diferença entre a amputação de dedo ter sido colocada em cirurgia ortopédica e a excisão de dedos supranumerários na categoria anterior da cirurgia da pele e tecidos anexos é que no dedo amputado na cirurgia ortopédica foi realizada uma desarticulação do dedo ao nível da articulação metatarsal-falângica, enquanto a excisão de dedos supranumerários apenas inclui o corte de cartilagem visto estes dedos não terem uma ligação óssea com o resto do membro.

Tabela 25- Distribuição da casuística na área de cirurgia ortopédica

Cirurgia ortopédica	Cão (n_i)	Gato (n_i)	n_i	Fr (%)
Amputação de membro	0	2	2	50,00%
Amputação dedo	1	0	1	25,00%
Ressecção da cabeça do fémur	0	1	1	25,00%
Total	1	3	4	100,00%

8. Exames complementares de diagnóstico e procedimentos

Ao longo do estágio, a estagiária adquiriu uma elevada autonomia e um imenso crescimento a nível profissional, principalmente através da realização de exames complementares de diagnóstico e outro tipo de procedimentos, de forma autónoma, com supervisão e auxílio na contenção do animal. Nem todos os exames e procedimentos foram contabilizados visto que a colocação de cateter intravenoso, colheitas sanguíneas, análises bioquímicas e hemogramas, medição de glicémia, realização de pensos, entre outros, eram procedimentos extremamente frequentes e praticamente impossíveis de contabilizar. Desta forma, os procedimentos realizados encontram-se representados na **tabela 26** e os exames complementares de diagnóstico na **tabela 27**. Os procedimentos mais realizados foram algaliação, cistocentese e toque retal, todos com seis casos observados e uma Fr (%) de 21,43%. Seguidamente, o corte de dentes em exóticos também teve relevância com uma Fr (%) de 17,86%. Foram também realizadas transfusões de plasma, um enema e uma pericardiocentese.

Tabela 26- Procedimentos médicos realizados

Procedimentos médicos	Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Algaliação	0	5	1	6	21,43%
Cistocentese	3	3	0	6	21,43%
Toque retal	6	0	0	6	21,43%
Cortar dentes	0	0	5	5	17,86%
Transfusão de plasma	3	0	0	3	10,71%
Enema	0	1	0	1	3,57%
Pericardiocentese	0	1	0	1	3,57%
Total	12	10	6	28	100,00%

Como referido anteriormente, na **tabela 27** encontram-se os exames complementares de diagnóstico realizados. O exame complementar de diagnóstico mais realizado, no total e em cada espécie, foi a ecografia com 53 casos, representando 40,77% de Fr (%). O raio X também teve uma grande importância visto haver 49 procedimentos no total, com uma Fr (%) de 37,69%. A citologia auricular teve uma Fr (%) de 6,15%, sendo contabilizadas apenas as citologias

realizadas e observadas na própria clínica e não as enviadas para laboratório. Todos os outros exames complementares de diagnóstico tiveram uma Fr (%) abaixo dos 5%. Tendo em conta que na área de clínica médica, nomeadamente na especialidade de ortopedia, existem diagnósticos que exigem um equipamento de TC (tomografia computadorizada), estes exames foram realizados noutra CAMV, sem a presença da estagiária, não sendo por isso contabilizados. Apesar do tema da monografia deste relatório se referir a um tumor endócrino e referir a realização de testes endócrinos, estes testes foram realizados noutra CAMV.

Tabela 27- Exames complementares de diagnóstico realizados

Exames complementares de diagnóstico		Cão (n_i)	Gato (n_i)	Exótico (n_i)	n_i	Fr (%)
Imagiologia	Ecografia	36	14	3	53	40,77%
	Raio X	28	20	1	49	37,69%
Citologia	Auricular	5	3	0	8	6,15%
	Articular	1	0	0	1	0,77%
Análise urinária		0	4	1	5	3,85%
Testes oftalmológicos	Fluoresceína	3	2	0	5	3,85%
	<i>Schirmer</i>	2	0	0	2	1,54%
PAAF	linfonodos	0	2	0	2	1,54%
	nódulo	2	0	0	2	1,54%
Raspagem		2	0	0	2	1,54%
Testes endócrinos	Estimulação com ACTH	1	0	0	1	0,77%
Total		80	45	5	130	100,00%

Parte II. Monografia: Feocromocitoma canino

1. Introdução

O feocromocitoma é um tumor das células cromafins da medula da glândula adrenal, normalmente maligno nos animais de companhia. ^[1, 2] É uma neoplasia normalmente funcional, ou seja, produtora de catecolaminas. Não são neoplasias comuns em cães e são normalmente solitárias. Têm um ritmo de crescimento e uma capacidade de invasão de tecidos circundantes muito variável. ^[1] Devida a esta variação, os sinais clínicos não estão sempre presentes e/ou não são fáceis de identificar, tornando o diagnóstico desafiante. ^[2] O tratamento tem algumas contraindicações e nem sempre é aconselhado, pelo que o prognóstico, para além de variar com vários fatores associados ao animal e à natureza do tumor, é normalmente reservado. ^[1]

O feocromocitoma canino é o tema desta monografia, não só devido ao interesse da autora pela área de medicina interna, mais propriamente, endocrinologia, e principalmente pela sua junção com a área da oncologia, como também uma forma de alertar para esta doença, tendo em conta que muitas vezes só é olhada como diagnóstico diferencial quando existe uma massa na glândula adrenal, sendo desvalorizados os vagos sinais clínicos. Nesta monografia, irá ser explicada a anatomofisiologia das glândulas adrenais, descrição do tumor em questão, abordagem diagnóstica, manejo médico e cirúrgico e discussão de um caso clínico de feocromocitoma.

2. Anatomofisiologia das glândulas adrenais

2.1 Anatomia das glândulas adrenais

As glândulas adrenais posicionam-se perto da junção toracolombar, no espaço retroperitoneal e craniomediais ao rim correspondente. ^[3, 4] Para além de glândulas adrenais podem ser chamadas de glândulas suprarenais, nome dado pela sua posição cranial relativamente aos rins. ^[5] Têm uma posição mais próxima da aorta (glândula esquerda) e da veia cava caudal (glândula direita). ^[5] A adrenal direita está também mais cranial que a esquerda. ^[3] Normalmente são alongadas, mas não é fácil definir uma forma específica sendo que são assimétricas e alteram consoante a fase de vida do animal, como por exemplo, entre juvenis e adultos. ^[3] Adaptam-se consoante os vasos ao seu redor, no entanto a direita é mais semelhante a uma vírgula e a esquerda é semelhante a uma ampulheta. ^[3] O comprimento de cada adrenal é proporcional ao tamanho do cão enquanto a espessura depende da glândula que estamos a medir, a localização da medição e a idade do cão (sendo maior quanto mais velho seja o paciente). ^[6] Num cão de tamanho considerado médio, as dimensões de cada glândula adrenal são cerca de 2,5x1x0,5cms. ^[5] A espessura da adrenal direita está entre dois e os cinco

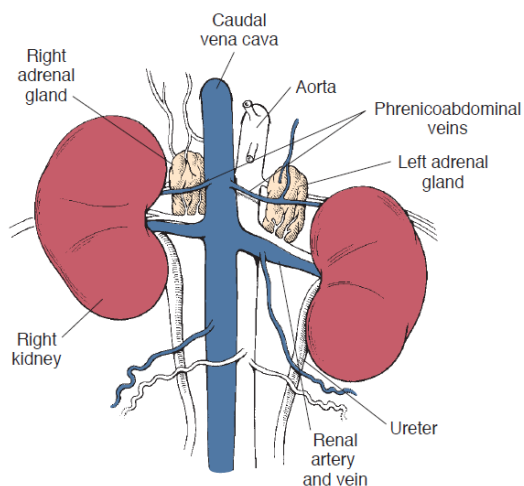
milímetros e a esquerda entre três e cinco milímetros em cães jovens adultos e entre quatro e sete milímetros em cães idosos saudáveis. [6] Segundo a bibliografia consultada, o valor de referência do eixo cranial dorsoventral no gato é entre 3mm a 4,8mm e o eixo caudal dorsoventral é entre 3mm a 4,5mm. [7]

Como a maior parte dos órgãos, a glândula adrenal é composta por córtex e medula. O córtex é envolvido por uma cápsula fibrosa, sendo amarelado e estriado. A medula é mais escura e mais lisa, sem aspeto estriado. [5, 8] Para além do aspeto, ambas as partes têm funções e origens embrionárias diferentes. O córtex tem origem na mesoderme e a medula na ectoderme. [4, 5] A medula da adrenal desenvolve-se como parte do sistema nervoso simpático durante o desenvolvimento fetal, originando-se a partir de células primitivas da crista neural que migram da veia central, passam pelo córtex adrenal e se estabelecem na medula. [9]

A vascularização destas glândulas é realizada através das artérias aorta, renais, lombares e veias frénicoabdominais e mesentéricas craniais e posteriormente forma-se um plexo com ramos inseridos no córtex e na medula da adrenal. [5, 8] Após a perfusão da glândula, o sangue é recolhido, através da veia adrenal (da adrenal esquerda) e conseqüente veia renal ou, no caso da adrenal direita, normalmente diretamente para a veia cava caudal. [3, 8] Todavia, existe variação individual na vascularização das adrenais, sendo que por vezes existem outro tipo de ligações entre vasos, como por exemplo, a veia adrenal drenar na veia frénicoabdominal. [5, 10]

A linfa é recolhida até aos linfonodos aórticos lombares. [3] A inervação desta glândula é mais visível a nível medular e consiste em principalmente fibras pré-ganglionares simpáticas. [5] Esta enervação é feita através do plexo suprarenal que comunica com os nervos esplénico maior e o plexo celiacomesentérico. [3] Na **figura 1** que se segue encontra-se representada a localização das glândulas adrenais comparativamente aos órgãos e vascularização circundantes.

Figura 1- Anatomia das glândulas adrenais
(Imagem retirada de Fossum *et al*, 2013)



2.2 Fisiologia do córtex adrenal

A nível microscópico, existe uma divisão entre três zonas distintas no córtex, sendo que a zona mais externa, a zona glomerulosa, produz hormonas mineralocorticoides, que auxiliam no controlo eletrolítico do animal, nomeadamente no metabolismo do sódio, potássio e cloro, e consequente pressão sanguínea. [4, 5, 11]

O mineralocorticoide mais relevante é a aldosterona, pelo que a sua função será explicada mais pormenorizadamente. Quando existe diminuição da pressão arterial e consequente diminuição da perfusão renal, é promovida a secreção de renina, uma enzima produzida no aparelho justaglomerular do rim. [4, 12] O angiotensinogénio, uma globulina produzida no fígado e que circula no sangue, estimula a produção de angiotensina I pela renina que posteriormente é hidrolisada em angiotensina II, desta vez por enzimas que circulam nos capilares dos pulmões. [4, 12] Para além dos efeitos diretos da angiotensina II ao nível de aumento de pressão sanguínea, como vasoconstrição periférica e constrição de arteríolas eferentes do rim, este péptido, ao chegar à glândula adrenal através da circulação sanguínea, estimula a produção de aldosterona. [4, 12] A aldosterona, para além de aumentar a secreção de potássio a nível renal, estimula também a reabsorção de sódio, e consequentemente, cloro, por parte do ramo ascendente da ansa de Henle, dos ductos coletores e túbulos distais. [12] Este mecanismo ocorre devido à ligação entre a aldosterona e um recetor no tecido-alvo que posteriormente leva a uma transcrição e tradução de proteínas que estimulam as bombas de sódio-potássio e os canais de sódio presentes no epitélio tubular. [12] O sódio é então reabsorvido e bombeado para o fluido intersticial e o potássio no lúmen dos túbulos renais. [12] Sendo assim, a aldosterona promove a conservação de sódio e consequentemente de água porque a água é reabsorvida juntamente com sódio de forma a manter o equilíbrio eletrolítico. [12] A semivida desta hormona é relativamente curta (apenas 20 minutos) e é posteriormente metabolizada no fígado e eliminada na urina. [11] Pensa-se que a hormona adrenocorticotrófica ou corticotrófica (ACTH), tenha pouca influência nesta zona do córtex adrenal, ao contrário das outras zonas descritas. [4]

A zona fasciculada, ou zona intermédia, produz glucocorticoides, importantes para o mecanismo de resposta ao stresse e que interferem no metabolismo da glucose. [8, 12] Na maioria dos animais de companhia, o cortisol é a hormona produzida em maior quantidade nesta zona e a corticosterona em menor quantidade, no entanto, na maioria dos exóticos, esta ordem inverte-se. [12] A adenohipófise é a maior responsável pela regulação de cortisol, através da produção de ACTH, se bem que na *pars intermedia* é também produzida uma quantidade mais reduzida de um péptido com ações corticotróficas. [12] A adenohipófise e consequente secreção de ACTH são comandadas pelo hipotálamo que segrega a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e a liberta através do sistema portal hipotalâmico-hipofisário. [12] Na zona fasciculada existem uns recetores aos quais a ACTH se irá ligar e deste modo, ativar a enzima adenilato ciclase que catalisa a hidrólise de ATP (adenosina trifosfato) em cAMP (monofosfato cíclico de adenosina).

^[12] O aumento da quantidade de cAMP estimula a síntese de cortisol. O aumento da concentração sanguínea de cortisol vai estabelecer um *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, ou seja, vai haver uma diminuição da secreção das hormonas CRH e ACTH, respetivamente. ^[4, 12] A maioria dos animais apresenta um ritmo circadiano de ACTH e cortisol, no entanto, em situações de stresse, este ritmo circadiano pode não ser facilmente observável visto que há uma maior produção de cortisol e inclusive, se expostos a um stresse crónico, levar a hipertrofia da zona fasciculada. ^[4, 12]

O cortisol é considerado uma hormona de resposta ao stresse tendo em conta que, numa situação de stresse, faz com que aumentem os níveis de glucose necessários à função cerebral e muscular. Para além de diminuir a sensibilidade dos tecidos considerados não essenciais num momento de stresse à insulina e assim, inibir a utilização de glucose por parte destes, estimula também a lipólise de tecido adiposo e a degradação proteica para que se encontrem disponíveis ácidos gordos e aminoácidos. ^[12] Os aminoácidos são utilizados no processo de gluconeogénese, no qual também são utilizadas enzimas estimuladas pelo aumento da concentração de cortisol. ^[12] Inibe também a síntese de DNA e, em consequência, a taxa de crescimento e interfere com o metabolismo do glucagon e da epinefrina, potenciando-os. ^[12]

Os glucorticoides, dependendo da sua concentração, podem ter ações anti-inflamatórias ou imunossupressoras. Estas hormonas previnem a dilatação dos capilares e consequente extravasamento de fluido e migração de leucócitos, inibem a deposição de fibrina, estabilizam as membranas lisossomiais granulócíticas de forma a inibir a produção de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos pelos tecidos afetados (visto que são promotores de inflamação), inibem a libertação de histamina pelos mastócitos, inibem a fagocitose e a formação de anticorpos. ^[4, 12] Provocam também a perda da molécula L-selectina dos neutrófilos e linfócitos tornando-os incapazes de chegar ao local da infeção. ^[12] O cortisol atua também a nível da hormona antidiurética, fazendo com que mais água seja excretada pela urina e consequentemente, aumentando o consumo de água pelo animal. ^[12] É também descrita uma fase inicial de euforia e aumento de apetite seguida de uma fase de depressão. ^[12]

A zona mais interna do córtex da adrenal, chamada de zona reticular é responsável também pela produção de glucocorticoides, mas principalmente na produção de androgénios. ^[5, 12] Os androgénios produzidos nesta zona são dihidroepiandrosterona e androstenediona, ambos com uma atividade muito inferior ao principal androgénio produzido no organismo, a testosterona (nos testículos), no entanto, estes dois androgénios podem ser convertidos também em testosterona ou estrogénio. ^[12] A produção das hormonas da zona reticular pode ser comandada pela ACTH ou com por hormona estimuladora de androgénios. ^[12]

Todas as zonas do córtex da adrenal têm características intracelulares necessárias à produção de hormonas esteroides como: gotículas lipídicas (com ésteres de colesterol), mitocôndrias e retículos endoplasmáticos lisos. ^[4] O colesterol está presente para a produção de

todas as hormonas esteroides, tornando as hormonas lipossolúveis e, por essa razão, são difundidas das células corticais para o fluido extracelular. ^[11, 12] São transportadas no sangue ligadas a proteínas de transporte, nomeadamente, transcortina ou albumina. ^[4, 12]

2.3 Fisiologia da medula adrenal

A medula, é a camada mais central da glândula adrenal e onde existem dois tipos de células medulares distinguíveis funcionalmente e morfológicamente, umas que produzem epinefrina (maiores e menos densas) e outras que produzem norepinefrina (mais pequenas e mais densas). ^[4, 8, 11] As células da medula são também chamadas de células cromafins devido à sua reação quando expostas a dicromato de potássio que resulta na formação de pigmentos e oxidação das catecolaminas. ^[4, 5] A medula representa cerca de um quarto da massa da glândula adrenal. ^[9]

Foi estabelecida uma relação entre a medula da adrenal e a frequência cardíaca pela primeira vez em 1894 por Oliver e Schafer. ^[4] Posteriormente, a hormona epinefrina, produzida na medula, foi isolada (por Abel em 1898), cristalizada (por Takamine e Aldrich em 1901) e sintetizada (por Stolz em 1904). ^[4] Foram propostas diversas teorias relativamente à função da medula da adrenal, sendo as mais relevantes a de “*fight or flight*”, mais defendida por Cannon em 1932, em que a medula da adrenal é ativada em situações de stresse, e a teoria do tónus, em que as células da medula estão constantemente preparadas para a produção de hormonas, sendo que se chegou a um consenso que ambas estão corretas, ou seja, a adrenal tem uma produção constante de catecolaminas, exacerbada numa situação stressante. ^[4]

As catecolaminas são compostas por um grupo catecol (dihidroxibenzeno) associada a uma cadeia lateral de amina, derivadas do aminoácido tirosina (obtido através da alimentação ou da metabolização da fenilalanina no fígado). ^[9]

A medula é essencialmente um gânglio pós sináptico do sistema nervoso simpático visto que, em resposta ao stresse, segrega neurotransmissores, sendo que nos cães é segregada principalmente epinefrina, para a corrente sanguínea. ^[4, 9, 11, 12] Para a produção de norepinefrina, é necessária a hidroxilação e descarboxilação da tirosina que acontece quer nos neurónios, quer nas células da medula da adrenal. ^[4, 9, 11, 12] Os produtos finais do metabolismo da tirosina são então 3,4-dihidrofenilalanina ou DOPA, norepinefrina e epinefrina. ^[4, 9] A 3,4-dihidrofenilalanina é posteriormente convertida em dopamina (que pode permanecer como dopamina ou ser posteriormente convertida em norepinefrina e epinefrina). ^[4, 9] A produção de epinefrina requer a metilação de norepinefrina na medula. ^[4, 9, 11, 12] Sendo assim, existem neurónios em que o seu produto final é dopamina, outros norepinefrina e podem ou permanecer neste estado ou completar o ciclo até à formação de epinefrina. ^[9] Os glucocorticóides estimulam a enzima que catalisa a conversão de norepinefrina a epinefrina, a feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), e esta encontra-se em grandes quantidades na medula da adrenal e em menor quantidade no cérebro. ^[4, 9, 11] Sendo assim, as células sintetizadoras de epinefrina necessitam

de uma maior concentração de glucocorticoides fornecida pelo sistema porta entre o córtex adrenal e a medula adrenal. [9] Os glucocorticoides são, não só essenciais na produção de hormonas na medula da adrenal, como também no desenvolvimento embrionário da mesma, daí existir um sistema porta entre a medula e o córtex adrenal que permite que esteja disponível uma concentração de glucocorticoides na medula. [9, 11] A quantidade de catecolaminas armazenadas depende muito de espécie para espécie, mas refere-se que em cães as percentagens de epinefrina e norepinefrina são respetivamente 70% e 30% e nos gatos 60% e 40%. [9]

A estimulação da medula da adrenal acontece por situações de stresse, sendo a mais comum, hipoglicémia, mas podendo também ser desencadeada por exercício, perigo, hipovolémia, hipotensão, entre outras. [4, 9]

Numa situação de stresse, são ativadas fibras simpáticas pré ganglionares da medula da adrenal e, conseqüentemente é segregada acetilcolina que reage com os recetores nicotínicos presentes nas células pós ganglionares simpáticas da medula da adrenal (permitindo a entrada de Ca^{2+}), levando a uma excitose de catecolaminas (epinefrina ou norepinefrina), ATP e proteínas presentes em grânulos da medula. [4, 9, 11, 12] Para além disso, a acetilcolina inicia também a síntese de mais catecolaminas por parte da medula. [4] Existem nove grupos de recetores adrenérgicos no organismo, inervados por fibras simpáticas pós ganglionares, a que estes neurotransmissores se podem ligar: α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , β_1 , β_2 e β_3 , sendo agrupados normalmente em apenas α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 . [4, 9, 11, 12] A função dos recetores α , mais estimulados pela norepinefrina, para além de contrair o músculo liso das arteríolas, exercendo uma vasoconstrição periférica e aumentando a pressão sanguínea, é também restringir o fluxo de sangue em órgãos não essenciais e inibir a produção de insulina. [4, 9, 11, 12] A função principal dos recetores β , mais estimulados pela epinefrina, é que flua mais sangue ao músculo esquelético, fígado e coração, contrariando os efeitos da norepinefrina nestes órgãos. [4, 9, 11, 12] Assim, existe uma dilatação dos vasos do músculo esquelético e de arteríolas do fígado (de forma a auxiliar a glicogénese e gluconeogénese e aumentar o nível de glucose disponível no sangue), aumento da frequência cardíaca e força de contração do coração, lipólise do tecido adiposo (para que existam ácidos gordos disponíveis) e aumento do lactato sanguíneo (essencial para a gluconeogénese). [4, 11, 12] Há também um relaxamento do músculo liso dos brônquios, por parte da epinefrina nos recetores β , essencial à resposta de *fight or flight*. [4, 9] Tanto na bexiga, pénis como no olho existem ambos os recetores, mas em diferentes localizações sendo o resultado a retenção de urina (devido à contração do colo da bexiga), ereção (devido à vasodilatação por parte dos recetores β) e relaxamento do cristalino com dilatação da pupila. [4] Além disso, estas hormonas causam um aumento de taxa metabólica, inicialmente devido à vasoconstrição e posteriormente pela oxidação do lactato pelo fígado. [11]

A semivida das catecolaminas, é extremamente curta, durando aproximadamente dois a três minutos na circulação sanguínea e são depois metiladas e posteriormente oxidadas em ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (ou ácido vanilmandélico) no fígado, rim e ocasionalmente no trato gastrointestinal. [2, 9, 11] Podem ser excretadas na forma de ácido vanilmandélico (cerca de

35%), ou sob a forma livre ou conjugada de metanefrina e normetanefrina (produto da metabolização da epinefrina e norepinefrina, respetivamente, por parte da enzima catecol-O-metiltransferase, ou COMT, na medula da adrenal) (cerca de 50%), ou ainda sobre a forma de epinefrina ou norepinefrina (cerca de 15%). [9, 11]

3. Feocromocitoma

3.1 História

O primeiro caso descrito de feocromocitoma em medicina humana foi um caso em 1884, na Alemanha de uma mulher com sintomatologia cardíaca. À autópsia, os patologistas descreveram as lesões como sendo sarcoma e angiossarcoma por encontrarem alterações bilaterais das adrenais. [9] Dois anos mais tarde, Felix Frankel publicou o caso discordando das opiniões dos patologistas e sugeriu que os tumores teriam a mesma origem e que seriam a causa das doenças cardíacas associadas. [9] Cento e vinte anos mais tarde, em 2004, um grupo do mesmo hospital voltou a pegar no caso e, através de genética molecular, Neumann e os seus colegas, provaram que o feocromocitoma dessa paciente de 1884 e de variados membros da sua família tiveram origem numa mutação genética, mais bem explicado ao longo do tópico seguinte. [9, 13]

O termo “feocromocitoma” foi proposto em 1912 por Ludwig Pick, proveniente do grego: *phaios* (escuro), *chroma* (cor) e *cytoma* (tumor), devido à pigmentação escura das catecolaminas quando expostas a sais de crómio. [9] Em 1926 foi removido pela primeira vez com sucesso um tumor por César Roux e Charles Mayo e, em 1939 e 1949, foram respetivamente isoladas epinefrina e norepinefrina do tecido tumoral. [9] Em 1950 foi descoberto que os pacientes com feocromocitoma apresentam níveis elevados de catecolaminas na urina. [9]

Na maior parte dos casos, assume-se que os feocromocitomas humanos são benignos e em medicina veterinária malignos, apesar de nestes últimos, a distinção entre malignidade e benignidade não ter chegado a um consenso devido à característica de invasão vascular. [9, 14]

Em medicina veterinária, só em 1955 foram descritos os primeiros feocromocitomas em cães e em 1993 em gato, sendo que, até à última década, a maior parte dos feocromocitomas foram achados *post-mortem* devido à falta de sensibilização para este tumor, à inespecificidade e variabilidade de sinais clínicos e falta de acessibilidade a testes de diagnóstico. [9, 15] Cada vez mais, recorrendo a ecografias abdominais de rotina e posterior exploração com testes bioquímicos, são observados e explorados incidentalomas (massas adrenais encontradas quando é realizada ecografia por outro motivo) que, por vezes revelam ser feocromocitomas. [9,

15, 16]

3.2 Características do feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor das células da medula da glândula adrenal, produtor de catecolaminas. [1, 9] É relativamente raro em cães (representa cerca de 0,01% a 0,1% de todos os tumores caninos) [9, 17] e muito raro em gatos (tumores adrenais, no geral, representam cerca de 0,2% de todos os tumores presentes em felinos) [18, 19], encontrando-se normalmente sob a forma de um tumor solitário, entre zero vírgula cinco centímetros a 15 centímetros de diâmetro. [1, 9, 14, 15]

Este tipo de tumor tem uma taxa de crescimento, evolução e invasão muito variável, no entanto, está descrito que quando o diâmetro é menor que dois vírgula cinco centímetros existe uma maior taxa de infiltração. [1, 9] Segundo o estudo de Kyles *et al* (2003), a percentagem de invasão vascular é muito superior em feocromocitomas comparativamente a outro tipo de tumores adrenocorticais. [20] As taxas de invasão e metastização variam imenso consoante os estudos mas, segundo a bibliografia consultada, a invasão de estruturas adjacentes ocorre entre 39% a 71%, normalmente mais ou menos em 50% dos pacientes, a metastização regional é cerca de 12% e a metastização à distância acontece em cerca de 24% dos casos [8, 14, 15, 21, 22, 23, 24].

Pensa-se que o mecanismo pela qual se estabelece a invasão vascular tem origem na migração de células tumorais pela veia frenicoabdominal, segue pela veia renal e posteriormente pela veia cava caudal, apesar de haver relatos de invasão direta também. [10] No entanto, em certos cães, as veias adrenais não desembocam diretamente na veia frenicoabdominal, mas sim na veia cava caudal ou na veia renal, pelo que nestes cães não há envolvimento da veia frenicoabdominal. [10]

É quase sempre considerado um tumor maligno, ao contrário dos humanos e, apesar de os critérios de malignidade ainda não estarem bem definidos, os locais mais prováveis de encontrar metástases são o fígado, pulmão, linfonodos, osso, coração, baço e sistema nervoso central, indicando que a disseminação se realiza por via hematológica e linfática. [1, 2, 8, 9, 15, 25] Recentemente, foram relatados novos locais de possíveis metástases como a próstata e os linfonodos pulmonares [17], mas também estão descritos outros locais menos comuns como o diafragma [26] e o pâncreas. [27]. As metástases ósseas são frequentes em cães, tendo sido mais vezes reportadas nas apófises vertebrais, corpos vertebrais, costelas, fémur, tibia e escápula. [27, 28] A malignidade deste tumor pode estar sobrestimada tendo em conta que os feocromocitomas pequenos e benignos podem não ser detetados. [9]

Relativamente ao seu aspeto macroscópico, são geralmente massas de cor bronze, multilobadas, firmes ou friáveis e podem estar completamente ou só parcialmente encapsuladas. [29]

Apesar de não tão comuns, já foram descritos feocromocitomas que envolvem ambas as glândulas adrenais (aproximadamente 10%) [30], feocromocitomas de uma adrenal e com um tumor adrenocortical na adrenal contralateral (inclusive em gatos), feocromocitoma com

hiperadrenocorticismo concomitante ou feocromocitomas com outro tipo de tumor (endócrino ou não) associado. [1, 9, 31, 32, 33] Em cães, já foram descritos alguns casos de feocromocitoma concomitante com hiperadrenocorticismo adrenodependente, provavelmente devido à proximidade e partilha de vascularização entre a medula e o córtex adrenal, visto que o aumento da concentração de glucocorticoides contribui para a produção de catecolaminas. No entanto, em gatos, foi apenas descrito um caso, provavelmente pela escassez de estudos. [9, 23, 33, 34] É raro existir atrofia da glândula contralateral neste tipo de tumor, ao contrário das neoplasias adrenocorticais. [23, 35]

Existe também a associação a paragangliomas, que são tumores neuroendócrinos dos paragânglios com a mesma origem que o feocromocitoma (na crista neural), sendo até denominados de feocromocitomas extra-adrenais. [15, 36] Em medicina humana categorizam-se os paragangliomas em bioquimicamente ativos (paragânglios simpáticos do tórax, abdómen e região pélvica) e bioquimicamente silenciosos (paragânglios parassimpáticos da cabeça e pescoço), no entanto em medicina veterinária ainda não existem relatos de paragangliomas ativos. [14] Os sinais clínicos, frequência de metastização e a histopatologia dos paragangliomas em humanos são semelhantes aos descritos em cães. [14] Em humanos, a localização mais comum do paraganglioma é o órgão de Zuckerkandl podendo também afetar o coração, a carótida e tecidos adjacentes à aorta e bexiga. [15, 36] Em cães, a localização mais comum é na base do coração e existem relatos de localizações no mediastino posterior e retroperitoneal extra-adrenal. [14] Consoante a localização do próprio paraganglioma e eventuais metástases, os sinais clínicos variam entre disfagia, dispneia, paralisia facial, síndrome de Horner e disfonia. [14] Apenas oito cães foram relatados com as duas condições em simultâneo, no entanto, como não foram realizadas análises genéticas, não é possível estabelecer conclusões fidedignas relativamente a mutações genéticas que levassem a estas alterações em simultâneo. [14, 37] Segundo um estudo mais recente, pensa-se que o padrão de aparecimento de paraganglioma associado a feocromocitoma seja semelhante aos humanos [38, 39] e que deriva de alterações genéticas dos genes que codificam as subunidades da succinato dehidrogenase, principalmente a B e D, sendo necessários mais estudos para comprovar esta teoria. [14, 37, 40] Para além disso, foi realizado um estudo que não só tenta confirmar esta teoria, como também tenta encontrar uma relação entre raças braquicéfalas e a sua exposição a hipoxia e o aparecimento de paragangliomas, mas, novamente, são necessários mais estudos para se obter confirmação. [40]

Consideram-se pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM), quando estão associados vários tumores endócrinos sendo que o termo mais correto em medicina veterinária será neoplasia endócrina concomitante (NEC) para que se estabeleça uma terminologia diferente da medicina humana, visto apresentarem lesões distintas. [9, 31, 41] Em medicina humana este termo está subdividido em quatro categorias consoante os órgãos afetados e foi provado que a NEM tipo I (associado a paratiroide, pâncreas e hipófise) está associada a uma componente genética, ainda não documentada em animais. [9, 31, 41] A NEM tipo II nos humanos apresenta-se

sob a forma de carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primário. [31] Em cães, foram mais comumente detetados animais com feocromocitoma e simultaneamente tumores adrenocorticais ou corticotróficos [42], tumores e hiperplasias da paratireoide, tumores da tireoide, insulinomas, linfoma e hemangiossarcoma. [14, 31, 33, 34, 41] Existe apenas um relato de um gato com feocromocitoma e adenoma adrenocortical contralateral, no entanto não foram relatados muitos casos de neoplasias endócrinas concomitantes pelo que é ainda considerada uma condição rara. [14, 31, 33, 34, 41] Curiosamente, os tumores concomitantes mais observados em pacientes com feocromocitoma foram sarcomas, quemodectomas, tumores hepatobiliares, tumores mamários e osteossarcomas. [36]

Em medicina humana foram também já categorizados em feocromocitomas adrenérgicos (em que a enzima PNMT converte norepinefrina em epinefrina e são produzidas estas duas catecolaminas) e não adrenérgicos (em que a enzima PNMT não é funcional e o tumor é produtor de apenas norepinefrina), ou ainda feocromocitomas de fenótipo dopaminérgico (em que apenas é produzida dopamina). [9] Em medicina veterinária ainda não existe esta categorização apesar de se pensar que a catecolamina predominante na maioria dos feocromocitomas é a norepinefrina, semelhante ao caso dos humanos. [9]

Através de métodos de imunohistoquímica, foi também relatado que para além das catecolaminas, são por vezes produzidos diferentes péptidos (somatostatina, substância P, péptido vasoativo intestinal, encefalinas, hormona adrenocorticotrófica, proteína calcitonina genética, péptido natriurético atrial, hormona libertadora da hormona de crescimento, péptido histamina metionina, entre outros) que podem levar a uma variação dos sinais clínicos apresentados pelo paciente, no entanto, apenas ainda relatado em medicina humana. [9, 43]

São considerados APUDomas, visto serem constituídos por células que conseguem captar e descarboxilar os precursores das aminas (em inglês *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), tendo em conta que são sintetizadoras e secretoras de aminas biologicamente ativas. [21, 31, 36]

4. Sinais clínicos

Os sinais clínicos decorrentes do feocromocitoma podem ser derivados do efeito massa do próprio tumor ou das suas metástases, do excesso de secreção de catecolaminas ou como resultado de hemorragia tumoral na cavidade peritoneal. [1, 2, 8, 9, 35] Os sinais clínicos mais comumente encontrados, apesar da sua presença ser extremamente variável e quando existem são normalmente episódicos, estão relacionados com o sistema respiratório e cardíaco, como por exemplo fraqueza intermitente, episódios de síncope, respiração ofegante e taquipneia, taquicardia e arritmias (normalmente taquicardias supraventriculares mas também podem ser observados complexos ventriculares prematuros ou taquicardias ventriculares), pulso fraco, mucosas pálidas e hemorragias ou cegueira derivadas de hipertensão. [1, 2, 8, 9] Os episódios de

colapso podem estar associados a um aumento de pressão arterial que gera um bloqueio atrioventricular de segundo grau e conseqüentemente uma síncope vasovagal. [31] Os sinais clínicos associados ao sistema cardíaco derivam da isquemia, fibrose ou hipertrofia do tecido muscular cardíaco causados pela exposição prolongada às catecolaminas. [14, 44]

Podem existir sinais ainda mais inespecíficos como episódios de ansiedade, poliúria e polidipsia, letargia, anorexia, vômito, diarreia, perda de peso, distensão e/ou dor abdominal com ou sem evidência de uma massa, edema dos membros posteriores ou tremores. [1, 2, 9] A distensão abdominal pode ser devido a ascite e o edema dos membros posteriores é derivado de uma obstrução dos vasos linfáticos abdominais pela massa ou pelo próprio tumor. [2, 23]

Apesar de ainda não existirem muitos relatos de casos de feocromocitoma felino, referem sinais clínicos semelhantes aos descritos em cães, nomeadamente perda de peso, poliúria e polidipsia, fraqueza e letargia. [18, 19, 33, 45, 46]

Não se sabe ao certo o mecanismo que leva à expressão de alguns sinais clínicos ou se é uma associação entre vários fatores e, por isso, um mecanismo multifatorial. Pensa-se, por exemplo no caso de poliúria e polidipsia, que durante a libertação de catecolaminas, que só por si pode gerar poliúria e polidipsia, existe também libertação de péptidos que podem culminar também nestes sinais e, para além disso, pode concomitantemente desenvolver-se diabetes *insipidus* nefrogénica que resulta também em poliúria e polidipsia. [9] As convulsões podem derivar de espasmos vasculares associados à libertação de catecolaminas, hemorragia cerebral derivada da hipertensão ou ainda metástase cerebral, ou até ser uma junção de diversos fatores. [9]

O tempo entre episódios de libertação de catecolaminas é extremamente variável, desde alguns minutos, horas, dias, semanas ou meses, em que a severidade e a semelhança entre episódios podem também ser extremamente variáveis. [9] A gravidade e a frequência destes episódios não estão diretamente relacionadas com a malignidade ou o estágio do tumor, no entanto, os sinais clínicos como distensão abdominal, perda de peso e sinais neurológicos podem estar associados a estádios mais avançados. [21, 27]

A invasão deste tumor é mais frequente na veia cava caudal, gerando diminuição do retorno venoso, podendo resultar em ascite, edema dos membros posteriores, distensão das veias caudais epigástricas, hemorragia ou, se existir desenvolvimento de circulação colateral, não apresentar sinais clínicos. [9, 22, 26]. Quando existe uma grande extensão do tumor pela veia cava ao ponto de causar obstrução do retorno venoso hepático, pode denominar-se de síndrome de Budd-Chiari, em que essa obstrução gera hipertensão portal e efusão peritoneal. [47] A ascite desenvolve-se porque a obstrução da veia cava caudal leva a um desequilíbrio da lei de Starling devido à hipertensão portal e o fluido é conduzido para o espaço intersticial. Quando se excede a capacidade linfática da região, desenvolve-se ascite. [47] Ainda assim, o feocromocitoma não é das causas mais comuns de síndrome de Budd-Chiari visto que, apesar da invasão da veia cava ser frequente, a sua extensão não atinge normalmente o retorno venoso hepático. [47]

Quando existe oclusão devido a tromboembolismo aórtico, os sinais clínicos relatados são dor e fraqueza dos membros posteriores ou até paraparesia, ausência do pulso femoral e presença de extremidades frias. [2, 9]

Caso exista invasão do tumor no canal vertebral, os sinais clínicos podem variar entre dor à palpação da coluna, ataxia, défices propioceptivos, paresia ou plegia. [9, 26] A presença de uma massa que cause estes sinais clínicos pode ser uma extensão do próprio tumor da adrenal que eventualmente invade o canal vertebral ou uma metástase. [26]

No caso de rotura espontânea do tumor, que ocorre principalmente em tumores de maior dimensão, são observados sinais de choque hipovolémico como letargia, mucosas pálidas, fraqueza ou colapso, taquicardia e taquipneia, dor abdominal e aumento do tempo de repleção capilar, sendo essencial o tratamento urgente destes casos. [2, 9, 48] Perante uma hemorragia retroperitoneal, os diagnósticos diferenciais mais comuns são trauma ou toxicidade por rodenticidas, pelo que uma massa na glândula adrenal e mais especificamente, um feocromocitoma pode não ser a primeira opção de diagnóstico do médico veterinário. Está relatado, no entanto, que num caso de feocromocitoma que levou a hemorragia retroperitoneal, o paciente apresentava-se com hipertensão, sinal clínico não comum aos outros diagnósticos diferenciais. [49]

Consoante a localização das metástases, podem existir outro tipo de sinais clínicos, mais relacionados com o órgão metastizado, sendo os mais comuns, convulsões, quando existem metástases cerebrais, e paresia ou outras afeções relativas a mobilidade como claudicação, edema e dor nos membros, aquando de metástases no canal vertebral. [2, 9, 14, 23]

De facto, por serem sinais muito vagos e muitas vezes espaçados no tempo, o tutor pode apenas aperceber-se em casos mais graves como em casos de acidente vascular cerebral isquémico, normalmente não hemorrágico, devido à descarga repentina de uma grande quantidade de catecolaminas ou no caso de rotura do tumor. [2, 9, 32]

Em medicina humana e num caso de um cão, está relatada a crise multissistémica associada a feocromocitoma em que existe uma libertação aguda de uma grande quantidade de catecolaminas que geram uma instabilidade hemodinâmica e conseqüentemente, uma falência ou disfunção de órgãos/sistemas como, por exemplo, cardíaco, respiratório, neurológico, renal, hepático, gastrointestinal, metabólico, musculoesquelético ou vascular. [50] Normalmente, em humanos, caracteriza-se por hipertensão ou hipotensão associada a febres altas, encefalopatia e falência de vários órgãos, podendo ainda categorizar-se em A, uma crise limitada, ou B, quando o paciente apresenta choque e disfunção orgânica. [50] No único caso descrito desta crise multissistémica associada a feocromocitoma em cão, o paciente apresentava falência respiratória, neurológica, hepática, metabólica e choque, o que gerou diversas paragens cardiorrespiratórias. Pensa-se que a elevada concentração de epinefrina circulante associada a reflexos respiratórios, contribuiu para a autoressuscitação deste paciente mais do que uma vez, no entanto, optou-se pela eutanásia. [50]

Devido à curta semivida das catecolaminas e à sua libertação na maioria dos casos

pulsátil, é improvável que exista uma libertação de catecolaminas no momento do exame físico e, conseqüentemente que se encontrem sinais clínicos, sendo que quando existem, estes sinais são extremamente inespecíficos, pelo que este tumor só costuma ser considerado um diagnóstico diferencial aquando da descoberta de uma massa na glândula adrenal, ou por vezes até um achado perante um animal assintomático. [1, 2, 9, 15] À semelhança da medicina humana, parece existir uma correlação entre a presença de sinais clínicos e o tamanho do tumor, sendo que são observados feocromocitomas de maior dimensão na presença de sinais clínicos mais severos. [9]

O principal diagnóstico diferencial de feocromocitoma é hiperadrenocorticismo visto apresentarem o mesmo tipo de sinais clínicos relativamente vagos referidos anteriormente, sendo assim é essencial a realização de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente testes bioquímicos como a medição de metanefrinas na urina, descrita seguidamente. Os principais diagnósticos diferenciais diferem com base nos sinais clínicos descritos, ou seja, num paciente que apresente hipertensão é importante descartar doença renal crónica e hiperadrenocorticismo enquanto que num paciente com episódio de colapso é mais importante investigar hipoglicémia e doenças cardíacas e respiratórias. [32]

5. Abordagem diagnóstica

A idade média de diagnóstico de feocromocitoma é aos 11 anos em cães e 14,5 anos em gatos, ou seja, é mais prevalente em cães e gatos idosos, no entanto, não existe predisposição sexual nem racial. [1, 2, 9, 23, 32] Apesar de algumas raças serem referidas como predispostas, como por exemplo Leão da Rodésia, Labrador Retriever, Boxer, Golden Retriever e Terriers, pensa-se que esta predisposição não seja real, representando apenas a popularidade das raças. [2, 9] Também não foi detetada diferença entre animais intactos e esterilizados. [9]

5.1 Hemograma, análises bioquímicas e urinálise

Não existem alterações a nível de hemograma, análises bioquímicas ou urinálises rotineiras que possam dar indicação da presença de um feocromocitoma, porém, podem ser indicativas de doenças que surgem em consequência do tumor. [1, 2, 9, 35] A presença e gravidade das alterações de análises bioquímicas e hemograma não estão diretamente relacionadas com o estágio do tumor, sendo mais provável até sinalizar doenças concomitantes. [21]

É de notar que as alterações referidas de seguida podem não estar presentes em todos os pacientes com feocromocitoma, no entanto, as alterações de hemograma mais comuns na bibliografia consultada foram: anemia ligeira ou moderada (normalmente não regenerativa), leucocitose ou leucograma de stresse (neutrofilia, linfopenia e eosinopenia), trombocitopenia e em alguns casos trombocitose, no entanto também já foram descritos casos de policitemia [9, 32] A anemia pode estar relacionada com hemorragia ou doença crónica. [9, 26, 31, 32] No entanto,

também podem apresentar policitemia devido à produção de substâncias semelhantes à eritropoietina pelo tumor, à hemoconcentração ou à liberação de eritropoietina derivada da isquemia produzida pelas catecolaminas. [9, 26, 31, 32] A leucocitose pode estar associada à distribuição dos neutrófilos, a inflamação ou necrose do tumor ou a doenças concomitantes. [26, 31]

A nível bioquímico, as alterações mais observadas, por ordem decrescente de incidência, foram: fosfatase alcalina (ALP) aumentada, alanina aminotransferase (ALT) aumentada, aspartato aminotransferase (AST) aumentada, creatinina (CRE) e ureia (BUN) aumentadas, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiperfosfatemia, hipocalemia e hiponatremia. [9, 23, 32] O aumento das enzimas hepáticas (ALP, ALT e AST) pode ser explicado pela hipertensão decorrente do aumento de concentração de catecolaminas, sendo que em humanos está provado que os feocromocitomas podem libertar também citocinas inflamatórias e consequente aumento das enzimas hepáticas, no entanto, em animais de companhia, este aumento não é ainda considerado multifatorial. [9] Para além disso, também pode existir aumento das enzimas hepáticas em caso de hiperadrenocorticismo ou diabetes *mellitus* para além da hepatopatia secundária decorrente da hipertensão sistémica. [23] A azotemia, ou seja, creatinina e ureia aumentadas, pode ser explicada pela vasoconstrição a nível renal derivada da hipertensão e consequente isquemia. [9, 30] A hipercolesterolemia deve-se à lipólise induzida pelas catecolaminas, uma alteração principalmente encontrada em tumores em estado avançado. [9, 21] Um dos valores que pode estar aumentado é a glucose, tendo em conta a resistência à insulina e a gliconeogénese causadas pela secreção de catecolaminas, mas este valor pode ser indicativo de várias doenças ou até pode encontrar-se aumentado numa situação não patológica. [2, 9]

A nível de análise urinária, apesar de estar descrito que as catecolaminas interferem no mecanismo de ação da hormona antidiurética, nomeadamente, suprimindo a sua libertação, a densidade urinária está na maioria dos casos isostenúrica, ao contrário de baixa como seria esperado e encontrado numa percentagem pequena de casos. [2, 9] Pode também existir proteinúria (em aproximadamente 30% dos pacientes) e hematúria, resultado do lesão renal provocado pela hipertensão. [2, 9, 26, 32]

Muitas destas alterações podem ser devidas a doenças concomitantes ou doenças resultantes do feocromocitoma como, por exemplo, dano renal, sendo que podem ser observados em animais diferentes, condições aparentemente contrárias. Por exemplo, pode existir hipocalemia em animais que tenham vômitos ou diarreia, mas também pode existir hipercalemia em pacientes com dano renal devido à diminuição de excreção de potássio por parte do rim. [9, 18]

5.2 Medição da pressão arterial

Apesar da hipertensão devido ao aumento de produção de catecolaminas e consequente estimulação dos recetores α e β ser um dos sinais mais descritos, a ausência deste sinal não deve descartar o diagnóstico de feocromocitoma. [1, 2, 9] Está relatado que aproximadamente 50% dos casos de feocromocitoma canino apresentam hipertensão sistémica constante, todavia, a amostra de casos de feocromocitomas em que foi avaliada a pressão arterial é escassa. [1, 2, 9, 51]

Os diferentes tipos de pressão arterial, sendo considerada hipertensão pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* acima de 140mmHg sistólica (paciente préhipertenso) ou 160mmHg sistólica (paciente hipertenso) e 95mmHg diastólica, associados ao feocromocitoma ainda só foram confirmados em medicina humana. [2, 9, 51, 52] No entanto, já se tiraram conclusões semelhantes, ainda que em menor escala, em medicina veterinária e sabe-se que quanto mais alta a pressão arterial presente, maior a probabilidade de ser um caso de feocromocitoma. [2, 9, 51, 52]

Existem quatro grupos em que podemos classificar a pressão arterial associada a feocromocitomas em humanos e extrapolou-se o mesmo para animais de companhia: hipertensão persistente, normotensão com picos de hipertensão, normotensão ou ligeira hipertensão com picos de hipertensão extrema. [2, 9] Contudo, a medição de pressão arterial, principalmente em animais de companhia, é um procedimento que exige uma grande capacidade de lidar com o animal e o equipamento para que surjam resultados fiáveis, pelo que, o método que deveria ser mais utilizado para combater estes fatores que podem levar a erros de medição seria a medição através de um cateter arterial periférico. [9] Para além disso, a pressão arterial é uma mensuração que altera consoante diversos fatores relacionados com o animal e o ambiente em que se encontra, pelo que poderá resultar numa falsa hipertensão. Para tentar minimizar esta probabilidade, a medição da pressão arterial deverá ser realizada no início da consulta, num ambiente o mais calmo possível, sem manipulação prévia, sendo que as primeiras medições devem ser descartadas e devem ser realizadas no mínimo dez medições. [9] Idealmente, deveria realizar-se rotineiramente a medição da pressão arterial dos diferentes pacientes visto ser uma condição dependente da raça, mas ainda sem valores definidos para cada uma, ainda que se saiba por exemplo que os galgos têm uma pressão arterial superior a outras raças. [52]

A hipertensão pode ser classificada também em primária ou idiopática, ou seja, sem origem ou de origem desconhecida (muito rara em cães), ou secundária, com origem renal ou endócrina. Está inserido nesta última categoria o feocromocitoma assim como o hiperaldosteronismo (doença mais relevante em felinos), hiperadrenocorticismo, hipertiroidismo e diabetes *mellitus*. [9]

É também de notar que, num feocromocitoma em que apenas é produzida epinefrina e com produção de péptidos como a adrenomedulina, podem ocorrer situações de hipotensão e, em consequência, choque. [9]

É por esta razão aconselhada a medição de pressão arterial em pacientes com suspeita de

feocromocitoma ainda que uma pressão arterial normal não exclua o diagnóstico. [2, 32] Muitas vezes é apenas uma suspeita de sinal clínico confirmado no exame *post-mortem*, visto poder causar colapso e morte instantânea no caso de uma libertação súbita e exagerada de catecolaminas. [1, 9]

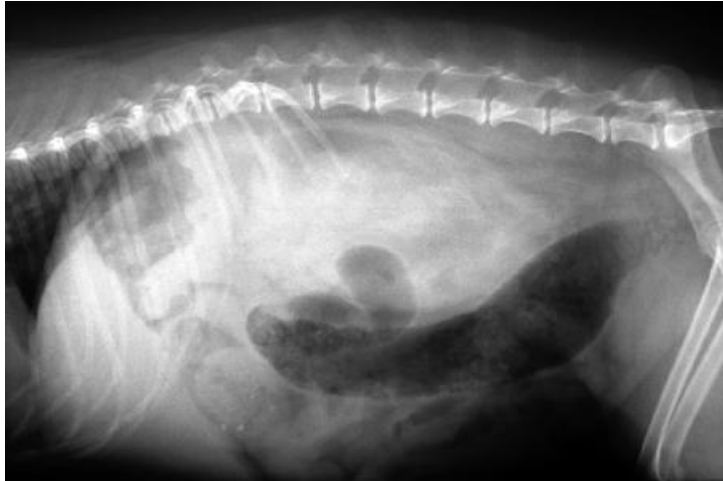
5.3 Imagiologia

5.4.1 Radiologia

A radiologia, apesar de não ser específica o suficiente para identificar um feocromocitoma, pode ser interessante a nível de alterações secundárias deste tumor. A radiografia torácica é interessante pois permite identificar cardiomegalia generalizada ou hipertrofia ventricular, congestão ou edema pulmonar, tudo derivado da hipertensão causada pelo tumor, ou lesões compatíveis com metástases. [2, 9, 15, 32] Já a radiografia abdominal pode ser útil no caso de ascite ou rotura do tumor, hepatomegalia, metástases e, se de tamanho suficiente, detetar uma massa adrenal. [2, 9, 15, 32]

A **figura 2** apresentada de seguida, representa um raio-X de um animal diagnosticado com feocromocitoma com invasão da veia cava caudal que após 14 meses de tratamento médico, se apresentou com sinais de choque e dor abdominal intensa, onde no raio-X se observa uma radiopacidade difusa dos tecidos moles, refletindo hemorragia retroperitoneal devido a rotura do tumor. [9] Ainda assim, se se tratar de um feocromocitoma de grandes dimensões, pode ser observada numa radiografia abdominal uma massa com radiopacidade de tecidos moles perto do rim ou um desvio normalmente ventral dos órgãos abdominais. [9] No entanto, todas as alterações aqui referidas relativamente à radiografia, podem ser melhor observadas e detetadas com a realização de ecografias ou tomografia computadorizada (TC), principalmente em cães de maior porte, visto não existir sobreposição de estruturas e por estes equipamentos apresentarem uma maior resolução. [10, 53] Todavia, a utilização de anestesia na TC pode levar a atelectasia e consequentemente diminuir a conspicuidade nodular no caso de metástases pulmonares. [53] O raio-X tem a vantagem de ser mais económico e mais acessível, pelo que continua a ser muito utilizado. [53]

Figura 2- Raio-X com radiopacidade de tecidos moles difusa compatível com hemorragia retroperitoneal devido a rotura de feocromocitoma (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)



5.4.2 Ecografia

Na ecografia podem ser observados nódulos ou massas, principalmente hipoeoicos (podendo também ser hiperecoicos) relativamente ao rim e com ecogenicidade heterogênea. [2, 9] Se a massa for de uma dimensão considerável, normalmente possui um aspeto multilobular com um foco anecoico de necrose ou hemorragia no centro. [2, 6, 9, 14] No entanto, e de acordo com a descrição prévia, percebe-se que não existe uma imagem considerada patognomónica de feocromocitoma. [2, 6, 9, 14]

A nível imagiológico, as principais características de feocromocitoma que normalmente diferem de outros tumores adrenais são a ausência de mineralização, a ausência de atrofia da glândula contralateral, a ausência de rotura, a presença de trombos extensos, no entanto, é de notar que podem existir feocromocitomas sem estas características. [8, 9, 23, 54]

Pode ser também apenas observável um aumento da glândula adrenal sem se identificar necessariamente uma massa, sendo importante nesses casos ter em mente os valores de referência do tamanho da glândula adrenal consoante a espécie. É de notar que, como referido previamente na anatomia das glândulas adrenais, o formato das duas glândulas não é idêntico, tendo a esquerda uma forma semelhante a uma ampulheta e a direita a uma vírgula, sendo importante ter este facto presente para notar alterações estruturais das mesmas. [3, 9] O feocromocitoma, como referido anteriormente, pode assumir desde milímetros até 15 centímetros de tamanho pelo que pode não ser possível a sua visualização. [1, 9] Também não existe correlação entre o tamanho de tumor, a sua capacidade de invasão e sinais clínicos com

um padrão de ecogenicidade e arquitetura específica de um feocromocitoma à ultrassonografia. [6, 43]

Pode ser utilizado ou não contraste tendo em conta que permite uma melhor visualização de estruturas, e uma distinção entre tumor adrenocortical e tumor adrenomedular mas implica um maior custo e maior invasão. [55, 56] Comparativamente à radiologia, a ecografia tem maior resolução, permitindo não só uma melhor imagem da glândula adrenal, principalmente de massas de menor dimensão, como também uma melhor avaliação da presença de metástases noutros órgãos, identificação de efusão retroperitoneal e visualização de estruturas adjacentes com possível invasão. [9, 15, 43]

O estudo realizado por Kyles *et al.* (2003), refere que a sensibilidade da ultrassonografia para a deteção de invasão da veia cava caudal é cerca de 80% e a especificidade cerca de 90%. [20] No entanto, existem estudos em que estas percentagens são menores, como no estudo realizado por Barthez *et al.* (1997), possivelmente porque existiu uma evolução tecnológica ao longo dos anos, permitindo uma melhor clareza de imagem do que em estudos mais antigos. [20, 23]

Infelizmente, apenas com ecografia não é possível diferenciar o feocromocitoma de outros tumores, inclusive adrenocorticais, e de hiperplasia da adrenal, apesar de estar descrito que o feocromocitoma tem maior probabilidade de invasão de vasos do que outros tipos de tumores adrenais. [2, 9]

Apenas com ecografia e com o auxílio de *Doppler* pode também não ser possível distinguir entre compressão da veia cava caudal devido à invasão pelo feocromocitoma e um coágulo sanguíneo pelo que, em caso de dúvida, é necessário recorrer a outros exames complementares de diagnóstico. [6, 9] Apesar da questão da invasão relativamente ao tamanho do tumor ainda não ter sido bem documentada, normalmente na presença de tumores de menores dimensões, é menos frequente existir invasão vascular. [2, 9]

Na **figura 3** e na **figura 4** podem ser observados feocromocitomas (confirmados após realização de outros exames) de, respetivamente, menor e maior tamanho numa imagem ecográfica. Na **figura 3** apresenta-se como um pequeno nódulo hipoecóico e na **figura 4** observa-se um nódulo heterogéneo com margens irregulares.

Figura 4- Nódulo hipoecóico na glândula adrenal (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)

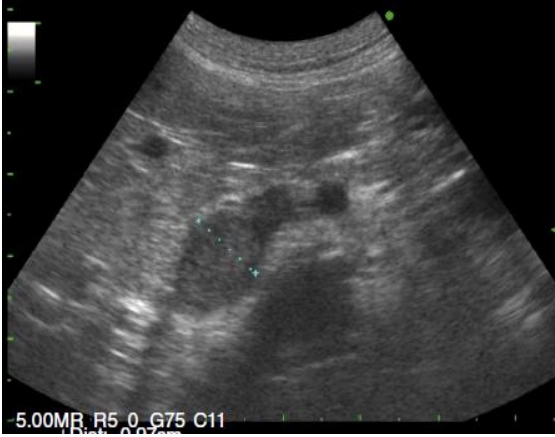
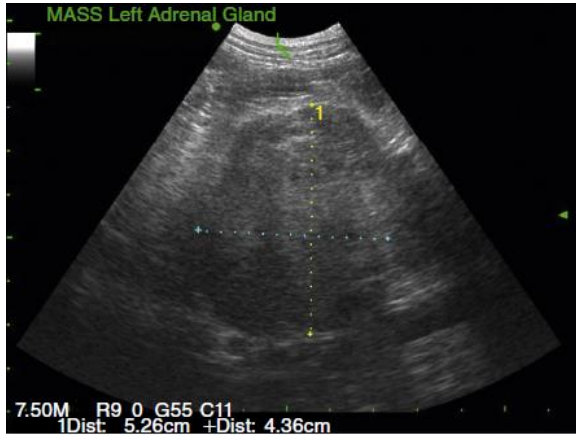
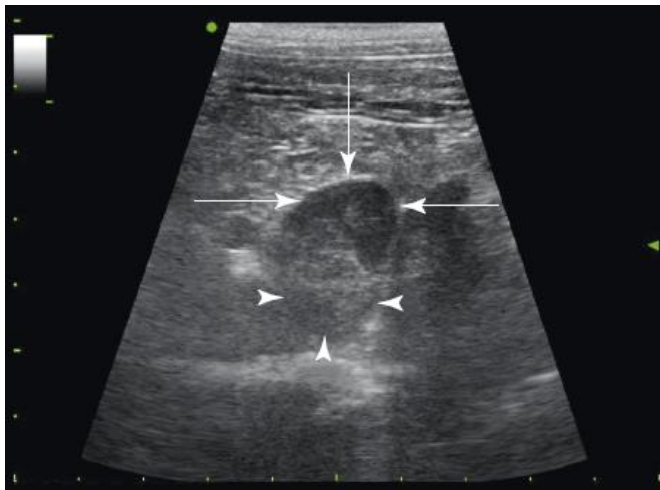


Figura 3- Nódulo heterogêneo na glândula adrenal (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)



Na **figura 5** observa-se a invasão da veia cava provocada pelo feocromocitoma (posteriormente confirmada com tomografia axial computadorizada) em que as setas representam o lúmen da veia cava e as cabeças de seta o tumor.

Figura 5- Invasão da veia cava caudal por um feocromocitoma (Imagem retirada de Reusch,C. 2015)



5.4.3 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é, atualmente, a ferramenta imagiológica com maior valor semiológico para o diagnóstico de feocromocitoma. Para além de apresentar melhor definição e, consequentemente permitir uma melhor observação de invasão ou compressão vascular, permite também uma observação mais pormenorizada dos focos de necrose ou hemorragia observados normalmente no feocromocitoma, e é também uma ferramenta mais sensível para o estudo de metástases torácicas. [2, 24, 43] Para além disso, permite uma melhor avaliação do tumor em si, nomeadamente do seu tamanho e forma. [2, 9, 24]

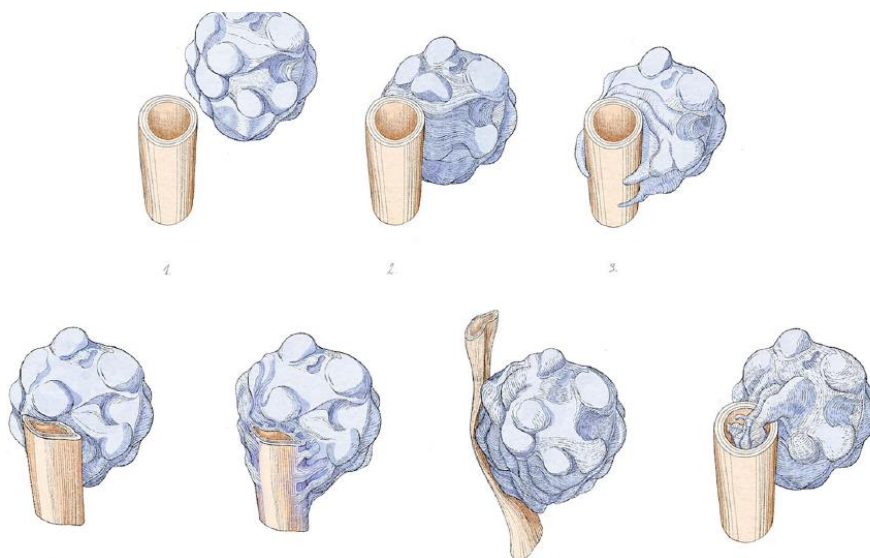
Pode ainda ser utilizado um contraste iodado administrado por via endovenosa (preferencialmente não iónico [57] visto que o iónico pode estimular uma descarga de catecolaminas, ainda que não descrito em animais de companhia) de forma a estudar a vascularização e invasão vascular do tumor em questão. [2, 9, 14, 43] Pode ser útil também para distinguir esta invasão de coágulos ou trombos e permite uma melhor visualização de estruturas adjacentes como a veia cava caudal, a artéria aorta, os rins e ureteres. [2, 9, 14, 43]

Apesar de não ser possível através de um meio imagiológico detetar o tipo de tumor presente na glândula adrenal, já foram realizados estudos que tentam comparar a imagem da massa através de TC com as características do tumor observadas na necropsia e histopatologia. [24] A observação de uma massa de tecidos moles presente no abdómen médio-dorsal com características consideradas malignas como: margens irregulares, contraste heterogéneo, parênquima muito vascularizado, focos hipoeoicos, infiltração capsular, infiltração vascular e presença de hemorragia e necrose podem ser observados com o auxílio de TC e aproximar-nos mais de um diagnóstico de feocromocitoma. [9, 24, 43] A hemorragia e necrose são caracterizadas por um padrão heterogéneo. [24, 43] Apesar de não dar indicação do tipo de tumor, visto que qualquer tumor atingindo uma certa dimensão pode apresentar hemorragia e necrose, a TC pode dar-nos informação sobre um futuro plano terapêutico ou cirúrgico. [24, 43]

O estudo de Schultz *et al.* (2009) comprovou que a TC tem uma sensibilidade e especificidade de 92% e 100% respetivamente para observação de invasão vascular em casos de massas adrenais, maior que a ultrasonografia. [10, 54]

De facto, a tomografia computadorizada é uma ferramenta extremamente útil na deteção de invasão vascular em tumores adrenais no geral. Os casos de falsos negativos em casos de neoplasias da adrenal podem acontecer por escassez de gordura retroperitoneal, fatias grossas de *scan* (principalmente quando a invasão é na veia frenicoabdominal), intervalos de *scan* descontínuos, utilização de um scanner de baixa resolução ou inexperiência do operador. [43] Na **figura 6**, encontra-se uma representação de uma escala de sete pontos, desenvolvida por Pey *et al.* (2022) com base na escala utilizada em medicina humana, para caracterizar o tipo de invasão vascular por parte dos tumores adrenais, que permite uma melhor avaliação pré-cirúrgica visto auxiliar a comunicação entre o radiologista e o cirurgião. [54]

Figura 6- Escala de invasão vascular de tumores adrenais (Imagem retirada de Pey *et al*, 2022)



Nos artigos consultados, a TC foi a ferramenta imagiológica mais utilizada e que forneceu mais informação, principalmente em casos que seguiram posteriormente para adrenalectomia. [18, 24, 53, 54, 58, 59] A informação importante a retirar de uma TC no caso de tumores adrenais é a morfologia do tumor, a relação com os vasos em seu redor e a sua extensão peri-adrenal. [53, 54]

Na **figura 7** é possível observar uma imagem transversal de TC com prévia administração de contraste em que existe um aumento de tamanho da glândula adrenal esquerda que apresenta um aspeto heterogêneo e moderadamente contrastado, representado pelas setas. A área representada pelas cabeças de seta, sem contraste e irregular, entre a adrenal esquerda e o rim foi interpretada como hemorragia. Todas estas suspeitas foram confirmadas posteriormente com adrenalectomia e histopatologia. [9] Na **figura 8** é possível observar uma imagem longitudinal de TC após administração de contraste em que existe invasão da veia cava caudal (cabeças de seta) por parte de um feocromocitoma (setas) com origem na adrenal direita.

Figura 8- Imagem transversal de tomografia computadorizada com um feocromocitoma (setas) e hemorragia (cabeças de seta) (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)

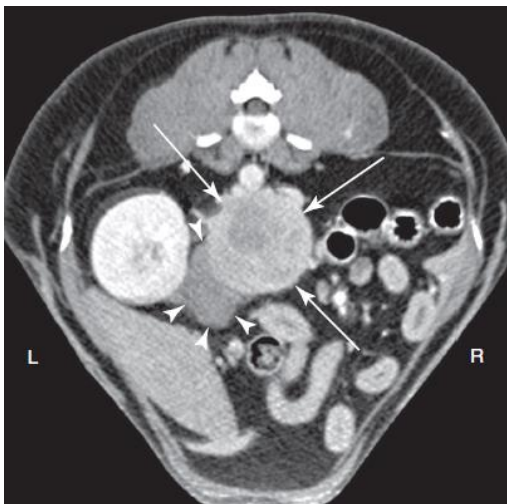
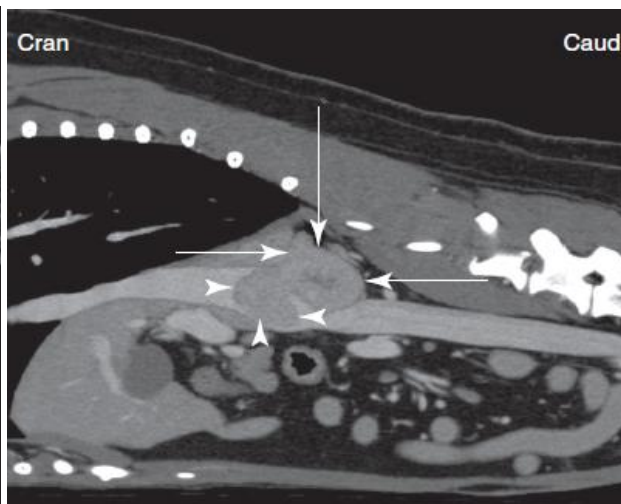


Figura 7- Imagem longitudinal de tomografia computadorizada com invasão da veia cava caudal (cabeças de seta) por parte de um feocromocitoma na glândula adrenal direita (setas) (Imagem retirada de Reusch, C. 2015)



5.4.4 Ressonância magnética

Apesar da ressonância magnética (RM) ter uma maior resolução e poder ser uma melhor ferramenta para pesquisa de feocromocitoma, a disponibilidade e o preço, não só em Portugal, não justificam a sua utilização visto que obtemos imagens semelhantes com uma TC. Embora já tenham sido realizados estudos em medicina humana relativamente à diferença de imagem de TC e RM entre feocromocitomas e outro tipo de tumores da glândula adrenal, não existem conclusões exatas, pelo que, na presença de uma massa adrenal, devem ser realizados outros tipos de testes bioquímicos de forma a chegar ao diagnóstico correto. Em animais de companhia já foi descrito o uso de ressonância magnética para pesquisa de feocromocitoma e de paraganglioma. [14, 17, 60] Estudos mais antigos referiam que as imagens de RM de um feocromocitoma correspondiam a uma hiperintensidade em T2, no entanto, já se concluiu que a sua aparência é bastante variável, tal como em humanos, visto que se existir fibrose, necrose, quistos, hemorragia ou calcificação, podem ter uma intensidade mais heterogénea. [60]

5.4.5 Outros métodos imagiológicos

Apesar de em medicina humana estarem descritos casos de feocromocitoma diagnosticados com o auxílio de tomografia por emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT do inglês *single photon emission computed tomography*) que envolvem a utilização de radiomarcadores, essa ainda não é uma realidade bem avaliada na

medicina veterinária. [2, 9, 15, 33, 61]

Foram realizados estudos em cães para detecção de feocromocitoma com o auxílio de fluorobenzilguanidina e metaiodobenzilguanidina (associado a uma molécula de iodo ¹²³), funcionando como marcadores tendo em conta a sua retenção na medula da glândula adrenal na presença de um feocromocitoma. [14, 23, 61] A fluorobenzilguanidina é mais útil relativamente ao metaiodobenzilguanidina tendo em conta que tem uma maior resolução espacial em PET, uma mais rápida absorção e uma mais rápida excreção da molécula da corrente sanguínea. [61] Para além disso, a metaiodobenzilguanidina pode acumular-se nouro tipo de APUDomas como neuroblastoma, schwannoma, paraganglioma, carcinoma medular da tiróide, carcinoma broncogénico, tumor do corpo baroreceptor ou tumores carcinoides, apresentando uma especificidade mais baixa. [43] A metaiodobenzilguanidina é uma guanidina com estrutura molecular muito semelhante à norepinefrina, daí a sua retenção neste tipo de tumores. [62] Quando adicionada ao iodo ¹³¹ (um emissor β) pode ter efeitos terapêuticos com efeitos variáveis em medicina humana e não ainda conclusivos em medicina veterinária. [62]

A cintigrafia é um método de medicina nuclear, útil na pesquisa de metástases ósseas de diversos tumores, inclusive feocromocitoma, e dando por vezes indicação do melhor local para realização de biópsia, com base na absorção do radiofármaco. [28]

5.4.6 Ecocardiograma e eletrocardiograma

Está relatada que uma das doenças associadas à redução da função do miocárdio, principalmente hipertrofia do ventrículo esquerdo, é o feocromocitoma devido à constante ou paroxística hipertensão e taquicardias resultantes do excesso de catecolaminas em circulação. [1, 9, 30]

Devido ao facto de existirem relatos de cardiomiopatias associadas a este tumor, caracterizadas por necrose da banda de contração das células cardíacas, arritmias, hipertensão sistémica e hipertrofia ventricular, considera-se útil a realização de exame cardíaco minucioso, ecocardiograma, preferencialmente com *Doppler* e eletrocardiogramas regulares, tendo em conta que uma identificação precoce de alterações cardíacas seguida de um tratamento adequado pode reverter ou impedir a progressão de doença cardíaca. [44] Nestes exames cardíacos são normalmente detetadas taquicardias intermitentes ou contínuas, sendo interessante a utilização de um *Holter* durante 24h para documentar arritmias intermitentes caso não sejam observadas no exame. [32, 44]

A alteração mais encontrada em pacientes caninos é o bloqueio atrioventricular de terceiro grau. [30, 44] O bloqueio atrioventricular de terceiro grau pode ter como etiologia tóxicos, fármacos ou drogas, mas normalmente a sua causa principal é degenerativa ou inflamatória resultante de fibrose, cardiomiopatia ou endocardiose. [30] Para além disso, já foi relatada esclerose e hiperplasia arteriolar resultante da hipertensão paroxística observada em casos de

feocromocitoma em cães. [22, 44] As alterações cardíacas podem derivar tanto do efeito direto do excesso de concentração de catecolaminas sobre a vascularização cardíaca, gerando isquemia e danos oxidativos, aumento da permeabilidade do sarcolema, conseqüente aumento da concentração de cálcio intracelular e conseqüente necrose das células cardíacas, como da hipertensão derivada do excesso de catecolaminas em circulação que gera uma hipertrofia e fibrose dos cardiomiócitos e uma cardiomiopatia hipertrófica secundária. [30, 44] Em estudos realizados com necrópsias de animais que faleceram com feocromocitoma, detetou-se necrose dos cardiomiócitos, hemorragia do miocárdio, fibrose intersticial e miocardite linfo-histiocítica. [35, 44]

Em conclusão, a imagiologia é uma ferramenta auxiliar útil ao diagnóstico de feocromocitoma, no entanto, são necessários outros tipos de testes como os apresentados em seguida, de forma a confirmar a nossa suspeita relativamente a este tumor.

5.4 Medição de catecolaminas e metanefrinas

Em medicina humana, está descrito que todos os pacientes com suspeita de feocromocitoma devem ser submetidos a testes bioquímicos que detetem o aumento de produção de catecolaminas, ou seja, medição da concentração de catecolaminas urinárias, medição da concentração de metanefrinas urinárias, medição da concentração de ácido vanilmandélico urinário, medição da concentração de catecolaminas no plasma ou medição da concentração de metanefrinas no plasma. [9, 64]

Em medicina humana, a maior parte dos feocromocitomas produzem epinefrina, norepinefrina e dopamina em maior quantidade que o normal, mas há que ter em atenção que devido a diferenças de atividades enzimáticas, podem existir feocromocitomas só produtores de algumas destas hormonas, pelo que devem ser analisados todos os valores. [9] A maior parte dos feocromocitomas humanos produzem mais norepinefrina do que epinefrina e apesar de não estar comprovado pensa-se que os feocromocitomas de animais de companhia se comportem de forma semelhante. [9, 64] É rara a produção de apenas dopamina. [9]

A medição da concentração dos metabolitos de catecolaminas, metanefrina e principalmente normetanefrina, ou, em conjunto denominadas de metanefrinas, na urina ou no plasma, são a abordagem diagnóstica mais utilizada na atualidade para o diagnóstico de feocromocitoma, usualmente medida sob a forma de rácio metanefrinas-creatinina na urina e metanefrinas livres no plasma. [1, 2, 31] Normalmente, estes metabolitos, tanto na urina como no plasma encontram-se sob a forma livre ou sob a forma conjugada com sulfato, sendo que as últimas passam por um processo de desconjugação, para conseguir ser apresentado um valor total. [9, 65]

Na medição de metanefrinas no plasma é possível contabilizar tanto o valor de metanefrinas

livres como conjugadas, porém, pensa-se que a medição de metanefrinas conjugadas é mais afetada em casos de falência renal, podendo gerar um falso positivo. [9, 65] A medição de metanefrinas totais, ou seja, livres e conjugadas, no plasma, tem a vantagem de aparecerem em maiores concentrações e mais estáveis, sendo assim mais fácil a sua medição. [64, 66] No entanto, as metanefrinas totais são excretadas na urina e existe produção de normetanefrina extraneuronal pelo intestino em cães em estado de doença grave pelo que, em caso de falência renal ou de doença crítica, a medição de metanefrinas livres é mais fidedigna. [64, 66] Idealmente e para tentar não ter interferência com outras doenças, este teste para suspeita de feocromocitoma deve ser realizado após um período de cura, para aumentar a especificidade. [66]

Em medicina humana utilizam-se mais as medições em urina, recolhendo a urina em 24h, no entanto, em animais de companhia, não sendo tão facilmente realizada a recolha da urina durante 24h, realizaram-se testes apenas com uma amostra única de urina e a comparação dos valores de metanefrinas com os valores de creatinina dessa mesma amostra, obtendo-se resultados semelhantes. [9, 31, 32, 64, 67]

Relativamente às medições a) catecolaminas no plasma, b) catecolaminas na urina, c) metanefrinas no plasma e d) metanefrinas na urina (e rácio metanefrinas-creatinina), os estudos revelam que tanto em medicina humana como em medicina veterinária, a medição de metanefrinas, ou seja, c) e d) apresentam maior sensibilidade relativamente à medição de catecolaminas. [9, 33, 64, 68, 69] Embora a libertação de catecolaminas na circulação seja pulsátil, os seus metabolitos são continuamente produzidos e metabolizados pelo que apesar da concentração de catecolaminas poder estar normal, a concentração de metanefrinas (especialmente normetanefrina relativamente à metanefrina) está sempre aumentada em caso de feocromocitoma. [9, 19, 70] Sendo assim, é preferível e mais fidedigna a medição de metanefrinas em detrimento da medição de catecolaminas. [9, 19, 64] Apesar do único estudo em que existiu medição da epinefrina em gato ter sido concordante com o diagnóstico, em cães tem sido inconclusivo pelo que demonstra a escassez de estudos nesta área e a preferência de medição de metabolitos das catecolaminas. [33, 45]

Contudo, ainda não existe um consenso relativamente a qual dos testes é mais fidedigno, medição da concentração de metanefrinas no plasma ou medição da concentração de metanefrinas na urina, apesar de já terem sido realizados diversos estudos relativamente a este assunto. [9, 32, 67] A bibliografia consultada apresenta resultados semelhantes em relação a ambos estes testes, no entanto existiu um estudo que refere que a colheita de urina pode ser um processo menos stressante para o animal (visto que pode ser realizado pelo tutor) e, consequentemente, um processo que pode não influenciar tanto a libertação de catecolaminas. [69] Nestes artigos, foi estudada a alteração dos valores de catecolaminas e metanefrinas em amostras recolhidas em casa ou em ambiente hospitalar/clínico, em que se notou um aumento

de metanefrinas em ambiente hospitalar sendo o valor de normetanefrina urinária o que sofreu menos alterações. ^[69] No entanto, devido às limitações do estudo, não foi possível tirar conclusões fidedignas sobre esta situação. ^[69] Num relatório mais recente, foi concluído que, ainda que exista aumento destas hormonas e metabolitos em ambiente hospitalar, o aumento não é significativo visto não ultrapassar o valor de referência estabelecido. ^[72]

Sabe-se que a medição de catecolaminas é mais sensível tendo em conta que casos de hiperadrenocorticismo e outro tipo de doenças apresentam também maior elevação deste valor. ^[68] Em resposta a estímulos patológicos, existe ativação do sistema nervoso simpático e consequente libertação de catecolaminas e seus metabolitos, sendo em medicina humana associados a lesão cerebral vascular ou traumática, trauma multissistémico, falência renal, hipotiroidismo e enfarte do miocárdio. ^[66]

Para além disso, dentro das metanefrinas, notou-se uma maior sensibilidade da normetanefrina relativamente à metanefrina, tanto na sua medição em urina, principalmente quando realizado o rácio com a creatinina, como em plasma e inclusive em estudos recentes realizados em gatos. ^[9, 19, 32, 35, 64, 67, 70] Tendo em conta que a colheita de urina é um processo que pode ser realizado com o tutor e provocar menor stresse e consequentemente menor libertação de catecolaminas por parte do animal, aconselha-se a medição de normetanefrina na urina preferencialmente à medição de normetanefrina no plasma. ^[9, 69, 70] No entanto, não se deve realizar apenas a medição de normetanefrina porque, à semelhança dos humanos, os animais de companhia podem ter maioritariamente feocromocitomas produtores de norepinefrina, cujo metabolito é a normetanefrina, mas ao medirmos só este valor podemos não diagnosticar um feocromocitoma que produza na sua maioria epinefrina. ^[64] Foram também realizados estudos que comparam a sensibilidade e especificidade da metanefrina livre e da normetanefrina livre em que a última é mais sensível e específica que a primeira, tanto em plasma como em urina. ^[65, 72]

Também foram realizados estudos que comparavam os valores em urina congelada e urina refrigerada durante 24h e só depois congelada, mas não se detetaram alterações tanto em humanos como em cães e gatos. ^[67] É importante ter em atenção que existem fatores que podem alterar estes valores como, por exemplo, a utilização de fenoxibenzamina e metoclopramida ^[70], que aumenta as concentrações de norepinefrina e consequentemente normetanefrina (testado apenas em humanos); glucocorticoides (endógenos e exógenos) ^[70], que aumentam a produção de catecolaminas e consequentemente os seus metabolitos; beta-bloqueadores; condições de manuseamento da amostra inadequadas (as amostras de urina podem ou não ser acidificadas (estudos em medicina humana e medicina veterinária revelam que não existe diferença significativa com o passar de alguns dias, pelo que não é necessária realizar acidificação) ^[71, 72, 73] e mantidas no frio até ao momento da análise e as de plasma devem ser centrifugadas e mantidas no frio); exercício físico extremo; stresse (tanto emocional como de outro tipo de

doença), devido à estimulação simpático-adrenal, e, nestes casos, a concentração de catecolaminas é superior à concentração de metanefrinas. [2, 9] Além disso, pacientes com dano renal podem apresentar uma concentração de metanefrinas totais aumentada devido à diminuição de excreção pelo rim, sendo assim mais fiável utilizar a concentração de metanefrinas livres. [9] Infelizmente, apesar deste teste de diagnóstico ser o mais utilizado e fidedigno, não é ainda possível detetar feocromocitomas de menores dimensões devido à correlação entre o tamanho e a quantidade de catecolaminas e consequentes metanefrinas produzidas na maioria dos feocromocitomas. [9] Esta é uma desvantagem também ainda presente em medicina humana.

Foi também descrito que o valor de concentração destas hormonas e metabolitos é muito superior em animais comparativamente a humanos, sendo necessário utilizar valores de referência adequados à espécie. [65] Idealmente, deveriam ser estabelecidos valores de referência também consoante a idade do animal uma vez que está relatado que a concentração de normetanefrina no plasma aumenta consoante a idade. [72] É também de notar que existe periodicidade circadiana dos níveis de metanefrinas pelo que a comparação entre valores do mesmo paciente a diferentes horas do dia pode ser diferente, apesar de ainda não ter sido recolhida informação suficiente desta variação em animais de companhia. [69]

A análise em laboratórios para pesquisa de catecolaminas e metanefrinas é feita através de cromatografia líquida de alta eficiência ou cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem, sendo o último mais específico e mais simples tanto para humanos como cães e também apenas recentemente confirmada em gatos. [9, 67, 73] Já foi relatada a medição de metanefrinas livres com base no método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) de medicina humana, com resultados promissores tanto em pacientes felinos como em pacientes caninos, porém este método carece de mais estudos visto ter sido realizado em ELISA competitivo de medicina humana. [65, 71, 74] Por ser um método mais acessível que a cromatografia e mais disponível em laboratório, pode ser uma opção viável para o futuro do diagnóstico de feocromocitoma, apesar de apresentar resultados fidedignos apenas com a normetanefrina. [71, 74] Este método de ELISA não é um método utilizado em medicina humana tendo em conta que apresenta uma especificidade muito menor comparativamente à cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem. [75]

Relativamente a valores de referência destes testes, não existe ainda muita informação, inclusive por parte dos laboratórios que realizam estas análises pelo que os veterinários têm que muitas vezes comparar os valores do seu paciente com suspeita de feocromocitoma com a bibliografia disponível. Com base na bibliografia acessível à autora, nos próximos parágrafos são descritos os valores de referência encontrados para os testes referidos anteriormente.

Os valores de referência da concentração de epinefrina no plasma em gatos são 0,26+0,03 ng/mL para um gato relaxado, no entanto, após a evidência de que a medição de metanefrinas é mais eficaz, este valor não foi mais estudado. [45]

Em cães, existe uma teoria relativamente a um possível valor de referência de metanefrinas em que, quando existe um aumento quatro vezes ou superior do valor de metanefrinas normal (e seu rácio com a creatinina urinários), que podemos assumir estar perante um caso de feocromocitoma, no entanto, este valor ainda carece de mais estudos em medicina veterinária e de valores em específico sendo que o valor de animais normais é também variável entre estudos. [2, 9, 64] Este valor foi estabelecido devido ao facto de em casos de hiperadrenocorticismo e outro tipo de doenças poder existir também um aumento destes valores, principalmente metanefrina, no entanto, acima de quatro vezes o valor de referência não existiram casos de qualquer outro tipo de doença exceto feocromocitoma. [2, 9, 14, 64, 68] É de notar que ao aumentar a especificidade com este valor limite, podem existir casos de feocromocitoma que não são detetados pelo que se a suspeita clínica é forte, é importante realizar mais exames e confirmar essa mesma suspeita. [68, 70] Com base na fisiologia da glândula adrenal descrita anteriormente, sabe-se que os glucocorticoides são essenciais para o desenvolvimento e manutenção da medula da adrenal e participam na formação das hormonas medulares, pelo que, em casos de hiperadrenocorticismo é expectável existir também um aumento das hormonas da medula da adrenal e consequentemente um aumento dos seus metabolitos. [72] Todavia, em alguns estudos realizados em cães com feocromocitoma e simultâneo hiperadrenocorticismo, os valores de metanefrinas não subiram para além dos outros pacientes, apenas com feocromocitoma. [64]

Existem dois estudos relevantes que procuraram valores de referência da medição de metanefrinas no plasma, Gostelow *et al* (2013) e Berg *et al* (2023). Sendo o último o mais recente e um estudo com maior sensibilidade que o primeiro, os valores de referência apresentados de seguida são com base no artigo de Berg *et al* (2023), contudo, ao ter menor especificidade visto usar valores de limite mais baixos, existe uma maior probabilidade de existirem falsos positivos. [72] O valor da concentração da normetanefrina no plasma a partir do qual podemos considerar estar perante um feocromocitoma, segundo Berg *et al* (2023) é de 3,56 nmol/L e da concentração de metanefrina é de 2,49 nmol/L, comparativamente ao estudo de Gostelow *et al* (2013) com 5,52nmol/L e 4,18nmol/L, respetivamente. [65, 72]

No estudo de Salesov *et al* (2015), o melhor teste para diagnóstico de feocromocitoma foi o rácio de normetanefrina urinária com creatinina, apesar de ter utilizado os diversos testes disponíveis, e os valores apresentam-se na **figura 9**, sendo utilizados como referência em diversos artigos. [14, 64]

Figura 9- Valores de referência e valores médios dos diferentes testes de medição de catecolaminas e metanefrinas. U=Urinário, P=Plasma, PC= Feocromocitoma, HC= Hiperadrenocorticismo, NAD= Doença não adrenal (Imagem retirada de Salesov *et al*, 2015)

Parameter	PC	HC	NAD	Healthy
U-norepinephrine : creatinine	8.0–2687.0 (44.0) ^a	7.0–31.0 (14.5) ^a	2.0–26.0 (8.0) ^b	3.0–17.0 (4.5) ^b
U-epinephrine : creatinine	2.0–914.0 (13.0)	2.0–25.0 (7.5)	1.0–47.0 (6.0)	1.0–18.0 (3.0)
U-normetanephine : creatinine	467.0–12472.0 (2137.0) ^a	68.0–300.0 (147.0) ^b	34.0–208.0 (99.5) ^b	26.0–123.0 (56.0) ^c
U-metanephine : creatinine	134.0–4576.0 (1381.5) ^a	31.0–145.0 (56.5) ^b	28.0–343.0 (63.5) ^b	12.0–65.0 (31.5) ^c
P-norepinephrine (nmol/L)	1.1–108.0 (7.6) ^a	1.8–7.0 (2.3) ^{a,b}	0.6–5.1 (1.9) ^{b,c}	0.9–2.2 (1.6) ^c
P-epinephrine (nmol/L)	0.1–368.0 (0.7)	0.1–1.4 (0.6)	0.2–2.9 (0.8)	0.3–1.2 (0.7)
P-total normetanephine (nmol/L)	6.5–673.0 (24.4) ^a	2.4–15.0 (6.3) ^b	2.2–7.2 (4.6) ^{b,c}	2.8–5.4 (3.1) ^c
P-free normetanephine (nmol/L)	3.3–211.0 (11.8) ^a	1.5–6.6 (2.6) ^b	1.0–4.0 (2.4) ^b	0.9–2.1 (1.4) ^c
P-total metanephine (nmol/L)	1.6–241.0 (6.4) ^a	0.3–4.2 (2.0) ^{a,b}	0.5–6.3 (1.6) ^{b,c}	0.4–2.2 (1.4) ^{b,c}
P-free metanephine (nmol/L)	1.0–102.0 (3.8) ^a	0.4–1.7 (1.2) ^b	0.5–4.1 (1.1) ^b	0.3–1.2 (0.8) ^b

Different letters indicate statistically significant differences between the groups ($P < .05$).

Em gatos, os valores de referência ainda não estão estabelecidos pela escassez de relatos, sendo necessário comparar os resultados a artigos que comparassem valores de gatos com feocromocitoma com valores de gatos normais, nomeadamente, o artigo do autor Wimpole *et al.* (2010) e o mais recente de Prego *et al.* (2023).^[18, 19, 67] Os resultados deste último artigo de Prego *et al.* (2023), revelaram que os valores obtidos em gatos sem feocromocitoma são três a quatro vezes superiores aos valores de referência de cães sem feocromocitoma, e artigos em cães referem que o valor em cães é muito superior ao de humanos, sendo assim essencial estabelecer valores de referência consoante a espécie.^[65, 67] No artigo de Prego *et al.* (2023), a concentração de metanefrina e normetanefrina no plasma em gatos saudáveis são de 2,73nmol/L e 7,02nmol/L, respetivamente.^[67] O valor médio do rácio de metanefrina e normetanefrina na urina em comparação com creatinina em gatos saudáveis é respetivamente 70 µg/g e 139 µg/g.^[67] No estudo de Wimpole *et al.* (2010), o valor de metanefrina em gatos saudáveis é entre 0,25-3,3nmol/l e o valor de normetanefrina entre 1,16-6,28nmol/l, sendo que ambos aumentam caso sejam pacientes com outro tipo de comorbilidade e em que apenas o valor de normetanefrina foi digno de interpretação, mesmo que o aumento não tenha chegado a três vezes superior do valor normal.^[19]

Foram também já realizados estudos com sucesso em medicina humana com base na medição de metanefrinas na saliva, todavia, em animais de companhia, a quantidade de saliva necessária para a realização destes testes pode causar stresse no animal e, conseqüentemente, aumentar os valores de metanefrinas acidentalmente.^[72] É de notar que os estudos realizados em animais de companhia, principalmente em gatos, são ainda escassos, com amostras reduzidas e muitas vezes sem confirmação histopatológica de casos de feocromocitoma, baseando-se apenas em sinais clínicos, exames complementares e testes bioquímicos.

5.5 Outros testes bioquímicos

A medição de inibina (glicoproteína produzida nas gónadas e no córtex adrenal) sérica pode ser interessante em casos de dúvida entre feocromocitoma e hiperadrenocorticismismo ou tumores adrenocorticais não produtores de cortisol, sendo que não é produzida em tão grande quantidade em casos de feocromocitoma e em casos de animais saudáveis, no entanto, esta medição não pode ser feita em animais inteiros tendo em conta que a inibina gonadal e inibina adrenocortical não são distinguíveis. [2, 9, 14, 35, 76] É, porém, um teste fidedigno e com resultados promissores em animais castrados para exclusão de outros diagnósticos diferenciais. [76]

A medição do ácido vanilmandélico (metabolito da degradação de catecolaminas no fígado e posteriormente excretado na urina) é também um teste utilizado maioritariamente em medicina humana. [9, 56] Os seus estudos em medicina veterinária até 2020 relatavam uma sensibilidade baixa, no entanto, através da medição do seu rácio com a creatinina e estabelecendo um valor limite inferior de $52,8 \times 10^{-3}$, obtém-se uma sensibilidade de 100% apesar de uma especificidade baixa. [9, 77] Para uma especificidade de 100% e uma sensibilidade baixa, o valor limite é acima de $151,8 \times 10^{-3}$, ou seja, quatro vezes acima do valor de cães saudáveis. [77]

O teste de supressão com clonidina (um agonista do recetor adrenérgico α_2) pode ser utilizado para diferenciar entre feocromocitoma e outros tipos de reações que levem à libertação de norepinefrina, visto que este composto bloqueia a libertação de norepinefrina pelos recetores adrenérgicos, mas não do feocromocitoma. [9, 33, 46] É mensurada a concentração de normetanefrina e se possível norepinefrina no plasma antes e após 3h da ingestão de 0,3mg de clonidina, sendo considerado feocromocitoma quando existe uma diminuição de normetanefrina de menos de 40% e uma diminuição de norepinefrina de menos de 50%. [9, 21] Existem outros tipos de testes chamados de “provocativos” semelhantes ao teste de supressão com clonidina como o teste de supressão com fentolamina, que podem causar hipotensão. [21] Para além disso, existem testes com o efeito contrário como o teste de estimulação com histamina, teste de estimulação com tiramina ou teste de estimulação com glucagon, que provocam hipertensão. [21] É importante existir supervisão tendo em conta que estes testes podem gerar alteração da pressão arterial. [21, 33] No entanto, ainda não foram extensivamente relatados em medicina veterinária visto que os resultados deste teste em medicina humana não são conclusivos e que os próprios testes podem ter efeitos nefastos sobre o paciente. [21, 33]

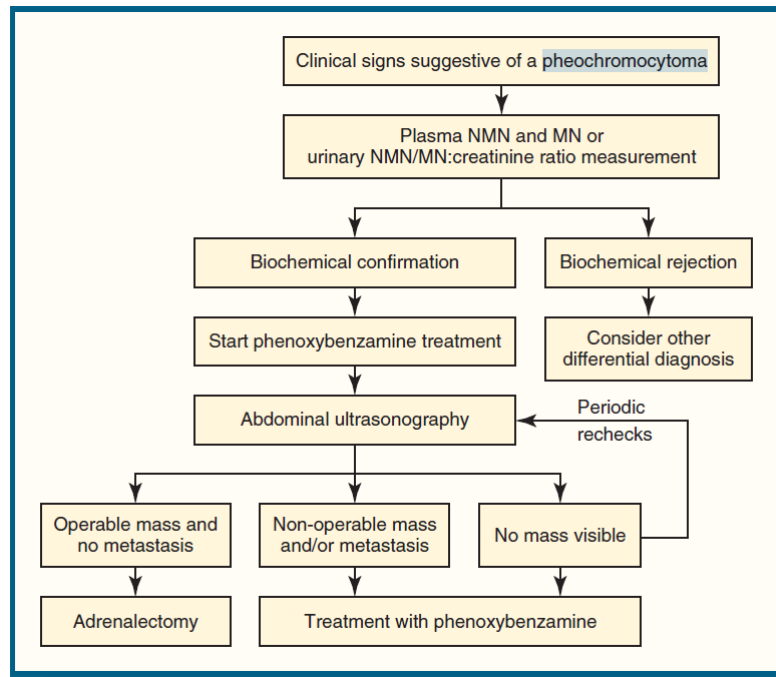
Nos tumores produtores de dopamina (ainda não relatados em animais de companhia), pode também ser mensurado o metabolito desta hormona: metoxitiramina. [9] Os valores de referência de metoxitiramina em cães saudáveis são entre 0,1 e 2,11 nmol/L (ou seja, de 3,3 a 69,62 $\mu\text{g/L}$) no plasma. [72]

Como referido anteriormente, devido à inespecificidade de sinais clínicos, apenas se obtém uma suspeita de estar perante um feocromocitoma no caso de observação de uma massa ou de uma hiperplasia da glândula adrenal numa ecografia abdominal (também chamada de

incidentaloma), no caso de hipertensão sistêmica (representada normalmente por hemorragia nasal, oral, da retina ou descolamento de retina), no caso de alterações cardíacas ou respiratórias ou no caso de colapso [1, 9] A presença de uma massa na glândula adrenal, especialmente com a glândula contralateral de tamanho normal, é o maior indício de estar perante um feocromocitoma, e, apesar de não ser distinguível de outros tumores da glândula adrenal, uma aparência de foco hipocóico no interior do tumor é sugestivo de feocromocitoma. [1] Porém, na presença de uma massa na adrenal, o diagnóstico diferencial mais provável é hiperadrenocorticismo adrenodependente, pelo que é necessário excluir primeiramente a hipótese de hiperadrenocorticismo antes de prosseguir para testes bioquímicos para pesquisa de feocromocitoma. [1, 9, 14, 35] É importante notar também que em medicina humana já foram relatados casos em que o paciente com feocromocitoma apresentou uma crise hipertensiva aquando da administração de dexametasona ou ACTH pelo que os pacientes devem ser monitorizados durante 12h durante estes testes. [9] No caso de existir invasão de estruturas subjacentes, deve ser também considerado carcinoma adrenocortical para além do feocromocitoma. [1] Para além disso, é essencial também descartar outro tipo de tumores como hiperaldosteronismo primário principalmente no caso de se tratar de um paciente felino, por ser uma condição mais rara em cães, com a medição da concentração de aldosterona sérica, e também de tumores produtores de hormonas sexuais, onde se destaca a importância de um adequado exame físico e anamnese. Esta exclusão de todos estes diagnósticos diferenciais é essencial visto que o feocromocitoma é ainda considerado um tumor raro, principalmente em gatos, como descrito no estudo de caso de Prego *et al.* (2022). [18]

Resumindo, na **figura 10** encontra-se esquematizada a abordagem diagnóstica aquando de uma suspeita de feocromocitoma, sem a secção de rejeição de outros diagnósticos diferenciais. Sendo assim, primeiramente deve ser realizada a medição de metanefrinas na urina ou a medição do rácio entre metanefrinas e creatinina sendo a segunda mais fidedigna. [2, 9, 64, 73] No caso de a medição das metanefrinas ser positiva, então deve ser iniciada a terapêutica com fenoxibenzamina e, se ainda não realizado, efetuar uma ultrassonografia abdominal para avaliação da massa e se está elegível ou não para maneio cirúrgico. [2] Se não operável ou se não se encontrar massa, deve continuar-se o tratamento com fenoxibenzamina e realizar ultrassonografias de rotina. [2]

Figura 10- Abordagem diagnóstica perante uma suspeita de feocromocitoma (Imagem retirada de Ettinger *et al*, 2017)



5.6 Anatomia patológica

Apesar de todas as abordagens diagnósticas descritas, a única forma de obter um diagnóstico definitivo é através da histopatologia e imunohistoquímica, visto que por vezes não é fácil distinguir o feocromocitoma de outros tumores adrenais, mesmo a nível microscópico. No entanto, já foram realizados estudos que evidenciam estas diferenças, nomeadamente, os feocromocitomas têm aspeto de tumor neuroendócrino, enquanto os tumores adrenocorticais assumem a forma de um agregado celular com núcleos não centrados. [63]

Macroscopicamente, os tumores maiores ocupam a maioria da área adrenal podendo normalmente observar-se uma pequena porção da adrenal num dos polos e em tumores pequenos normalmente observa-se uma camada fina de córtex adrenal a envolver o feocromocitoma. [22] Pode observar-se em tumores maiores, uma compressão da zona cortical e zonas de necrose ou hemorragia, assim como invasão de pequenos vasos. [2, 9] Na **figura 11** é possível observar uma glândula adrenal de um cão corada com a coloração de Gomori de modo a demonstrar a reação das células cromafins do feocromocitoma. [22] Na **figura 12** observa-se um rim associado glândula adrenal alterada, a envolver a veia cava caudal, que posteriormente se concluiu ser um feocromocitoma. [22] A **figura 13** apresenta um feocromocitoma com invasão da veia cava caudal.

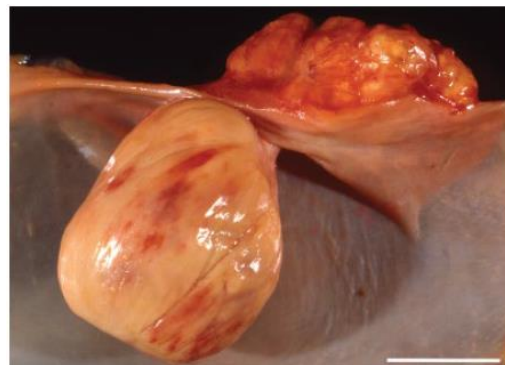
Figura 11- Glândula adrenal de um cão com feocromocitoma corada com a coloração de Gomori (Imagem retirada de Rosol *et al*, 2017)



Figura 12- Rim e glândula adrenal com feocromocitoma a envolver a veia cava caudal num cão (Imagem retirada de Rosol *et al*, 2017)



Figura 13- Feocromocitoma com invasão da veia cava caudal (Imagem retirada de Rosol *et al*, 2017)



Está também relatada a utilização de biópsia e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para o diagnóstico de feocromocitoma, no entanto, em medicina humana não é aconselhado devido à descarga de catecolaminas que pode despoletar hipertensão, hematoma devido à punção, dor e dificuldade de remoção do tumor cirurgicamente após este processo devido à inflamação. Em medicina veterinária ainda não há estudos suficientes que comprovem a utilidade destes métodos, apesar de nos estudos existentes não terem sido reportadas complicações. [2, 9, 46, 63] Ainda assim, caso seja realizada, são observáveis na citologia agrupados de células uniformes com núcleos numerosos sem que sejam muito evidentes critérios de malignidade. [36]

Microscopicamente observam-se células neoplásicas redondas ou poliédricas com citoplasma eosinofílico (mais comum) a basófilo, ligeiramente granular e núcleos uniformes redondos hiper cromáticos com possível atividade mitótica, distribuídas em linhas ou em forma de roseta rodeadas por um estroma fibrovascular. [2, 9, 22] Apresentam também nucléolos inconsistentes e uma camada fina de cromatina, observável na **figura 14**. [63] Ocasionalmente pode não ser possível observar estas características devido à rápida autólise deste tecido. [22] A anisocitose e

anisocariose são duas constantes à observação microscópica de feocromocitoma. [9, 17, 33] Os paragangliomas apresentam uma histopatologia semelhante. [14] Comparativamente, os tumores adrenocorticais são caracterizados por agregados de células redondas a poligonais com rácio núcleo-citoplasma baixo, citoplasma basófilo com vacúolos, nucléolos pequenos e núcleos redondos não centrados com cromatina de aspeto áspero, como observável na **figura 15**. [63]

Figura 15- Imagem microscópica de um feocromocitoma. Coloração de May-Grunwald-Giemsa. Objetiva x40. (Imagem retirada de Bertazzolo *et al*, 2014)

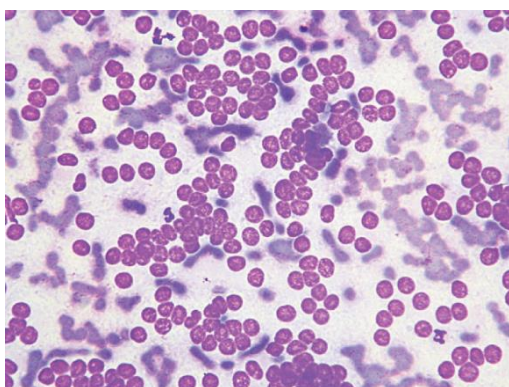
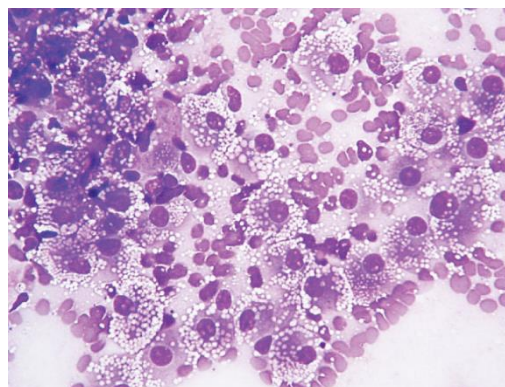
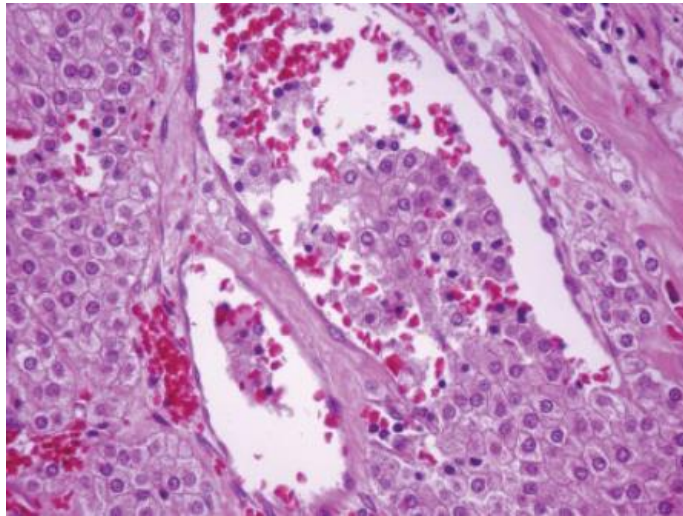


Figura 14- Imagem microscópica de um tumor adrenocortical. Coloração de May-Grunwald-Giemsa. Objetiva x40. (Imagem retirada de Bertazzolo *et al*, 2014)



As colorações úteis para distinção entre feocromocitoma e tumores adrenocorticais são a coloração de Cherukian Schenck, conferindo uma cor acastanhada dos grânulos de cromafina, ou a coloração de Gomori, como apresentado na **figura 11**, que reage com os grânulos corando-os de vermelho. [22] Para além destas, a coloração de Grimelius, uma coloração argirofílica, é também útil para deteção de tumores neuroendócrinos ou grânulos neuroendócrinos, tendo em conta que reage com os grânulos de cromogranina A (explicado posteriormente no ponto da imunohistoquímica) [27, 30] Existem muitas semelhanças entre as células de um feocromocitoma e de um linfoma pelo que numa análise de fluido abdominal, pode não ser de fácil distinção. [43] Pode ser possível confirmar através da histopatologia, se existe invasão vascular (como representado na **figura 16**) ou se o tumor apenas assume uma localização subendotelial. As metástases têm as mesmas características que o tumor primário. [9]

Figura 16- Imagem microscópica de invasão vascular por parte de um feocromocitoma Coloração Wright-Giemsa. Objetiva x500 (Imagem retirada de Rosol *et al*, 2017)



5.7 Imunohistoquímica

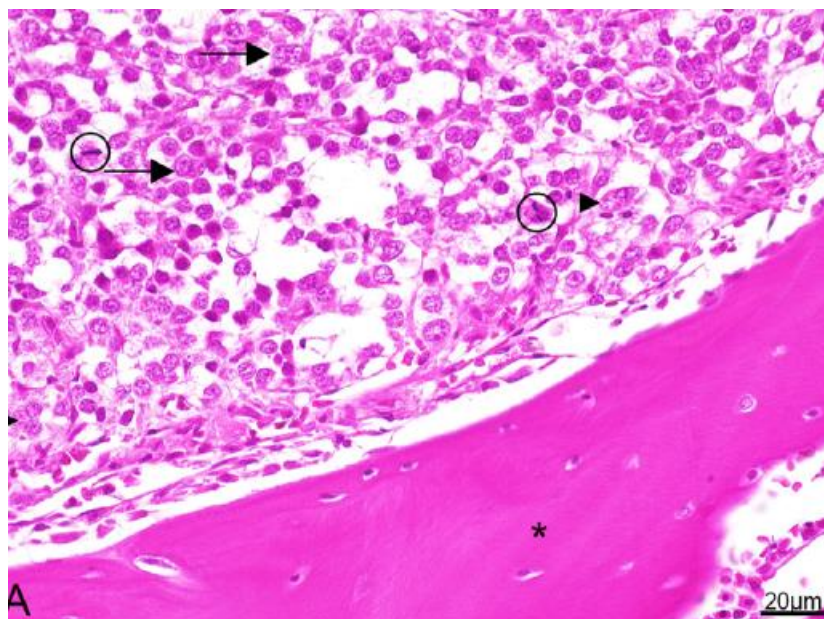
A cromogranina A é uma granina presente nos grânulos de glândulas secretórias e normalmente armazenada também nos grânulos de catecolaminas pelo que pode ser um indicador útil, no entanto, o nível de cromogranina A também pode estar aumentado noutras situações como outras doenças endócrinas e não endócrinas e em caso de falência renal. [9, 78, 79] Para distinção entre tumores medulares e corticais no caso de adrenalectomia ou *post-mortem*, recorre-se a este marcador imunohistoquímico, devido à sua afinidade às células cromafins da medula. [2, 15, 78] Este teste foi relatado em diversos estudos como teste pós-adrenalectomia, normalmente associado à sinaptofisina. [23] Ambos os testes já foram também realizados para diagnóstico de um feocromocitoma num lobo. [80]

Na imunohistoquímica são utilizados diferentes marcadores, sendo o mais útil a cromogranina A, muitas vezes associada à sinaptofisina (componente da membrana das vesículas dos neurónios e células neuronais), como explicado anteriormente, porém, se não existir um número suficiente de grânulos e consequentemente de cromogranina A, não se pode excluir a hipótese de feocromocitoma. [9, 17, 23, 79] A cromogranina A está presente em vários tumores endócrinos nomeadamente em quemodectomas, carcinomas dos ilhéus de Langerhans, adenomas hipofisários, adenomas da paratiroide, carcinomas das células C, entre outros. [79] A intensidade da coloração encontra-se intimamente ligada à presença de grânulos secretórios que nem sempre está associada à malignidade do tumor. [79] Na **figura 17** encontra-se uma imagem microscópica de imunomarcção com sinaptofisina em que o “*” representa o tecido ósseo. [17] Em medicina humana são também utilizados outros marcadores como a elonase neuroespecífica e produto do gene de proteína 9,5. [9, 14] No entanto, os tumores do córtex adrenal podem mostrar

alguma sensibilidade a estes marcadores pelo que o uso da cromogranina A é preferível. [9, 14] A diferenciação de malignidade do feocromocitoma nem sempre é possível através da histopatologia, pelo que só na presença de metástases podemos afirmar que é um tumor maligno, sendo que ainda não se chegou a um consenso relativamente à classificação aquando de invasão vascular. [2, 9, 14]

Resumindo, o diagnóstico de feocromocitoma baseia-se na combinação da suspeita clínica por parte do veterinário, consoante os sinais clínicos e anamnese, a presença de uma massa adrenal, aumento das metanefrinas quer no plasma ou na urina e confirmação com histopatologia.

Figura 17- Infiltração do tecido ósseo por células neoplásicas com o imunomarcador sinaptofisina. Cariomegália (cabeças de seta), células multinucleadas (setas) e figuras de mitose (círculos) (Imagem adaptada de Gregor *et al*, 2022)



6. Maneio médico, cirúrgico, quimioterapia e radioterapia

6.1 Maneio médico

Os antagonistas α -adrenérgicos contrariam os efeitos vasoconstritores da estimulação dos recetores α , estimulação essa presente em casos de feocromocitoma (devido à ligação das catecolaminas a estes recetores) e que levam a crises hipertensivas, arritmias, edema pulmonar e isquemia do miocárdio. Este efeito não anula a produção de catecolaminas, mas sim a ligação entre estas e os recetores [1, 2, 9] Sendo a fenoxibenzamina um bloqueador não competitivo dos recetores α_1 e α_2 , é o fármaco mais utilizado para controlar a hipertensão associada ao feocromocitoma, e como segunda opção a prazosina (um fármaco bloqueador seletivo dos recetores α_1). [1, 2, 9, 81] Pode também ser utilizada fentolamina intravenosa no caso de uma crise hipertensiva. [1] A ação destes bloqueadores α é diminuir a pressão sanguínea e consequentemente diminuir a probabilidade de arritmias ventriculares. [9] A dose inicial de fenoxibenzamina é de 0,25-0,5mg/kg de 12 em 12h, no entanto, devido à libertação paroxística das catecolaminas, o ajuste da dose é relativamente complicado. [1, 2, 9] Assim, o aconselhado é aumentar a dose a cada três ou quatro dias até observação de sinais clínicos de hipotensão como letargia, fraqueza ou síncope, ou até existirem sinais clínicos relacionados com *overdose* como vômito, ou, por fim, se já tiver alcançado uma dose de 1-2mg/kg a cada 12h. [1, 2, 9, 35]

Só após a estabilização com um bloqueador dos recetores α durante alguns dias, pode ser adicionado um bloqueador dos recetores β_1 (por exemplo, atenolol na dose de 0,2-1 mg/kg a cada 12-24h) ou como segunda opção um bloqueador não seletivo dos recetores β (propranolol) para controlar arritmias e taquicardias. [1, 2, 9, 35] Não se pode inverter esta terapêutica nem começar ambos os bloqueadores em simultâneo visto que, se os recetores β forem bloqueados sem os recetores α também bloqueados, pode exacerbar a hipertensão. [1, 2, 9] Este tipo de tratamento médico já foi descrito com sucesso tanto em cães como gatos. [18, 49]

Outra opção, utilizada apenas em medicina humana são os bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, mas já provaram ser menos eficazes do que os descritos anteriormente, exceto no tratamento de cardiomiopatias induzidas pela elevada concentração de catecolaminas em circulação, visto que minimizam o vasoespasmo coronário e miocardite. [9, 44] É de notar que a utilização de amlodipina pode aumentar os níveis de epinefrina circulante e resultar num falso positivo, no entanto, está provado que não altera as concentrações de metanefrina e normetanefrina no plasma. [72]

O tratamento anti-hipertensivo deve ser mantido durante duas a três semanas antes da adrenalectomia, visto que está relatado (ainda apenas num estudo de Herrera *et al* (2008) em medicina veterinária) que a mortalidade pós-cirúrgica diminui com tratamento prévio, ou, no caso de não se prosseguir para tratamento cirúrgico, durante toda a vida do animal. [1, 2, 81] No estudo

de Herrera *et al* (2008) não existiram diferenças no número de episódios de arritmias, no tempo cirúrgico nem no período pré-operatório, porém, os animais que sofreram arritmias durante a cirurgia e sem tratamento prévio não sobreviveram ao contrário da maioria com tratamento prévio e adrenalectomia. [81] O tratamento médico a longo prazo apenas tem como objetivo o controle de sinais clínicos, sendo que não tem ação sobre a invasão ou metastização do tumor. [1, 2]

O tratamento com toceranib (Palladia®) já foi também estudado como tratamento para feocromocitoma canino, no entanto, os resultados não são conclusivos visto que foram apenas estudados cinco casos e que existiu apenas resposta parcial num dos pacientes e doença estável nos restantes, sendo que ofereceu benefícios clínicos em todos. [82, 83]

6.2 Maneio cirúrgico

O tratamento considerado ideal para casos de feocromocitoma consiste na sua remoção cirúrgica precedida por um período de tratamento médico, no entanto, em casos em que a resolução cirúrgica não seja aconselhada, deve ser realizado tratamento médico durante toda a vida do animal, como referido anteriormente [1, 2, 15] Apesar da remoção apenas da medula da adrenal ser o processo ideal para estes casos, ainda não está descrito em medicina veterinária pelo que se opta pela adrenalectomia completa. [9] A cirurgia considera-se precária não só pela possibilidade de, à manipulação da glândula, despoletar uma descarga de catecolaminas e consequente hipertensão e possível morte, como também pela localização da própria glândula, ou seja, pela profundidade e proximidade de vasos extremamente importantes como a aorta e a veia cava caudal. [8, 9, 56]

A remoção do tumor vai reverter os sinais clínicos associados à produção excessiva de catecolaminas e impedir os efeitos secundários associados ao crescimento do tumor. [1, 2, 9, 35] Contudo, existe um risco anestésico e risco de manipulação do tumor elevados nestes casos. Podem existir episódios de hipertensão, hipotensão (quando o tumor é retirado), taquicardia, arritmias (normalmente taquiarritmias), edema pulmonar, isquemia cardíaca e hemorragia possivelmente fatais (associados à descarga de catecolaminas). Por estes motivos é aconselhada a administração de fenoxibenzamina pré-cirúrgica (pelo menos 14 dias antes), que nem sempre consegue prevenir quadros de hipertensão. [1, 2, 9, 35] Idealmente, o paciente deve ser admitido no CAMV pelo menos 24 horas antes da cirurgia para ser avaliado, monitorizado e receber fluidos (por exemplo NaCL a 0,9%) em taxa de manutenção de forma a diminuir a probabilidade de hipotensão intraoperatória. [9] Devem ser corretamente estudadas as características tumorais, ou seja, se é ou não funcional, se há evidências de metástases (com o auxílio de ferramentas imagiológicas) e se há ou não invasão de outras estruturas, principalmente a nível vascular. [15] Pode ser necessário também a realização de tipificação sanguínea e provas de coagulação tendo em conta que é uma cirurgia com alto risco de hemorragia. [8, 9]

Para que se atinja o sucesso nesta cirurgia são necessários um cirurgião e anestesista

experientes e uma excelente comunicação entre ambos de forma a prever e atuar quando de uma descarga de catecolaminas principalmente durante a indução, intubação, incisão cirúrgica e manipulação da adrenal. Para além disso, é importante existir material cirúrgico suficiente e/ou um assistente para que o cirurgião consiga uma boa visão do campo operatório. [8] Para uma boa monitorização anestésica durante a cirurgia considera-se necessário um eletrocardiograma, pulsioxímetro, esfigmomanómetro (idealmente medição da pressão arterial direta) e um sensor de capnografia, sendo que a medição do débito de urina e da pressão venosa central podem também ser úteis. [9, 35]

Não existe nenhum protocolo definido relativamente aos fármacos utilizados para pré-medicação e indução, no entanto, está relatado que um opióide que não cause libertação de histamina é adequado como, por exemplo a metadona, seguida de indução com propofol (como agente único ou combinado com fentanil, sufentanil, alfentanil ou remifentanil se pretendermos apenas anestesia intravenosa), tiopental ou etomidato, são boas opções. [9, 29, 35] Para manutenção inalatória, tanto isoflurano como sevoflurano são consideradas boas opções. [9, 29] Os fármacos já reportados em humanos que não devem ser utilizados nestes casos são fármacos arritmogénicos, colinérgicos ou potenciadores do efeito das catecolaminas como: atropina, cetamina, acepromazina, clorpromazina, morfina, meperidina, droperidol, halotano, desflurano, succinilcolina e atracúrio. [9, 29, 35]

As medicações de emergência nesta situação são um bloqueador alfa-adrenérgico de curta ação para contrariar a hipertensão, como a fentolamina, na dose inicial de 0,02 a 0,1 mg/kg e posteriormente em infusão contínua. [2, 8, 9, 35] No entanto pode ser necessário um vasodilatador como o nitroprussiato de sódio na dose de 0,001 a 0,008mg/kg/min. [2, 8, 9, 35] Se existirem taquicardias, um antagonista dos recetores β_1 de curta ação, como o esmolol na dose de 0,05 a 0,5mg/kg e posterior infusão contínua na dose de 0,05 a 0,2mg/kg ou propanolol na dose de 0,02 a 0,1mg/kg pode ser útil. [2, 8, 9, 29, 35] No caso de arritmias ventriculares graves pode também ser adicionada lidocaína na dose de 2 a 4mg/kg e posterior infusão contínua na dose de 0,02 a 0,08mg/kg. [2, 9, 29, 35] No caso de hipotensão (após remoção da fonte de catecolaminas), os anti-hipertensivos devem ser descontinuados e deve ser realizada fluidoterapia de preferência com cristalóides e, se necessário adicionar dobutamina, fenilefrina, norepinefrina ou vasopressina na tentativa de aumentar a contratilidade e o tónus vascular. [9, 35] Também já foi descrita a utilização de sulfato de magnésio em infusão contínua para diminuir a libertação de catecolaminas. [35]

A abordagem de laparotomia mais utilizada é a abordagem através da linha média porque permite uma melhor observação dos restantes órgãos para pesquisa de metástases, melhor observação se for realizada uma adrenalectomia dupla (apesar de ser uma cirurgia com maiores riscos) e uma melhor exposição da veia cava caso haja oclusão. [29, 35, 84] No entanto esta abordagem poderá ser mais difícil em cães com peito profundo. [29, 35, 84] Após aplicação de um afastador, pode ser possível afastar o cólon e as ansas intestinais medialmente para uma exposição da adrenal e rim esquerdos. [35] Para uma exposição da adrenal e rim direitos, faz-se

a ressecção do ligamento hepatorenal e retraem-se os lobos lateral direito e caudado do fígado, o estômago e o baço cranialmente e o rim caudalmente. [29, 35] Pode ser necessária para uma maior exposição da cavidade abdominal, estender a incisão paracostal, ou seja, incidir a fáscia do músculo reto abdominal e as fibras do músculo oblíquo externo, oblíquo interno e transversos. [29, 35] A abordagem através do flanco também pode ser utilizada em massas unilaterais de menor dimensão tendo menor probabilidade de herniação comparativamente à abordagem anterior. [35, 84] Pode aumentar-se a exposição colocando uma almofada a nível da coluna lombar ou colocando o paciente em decúbito esternal, permitindo assim uma deslocação ventral do fígado e duodeno. [29, 35] É realizada uma incisão de cerca de 10 centímetros, iniciando-se caudalmente à última costela e três a quatro centímetros abaixo das apófises das vértebras, de direção dorsoventral, ou seja, incidindo os músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transversos. [35] Pode ser necessária a retração do rim para conseguir expor a adrenal e/ou retração cranial das costelas mais caudais. [35]

A abordagem laparoscópica comparativamente à laparotomia tem vantagens como redução do tempo de cirurgia, redução do tempo de recuperação e menor número de complicações pós-cirúrgicas como pneumonia, septicémia, insuficiência renal, infeção e paragem cardíaca (ainda não observada em medicina veterinária). [2, 9, 29, 35, 59] Porém tem de se ter em consideração que a laparoscopia é apenas elegível quando o tamanho do feocromocitoma o permite (menor que quatro centímetros) e se não existir invasão de outras estruturas. [2, 9, 29, 35, 59] Já foram realizados estudos em medicina veterinária sobre comparação das complicações pós-cirúrgicas relativamente à laparoscopia e laparotomia tendo a laparoscopia todas as vantagens referidas anteriormente. No entanto, este estudo refere-se a adrenalectomias de tumores adrenocorticais pelo que são necessários mais estudos para confirmar se o mesmo é aplicável a feocromocitomas. [59] É de maior importância, nesta abordagem, existir um estudo prévio sobre as características do tumor, nomeadamente com TC ou RM para que exista uma seleção adequada da técnica de adrenalectomia para o paciente e o tipo de tumor. [29, 35] Esta abordagem pode ter ainda mais complicações quando se trata da adrenal direita em virtude da cápsula da adrenal direita nos cães poder ter continuidade com a túnica externa da veia cava caudal. [29] A abordagem realizada é transabdominal lateral em que um dos campos (dorsal ao rim) é utilizado para colocar um afastador e os outros três campos são colocados em semicírculo ventrocaudalmente ao rim. [35] Da mesma forma que a abordagem através do flanco, pode ser colocada uma almofada a nível da coluna vertebral para aumentar a exposição ou colocar o paciente em decúbito esternal. [29, 35, 58, 85] Houve um estudo em que, para além da colocação do paciente em decúbito esternal, foi retirado o suporte abdominal, para que as vísceras abdominais se dispusessem ventralmente e, conseqüentemente, existisse um aumento de visibilidade da glândula adrenal com minimização de manipulação de outros órgãos, reduzindo assim o tempo cirúrgico. [85] Apesar de já existirem relatos de abordagens de adrenalectomias realizadas com sucesso apenas com dois campos em cães, nenhum dos tumores adrenais neste estudo era um feocromocitoma, pelo que carece de mais estudos. [58] Uma das desvantagens da abordagem

laparoscópica é que por vezes a massa tem de ser removida em fragmentos, podendo provocar uma perda de pequenos fragmentos na cavidade peritoneal. [35] Para além disso é necessário material específico e um cirurgião com experiência e nem todos os casos são selecionáveis. [59] As afeções que consideram os pacientes não elegíveis para esta abordagem são: alterações ácido-base ou metabólicas, coagulopatias não controladas, arritmias severas não controladas, hipertensão não controlada, doenças cardiorrespiratórias graves, hérnias diafragmáticas, invasão do tumor nos tecidos circundantes e massas de tamanho acima de quatro centímetros. [29]

Em todas as técnicas, aquando da exposição da adrenal, deve incidir-se o peritoneu perto da glândula, a veia frenicoabdominal é isolada, laqueada e cortada deixando a glândula ligada apenas dorsalmente através dos vasos. [29, 35] Adotando uma abordagem atraumática, dissecam-se os ligamentos da glândula às restantes estruturas com instrumentos rombos, laqueiam-se os vasos dorsais à glândula e os vasos ligados à artéria renal (com hemoclips para vasos grandes ou eletrocautério para vasos pequenos). [29, 35] É extremamente importante, no caso de feocromocitoma, não manipular a glândula ou manipular o menos possível até que o máximo de vasos estejam laqueados para diminuir a quantidade de catecolaminas libertadas para a circulação sanguínea. [29] Quando existe envolvimento do rim ou invasão da veia renal pode ser necessária realizar simultaneamente uma nefrectomia, condição que pode piorar o prognóstico. [10, 35, 86]

No caso de existir um trombo na veia cava caudal e for realizada cirurgia para a sua remoção, é essencial a tipificação do sangue do animal devido à probabilidade de hemorragia, sendo que alguns cirurgiões referem que, durante esta fase da cirurgia pode ser necessária provocar hipotermia intraoperatória para a oclusão temporária da veia cava, de forma a proteger os órgãos vitais de hipoxia. [20, 35, 81] São colocados, sem apertar, torniquetes de Rummel (trombo de maiores dimensões) ou de Satinsky (trombo de menores dimensões) na veia cava caudal, cranial e caudalmente ao trombo, retira-se a adrenal como anteriormente explicado, tendo o cuidado de não laquear a sua ligação à veia cava caudal. [29, 35] São depois apertados os torniquetes e feita uma incisão longitudinal na veia cava, realizando a trombectomia. [29, 35] Estão descritos casos de trombos muito extensos em que se realiza adicionalmente a resseção de parte da veia cava, sendo mais importante realizar a oclusão progressivamente durante a cirurgia e retirando ambos os elementos em bloco, se possível. [29, 35, 86, 87] É de referir que, em animais que tenham hiperadrenocorticismo concomitante, pode existir um aumento do tempo de cicatrização pelo que pode ser necessário utilizar suturas com fios não absorvíveis (polipropileno) ou suturas com fios absorvíveis, mas monofilamentosos (polidioxanona ou poligliconato). [29, 35]

Quando existe rotura e hemorragia e se realiza uma adrenalectomia de urgência, os períodos peri e pós operatórios têm maiores complicações e o paciente tem maior probabilidade de poder necessitar de transfusão sanguínea, tratamento de arritmia e hipotensão, e períodos mais longos de hospitalização, para além de estar associado a um pior prognóstico. [88] Geralmente, os tumores de maior dimensão têm maior probabilidade de invasão de estruturas adjacentes, rotura

e hemorragia contribuindo para maior tempo anestésico e operatório, maior probabilidade de complicações peri e pós-operatórias, revelando assim a importância de uma detecção e remoção da glândula precoce. [88]

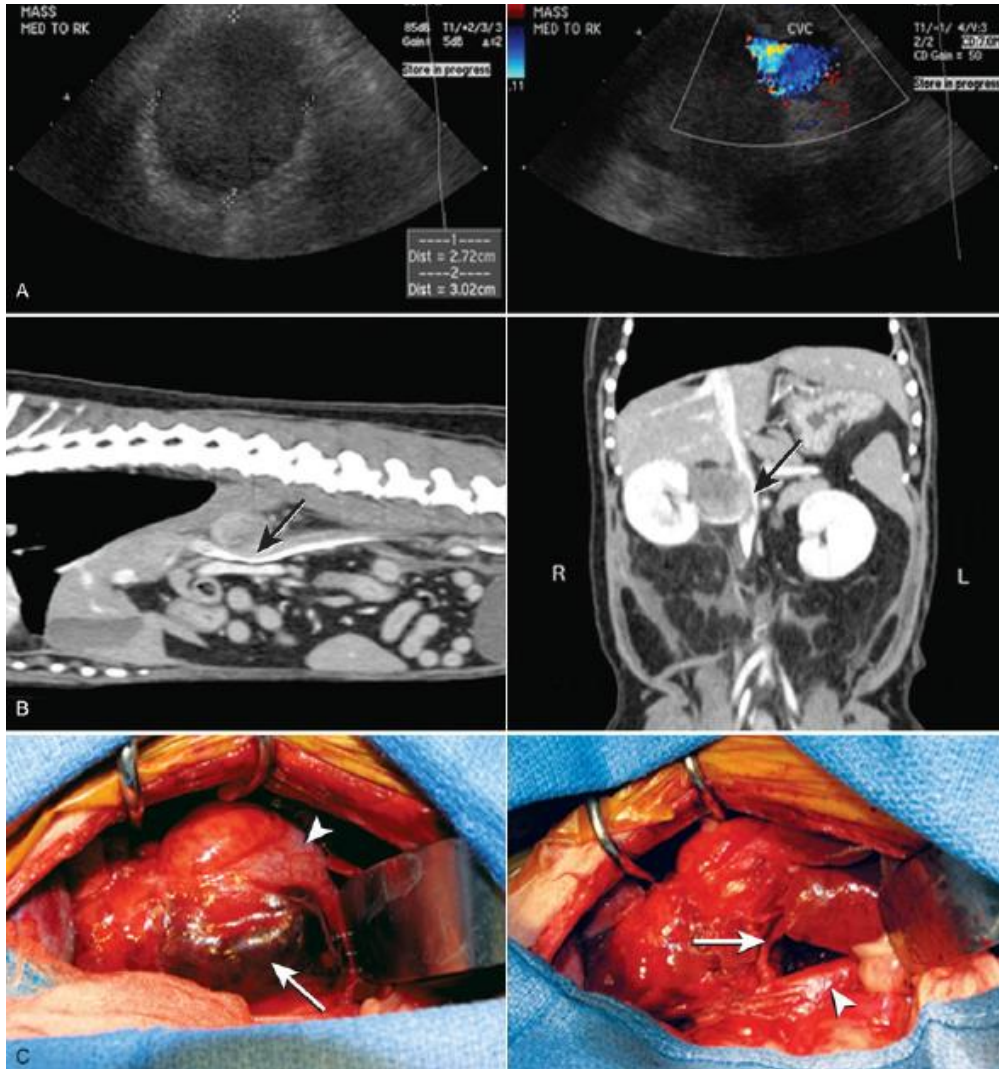
As contra-indicações para a realização de uma adrenalectomia, qualquer que seja a abordagem, assentam no estado geral do animal, se está debilitado ou com doença concomitante que impeça a realização de uma cirurgia com sucesso, ou do estado de invasão do tumor, em que o cirurgião pode considerar não ser possível retirá-lo com sucesso. [9, 82] É de notar que o caso de invasão vascular pode não ser suficiente para impedir a cirurgia, sendo possível realizar uma trombectomia e adrenalectomia simultaneamente sem aumentar as complicações pós-operatórias, desde que a extensão do trombo não atinja o hilo hepático. [2, 9, 20, 89] No caso de adrenalectomia bilateral é necessário existir um plano médico hormonal para o resto da vida do animal e deve ser comunicado ao tutor os sinais clínicos a observar perante uma crise Addisoniana (inapetência, vômito, fraqueza). [9, 29]

Durante esta cirurgia, se ainda não existir diferenciação clínica entre um tumor adrenocortical ou um feocromocitoma, pode ser aplicada solução de Zenker (dicromato ou iodato de potássio) no tumor, que oxida as catecolaminas formando um pigmento castanho-escuro entre dez a vinte minutos. [29, 43] Pode também ser realizada após a remoção do tumor. [43, 63]

Na **figura 18** apresenta-se em A uma imagem ecográfica de uma massa hipoeecóica craniomedial ao rim direito em que o *Doppler* indica que há compressão ou invasão da veia cava caudal. Em B encontra-se a imagem de TC do mesmo paciente, confirmando-se através da seta a compressão da veia cava previamente referida. Em C apresenta-se um exemplo de adrenalectomia, sendo que na imagem da esquerda, é possível observar a massa na adrenal (seta) presente entre o rim (cabeça de seta) e a veia cava. Na imagem da direita consegue observar-se a vasculatura renal (seta) e a veia cava (cabeça de seta) após a remoção da massa.

Os pacientes devem ser hospitalizados por 48 horas após a cirurgia para monitorização das seguintes possíveis complicações: arritmias, dispneia, hemorragia, hipertensão ou hipotensão (devido à diminuição abrupta de catecolaminas em circulação com manutenção do bloqueador dos recetores alfa ou hipovolémia), tromboembolismo pulmonar e pancreatite. [2, 9, 35, 84] A pancreatite desenvolve-se após manipulação do pâncreas ou após episódios de hipotensão durante a cirurgia. [89] Deste modo, é necessária uma monitorização constante de pressão arterial, ECG e medição de hematócrito, proteínas totais, glucose, eletrólitos e exames físicos regulares. [9, 29] Após a remoção do tumor não é muito comum em animais de companhia existir hipertensão, sendo a hipotensão a consequência mais relevante da ausência do tumor. [9] Uma das complicações mais comuns e, potencialmente fatal, após esta cirurgia é o tromboembolismo pulmonar, sendo ainda mais importante a monitorização nos casos em que o animal entra em dispneia, a realização de hematócritos a cada duas horas, para além de administração de agentes trombolíticos. [29]

Figura 18- Exemplo de ecografia, tomografia computadorizada e adrenalectomia
(Imagens retiradas de Johnston & Tobias, 2017)



6.3 Quimioterapia e radioterapia

Existem alguns fármacos utilizados em medicina humana com pouco sucesso e ainda não estudados em animais de companhia como é o caso da metirosina (um inibidor da tirosina hidroxilase, ou seja, da enzima que participa na síntese de catecolaminas) e sunitinib (um fármaco antiangiogénico).^[9] A radioterapia com isótopo de iodo 131 metaiodobenzilguanidina (¹³¹I-MIBG) ou análogo da somatostatina está também descrita em humanos e, no caso de um cão, no entanto, a remissão completa é rara sendo necessários mais estudos.^[9, 14, 15, 62]

Em medicina humana, os resultados de quimioterapia são variáveis e quase sempre não promissores quando existe metastização, sendo os agentes mais utilizados a estreptozotocina em combinação com ciclofosfamida, dacarbazina e vincristina, não tendo sido descritos em medicina veterinária.^[1, 14, 15, 36] Existe um relato relativamente à utilização de mitotano num feocromocitoma associado a hiperadrenocorticismismo em que o tamanho do tumor reduziu e o canídeo viveu 280 dias após o diagnóstico.^[90] No entanto, os autores não excluem a hipótese de que pudesse haver um tumor adrenocortical concomitante e a redução do tamanho do tumor fosse relativo ao tumor adrenocortical e não ao feocromocitoma.^[90]

Recentemente, foi estudado num total de oito cães não elegíveis para cirurgia, o tratamento com radioterapia estereotáctica corpórea com resultados promissores tendo existido controlo do tamanho tumoral e resolução de sintomas associados ao tumor.^[82] Para além disso, este tipo de radioterapia é também útil em casos de hemoabdomen ou hemorragia adrenal e apesar de ainda não se conhecer exatamente o mecanismo de atuação, sabe-se que a radiação funciona como agente hemostático.^[82] Tendo em conta os resultados obtidos neste estudo, este tipo de radioterapia pode ser uma opção futura para pacientes não aptos a adrenalectomia, no entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia deste tratamento.^[82]

Idealmente, o desenvolvimento de um tratamento para além da cirurgia seria benéfico tendo em conta que nem todos os feocromocitomas são operáveis.^[62]

7. Prognóstico

O prognóstico depende maioritariamente de: tamanho do tumor, presença de metástases ou invasão local, ou seja, potencial de malignidade, a sua atividade endócrina, presença de doenças concomitantes (normalmente relacionadas com a idade, sendo que se pode considerar a idade também um fator de prognóstico) e, se realizada adrenalectomia, depende também das complicações intraoperatórias. [1, 2, 14, 29] O tempo médio de vida relatado após diagnóstico de feocromocitoma é de 374 dias, mas este valor está dependente de inúmeros fatores. [15]

No caso de remoção cirúrgica, o prognóstico é de reservado a bom, com uma esperança média de vida entre dois meses e três anos. Apesar de tumores menores que três centímetros, sem invasão vascular e sem metástases têm melhor prognóstico que tumores grandes, invasivos e com metástases, está descrito que mesmo em tumores mais pequenos, se só for realizado tratamento médico, a esperança média de vida ronda os 12 meses. [1, 9, 84] O facto de existir invasão, em si, não é um fator de pior prognóstico, no entanto, como a realização de trombectomia ou ressecção da veia cava pode aumentar o tempo cirúrgico, principalmente se existirem complicações, pode revelar-se um pior prognóstico por essa razão. [9, 15, 81, 88, 91] De qualquer das maneiras, já foram descritos casos em que a remoção de trombos não se revelou prejudicial na esperança de vida do paciente, pelo que são necessários mais estudos para comprovar esta hipótese. [86] No caso de hemorragia por rotura do tumor, a probabilidade de complicações peri e pós-operatórias é mais elevada, com um pior prognóstico. [88] Todavia, se for ultrapassado o período pós-operatório sem complicações, não existe diferença de esperança de vida a longo prazo. [88]

Os fatores de prognóstico analisados por Herrera *et al* (2008) com uma amostra significativa de cães com feocromocitoma indicam que uma ausência de arritmias intraoperatórias, uma menor duração da cirurgia, um tratamento prévio com fenoxibenzamina e uma idade mais jovem são fatores de prognóstico favorável. [81]

Sendo a adrenalectomia uma cirurgia com muitos riscos inerentes, é importante diminuir o risco de complicações intra e pós-operatórias, realizando por exemplo tratamento médico prévio. [9, 16, 81] No entanto, segundo o estudo de Herrera *et al*. (2008), que compara pacientes com feocromocitoma submetidos a adrenalectomia com e sem tratamento prévio com fenoxibenzamina, não existe diferença entre os dois grupos relativamente a complicações intraoperatórias. [9, 16, 81] Os fatores de risco que podem afetar a sobrevivência do paciente após a cirurgia são coagulação intravascular disseminada, pancreatite, hipoxia e extensão do tumor na veia cava para lá do hilo hepático. [89] Pacientes sem complicações após a cirurgia e sem metástases ou outras doenças têm uma esperança média de vida maior. [9, 81] Os animais que realizaram cirurgias de urgência após hemorragia adrenal apenas tiveram uma taxa de sobrevivência de 50%. [15]

As doenças concomitantes, como por exemplo neoplasias ou hiperadrenocorticismos, podem afetar negativamente o prognóstico, sendo impulsionadoras, muitas das vezes de doença

tromboembólica, síndrome respiratória aguda grave, síndrome de disfunção orgânica múltipla, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e coagulação intravascular disseminada. [81, 82]

Infelizmente, a maioria dos cães é eutanasiada ou acaba por falecer devido às complicações do efeito das catecolaminas, da trombose associada à invasão vascular, ruptura do tumor ou dos efeitos provocados pelas metástases. [1, 9]

Nos artigos consultados relativos a felinos, a esperança de vida foi de nove meses após diagnóstico e sete meses após adrenalectomia, [18] no entanto, os relatos de feocromocitoma em pacientes felinos são ainda muito escassos, existindo apenas oito artigos relativos a este tema.

Parte III. Apresentação do caso clínico

1. Identificação do paciente e motivo da consulta

Nome: Luke

Espécie: Cão (*Canis lupus familiaris*)

Raça: Indefinida

Sexo e estado reprodutivo: Macho castrado

Idade: 11 anos

Peso: 9kg

Figura 19- Luke. (Fotografia gentilmente cedida pela sua tutora)



O Luke (**Figura 19**) apresentou-se a consulta na Clínica Veterinária ÉvoraPets' no dia 11 de julho de 2022 para avaliar a sua condição cardíaca devido à existência prévia de uma doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral estágio B1 e da válvula tricúspide estágio B1.

2. Anamnese e exame físico

O Luke encontrava-se com os tutores desde o primeiro ano de vida e coabitava com outra cadela. O acesso ao exterior estava limitado a passeios diários à trela. Apresentava as vacinas e desparasitações, tanto interna como externa, em dia. A alimentação era à base de ração seca, duas vezes ao dia, e água *ad libitum*. Como histórico médico, apresentava uma doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral e da válvula tricúspide, ambas em estágio B1, com sinal clínico de tosse. Foi diagnosticado a 16 de dezembro de 2021. Era-lhe administrado um suplemento cardíaco à base de carnitina, espinheiro branco, vitamina E, Coenzima Q10 e taurato de magnésio (Omnocardio®), um comprimido a cada 12 horas.

Ao exame físico, o Luke encontrava-se alerta, com uma condição corporal de cinco em nove. [92] As mucosas encontravam-se rosadas e húmidas, com um tempo de repleção capilar menor que dois segundos. O tempo de retração da prega cutânea estava também abaixo dos dois segundos. A frequência respiratória estava normal, sem evidências de esforço respiratório e com movimentos regulares e uma auscultação pulmonar sem alterações. A frequência cardíaca estava também dentro dos valores de referência, o pulso femoral forte e à auscultação torácica também não se notavam alterações. À palpação abdominal, não se detetaram alterações.

3. Exames complementares de diagnóstico

Com base no exame físico sem alterações, e tendo em conta a idade e que existia uma doença cardíaca ligeira foram realizadas análises bioquímicas, hemograma, ecocardiograma e ecografia abdominal de forma a realizar um *check-up* geral ao Luke.

3.1 Análises laboratoriais (hemograma e perfil bioquímico)

Os parâmetros avaliados no hemograma e perfil bioquímico com ionograma e respetivos resultados encontram-se na **tabela 28 e 29**, respetivamente.

Tabela 28- Hemograma do Luke

Parâmetro	Resultado	Valor de referência
Leucócitos	6,13	5,50 - 16,90 K/ μ L
Neutrófilos	3,45	2,00 – 12,00 K/ μ L
Linfócitos	2,09	0,50 – 4,90 K/ μ L
Monócitos	0,53	0,30 – 2,00 K/ μ L
Eosinófilos	0,04	0,10 – 1,49 K/μL
Basófilos	0,02	0,00 – 0,10 K/ μ L
Eritrócitos	7,27	5,83 – 9,01 M/ μ L
Hematócrito	45,8	36,6 – 54,5%
Hemoglobina	15,0	12,2 – 18,4 g/dL
Volume corpuscular médio	63,0	55,8 – 71,6 fL
Hemoglobina corpuscular média	20,6	17,8 – 28,8 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média	32,7	30,9 – 38,6 g/dL
Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos	15,2	14,7 – 17,9%
Reticulócitos	46,0	10,0 – 110,0 K/ μ L

Tabela 29- Análises bioquímicas e ionograma do Luke

Parâmetro	Resultado	Valor de referência
ALP	23	13 – 83 U/L
Glucose	114	75 -128 mg/dL
ALT	30	17 -78 U/L
Creatinina	0,93	0,40 – 1,40 mg/dL
Ureia	29,6	9,2 – 29,2 mg/dL
Albumina	3,6	2,6 – 4
Globulina	2,9	1,6 – 3,7
Rácio Albumina/Globulina	1,2	0,7 – 1,9
Rácio Ureia/Creatinina	31,8	12,5 – 31,8
Sódio	145	141 – 152 mEq/L
Potássio	4,3	3,8 – 5 mEq/L
Cloro	105	102 – 117 mEq/L
Rácio Sódio/Potássio	33,7	29,9 – 39,2

Como podemos observar, a única alteração presente a nível de hemograma era uma ligeira eosinopenia. Esta pode derivar de um excesso de produção de cortisol ou de um excesso de produção de catecolaminas ou ainda de um caso de infeção aguda, no entanto, costuma estar associada a neutrofilia e linfopenia, ou seja, na sua junção, o leucograma de stress. [9, 32] Esta alteração sozinha, na maior parte dos casos, não tem grande importância clínica. [9, 32]

Nas análises bioquímicas a única alteração é um ligeiro aumento de ureia e consequentemente o aumento do rácio ureia/creatinina. A ureia é um produto do metabolismo da proteína e excretado a nível renal. [1] Pode encontrar-se aumentada devido a causas renais (que diminuem a sua excreção) ou causas pré-renais (por catabolismo proteico). [1] Considerando que o aumento é tão ligeiro e sem outras alterações associadas, puderam descartar-se causas renais. Uma das causas pré-renais é precisamente o excesso de cortisol e o excesso de catecolaminas visto que levam a uma metabolização da proteína necessária para o processo de gluconeogénese. [12]

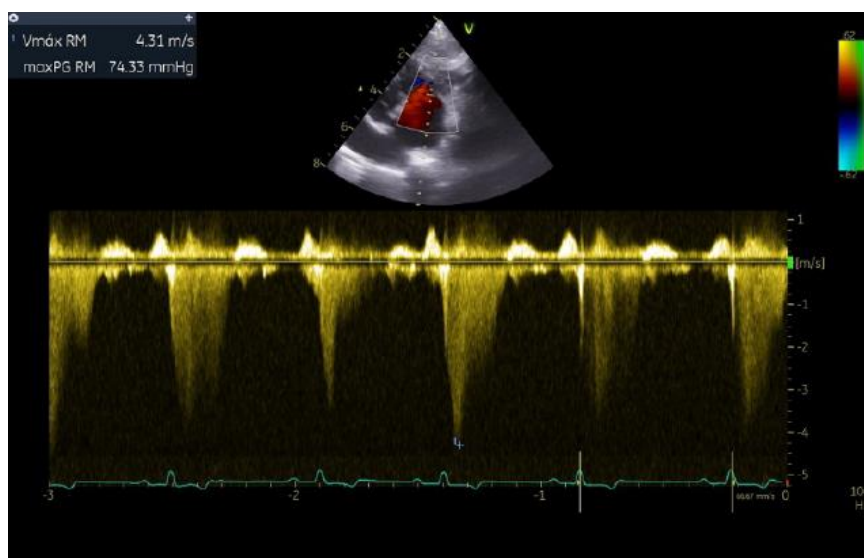
3.2 Ecocardiograma e eletrocardiograma

O ecocardiograma não apresentava alterações relativamente aos realizados anteriormente, ou seja, não se verificaram alterações significativas da função hemodinâmica cardíaca. As insuficiências da válvula mitral (representada na **figura 20**) e tricúspide, com espessamento das

cúspides, mas sem prolapso, não afetavam hemodinamicamente a função cardíaca. São alterações com pouco significado semiológico visto que não existe alteração do tamanho das câmaras cardíacas e sem risco de insuficiência cardíaca congestiva a médio prazo. O prognóstico relativo à função cardíaca é favorável. Colocou-se a hipótese desta insuficiência ser devida a um processo degenerativo tendo em conta a idade do animal.

O traçado eletrocardiográfico não apresentava alterações. Existia apenas uma arritmia sinusal com uma frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto.

Figura 20- Imagem de ecocardiograma com regurgitação da válvula mitral (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)



3.3 Ecografia abdominal

Tendo em conta a idade do paciente, as tutoras tiveram a iniciativa de realizar um *check up* completo, com ecografia abdominal, para obter mais informação sobre o estado de saúde geral do Luke.

Na ecografia abdominal foram avaliadas as seguintes estruturas:

- **Próstata** → atrofiada, simétrica e com parênquima homogéneo;
- **Bexiga** → Moderadamente dilatada com conteúdo anecogénico. Paredes finas (0,15 cm) e regulares sem cálculos urinários nem sedimento. Uretra normal;
- **Rins** → Forma, tamanho e ecogenicidade normais. Medula renal ligeiramente hiperecoica gerando uma diminuição da distinção corticomedular. Pélvis renal normal (<2milímetros) e ureteres normais. Sem evidência de cálculos, estase urinária ou lesões expansivas patológicas.

Rim esquerdo comprimento: 5,01cm; Rim esquerdo/aorta: 6 (normal entre 5,5 e 9,1)

Rim direito comprimento: 4,72cm; Rim direito/aorta: 5,6

- **Baço**→ Normodimensionado, com ecogenicidade normal e textura homogênea. Sem evidência de lesões focais. Altura: 1,28cm
- **Fígado**→ Forma e tamanho normais, com bordos bem definidos, parênquima homogêneo e ecogenicidade normal. Vasos sanguíneos e biliares intra-hepáticos sem irregularidades.
- **Vesícula Biliar**→ Normodimensionada, com paredes finas e regulares, sem evidência de espessamentos inflamatórios, pólipos, cálculos ou sedimento biliar.
Parede: 0,1cm (Normal<0,1cm)
- **Trato gastrointestinal**→ Sem alterações ecográficas clinicamente relevantes.
- **Pâncreas**→ Parênquima homogêneo sem evidência de lesões focais ou inflamação.
- **Linfonodos abdominais**→ Sem linfadenopatias abdominais.
- **Peritoneu**→ Normal, sem evidência de líquido abdominal livre.
- **Adrenais**→ Massa adrenal esquerda, com 1,18cm de diâmetro máximo. Heterogeneidade do parênquima e invasão da veia cava caudal de um trombo com dimensão de 1,33cm x0,99cm. Adrenal direita com dimensões normais e sem alterações.
Adrenal esquerda (altura): 11,8mm (Normal<8mm)
Adrenal direita (altura): 5,7mm (Normal<8mm)

As imagens seguintes representam o aumento da adrenal esquerda comparativamente à adrenal direita (**figura 21**) e a invasão da massa na veia cava caudal (**figura 22**) e respetivo trombo (**figura 23**).

Figura 21- Glândula adrenal esquerda com 1,18cm de altura e glândula adrenal direita com 0,57cm de altura. (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)

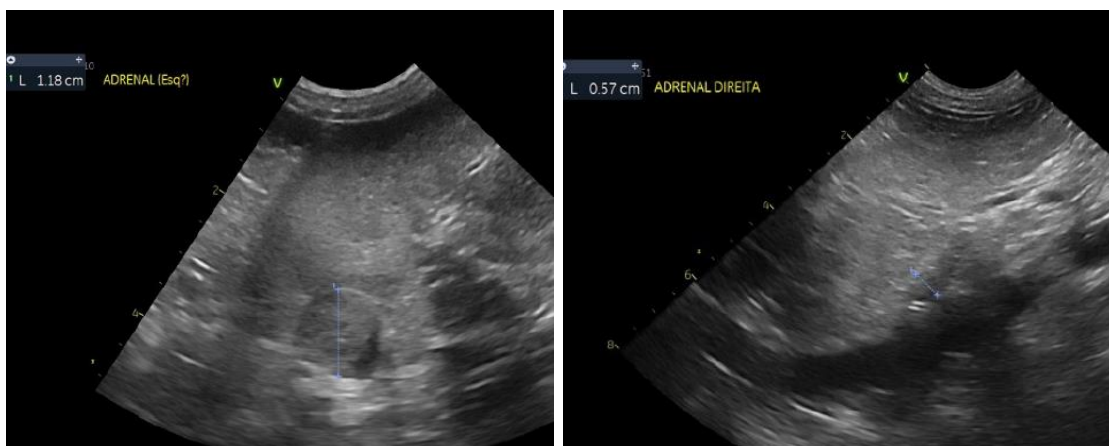
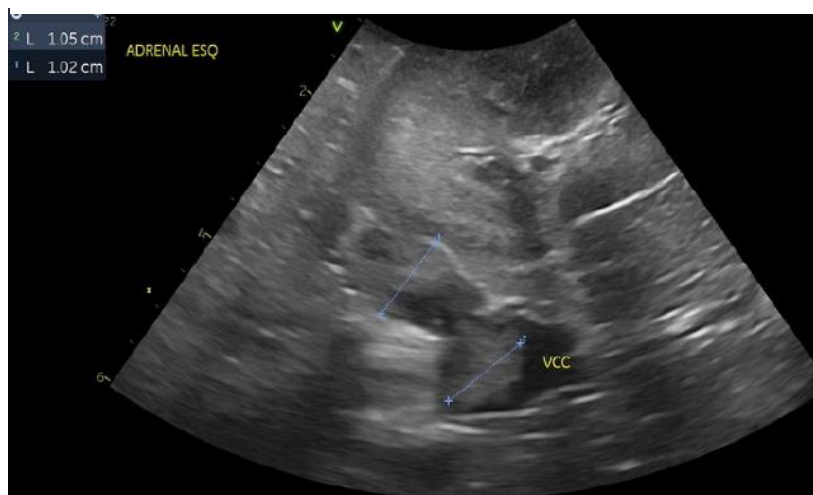


Figura 22- Invasão da veia cava caudal por parte da massa adrenal esquerda (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)



Figura 23- Trombo na veia cava caudal (Imagem cedida pela Dra. Maria João Ferreira)



As características da massa adrenal esquerda descritas anteriormente sugerem malignidade, com diagnósticos diferenciais mais prováveis adenocarcinoma ou feocromocitoma, pelo que foi sugerida uma TC abdominal. Os tutores concordaram em realizar também TC torácica para pesquisa de metástases a nível torácico.

3.4 Tomografia computadorizada

A TC foi realizada no dia 12 de julho de 2022, ou seja, um dia após a realização da ecografia abdominal. Na TC torácica não foram observados nódulos nem massas no parênquima pulmonar e a vascularização pulmonar encontrava-se normal. Não foi observada linfadenopatia mediastinal nem sinais de efusão pleural ou pneumotórax. A coluna torácica não apresentava alterações.

Na TC abdominal observou-se uma massa isoatenuante (representada na **figura 24**) que se estendia a partir do polo cranial da glândula adrenal esquerda, com aproximadamente 9,8cm de comprimento x 1,6cm de altura x 1,9cm de largura de dimensão máxima, que captava contraste intravenoso identicamente à própria glândula e invadia a veia frenicoabdominal esquerda e a veia cava caudal ao nível de L1-L2, causando uma oclusão de 1cm de comprimento x 1cm de altura x 8mm de largura, como representado na **figura 25**. O baço, fígado, linfonodos, trato gastrointestinal, pâncreas, rins, bexiga e glândula adrenal direita não apresentavam alterações.

Foi observada também, dorsalmente e em continuação com o espaço intervertebral T13-L1, um pequeno volume de material extradural hiperatenuante, ventral e lateralizado à esquerda do canal vertebral, sem compressão da medula espinal, compatível com protrusão discal crônica.

Figura 24- Imagens de tomografia computadorizada com uma massa que se estende a partir da adrenal esquerda e invade a veia frenicoabdominal (Imagem cedida pelo Hospital Veterinário do Oeste)

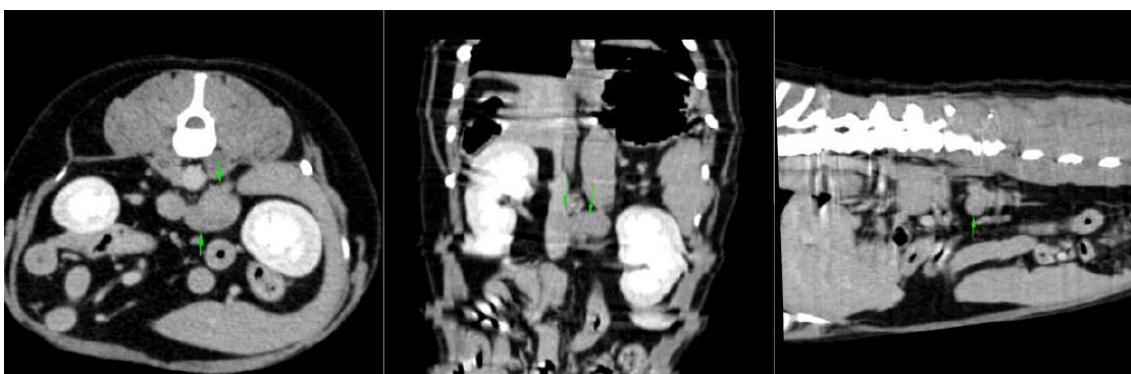
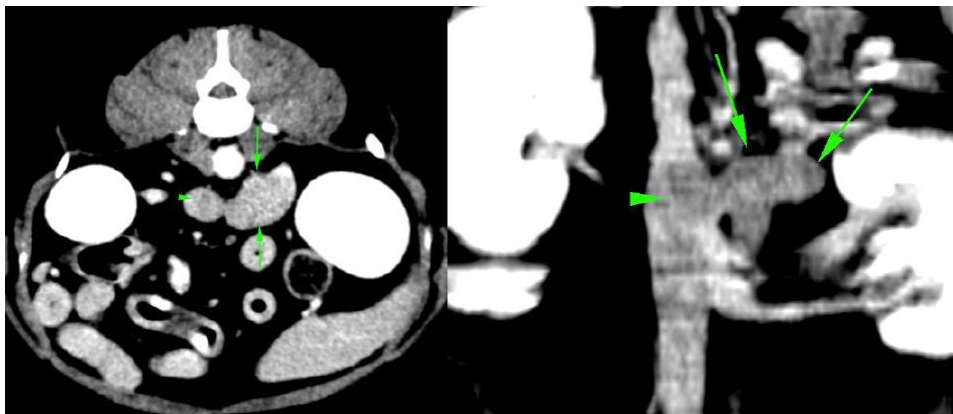


Figura 25- Imagem de tomografia computadorizada com contraste com invasão da veia cava caudal (Imagem cedida pelo Hospital Veterinário do Oeste)



Após a TC, foi recomendada a realização de testes de função adrenal e medição dos níveis de metanefrinas, tendo em conta os diagnósticos diferenciais mais prováveis: hiperadrenocorticism, feocromocitoma ou adenocarcinoma.

3.5 Medição de metanefrinas

Foi recolhida urina por algaliação no dia 12 de julho para a medição das metanefrinas na urina através da cromatografia líquida de alta definição e obtiveram-se os resultados apresentados na **tabela 30**. Após diálogo com o laboratório, foi referido que não apresentavam valores de referência para a medição de metanefrinas em cães.

Tabela 30- Medição de metanefrinas do Luke

Análise	Resultado
Metanefrinas totais	2512 µg/L
Metanefina	410 µg/L
Normetanefrina	1778 µg/L
3-Metoxitiramina	324/L

3.6 Análise de urina

Com a mesma amostra de urina, foi também realizada uma medição das proteínas totais, creatinina e seu rácio e uma análise de urina tipo II, como consta na **tabela 31 e 32**, respetivamente.

Tabela 31- Análise de creatinina, proteínas totais e rácio proteínas totais e creatinina urinários

Análise	Resultado	Valor de referência
Creatinina	85,93 mg/dL	
Proteínas totais (PTs)	6,3 mg/dL	
Rácio PTs/Creatinina	0,07	<0,2 Não proteinúrico

O valor de creatinina na urina não apresentava valores de referência, mas teve utilidade para o cálculo do rácio entre a creatinina e metanefrinas urinárias e posterior comparação com a bibliografia. Para além disso, o rácio entre a creatinina e as proteínas totais deram informação relativamente à função renal que, neste caso, se encontrava normal.

Tabela 32- Análise de urina tipo II

Análise	Resultado	Valor de referência
Cor	Amarelo	
Aspetto	Transparente	
Cheiro	Normal	
Sedimento	Sem sedimento macroscópico	
Glucose	Negativo	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
Densidade	>1050	1,012-1,050
pH	8	5,0-7,0
Proteínas	Negativo	Negativo
Urobilinogénio	Negativo	0,2-1
Nitritos	Negativo	Negativo
Leucócitos	<5	0-5/campo
Eritrócitos	6-20	0-5/campo
Células epiteliais	Ausentes	Raras
Cilindros	Ausentes	Ausentes

Cristais	Raros	Ausentes
Tipologia cristais	Estruvite	
Muco	Ausente	Ausente
Bactérias	Ausentes	Ausentes

As alterações observadas na análise de urina tipo II são densidade e pH elevados e presença de eritrócitos na amostra. As primeiras duas variações devem-se à administração de contraste da TC, tendo em conta que a amostra de urina foi recolhida no mesmo dia. A presença de eritrócitos, visto que existiam poucos cristais de estruvite (derivados, na sua maioria, de infeções urinárias) e tendo em conta que não existia infeção urinária, e a função renal normal, devem-se provavelmente ao método de recolha da urina, através de algaliação ou dos poucos cristais.

3.7 Cálculo dos rácios metanefrinas/creatinina urinários

Tendo em conta a explicação na parte da monografia e após confirmação com o laboratório, não existem ainda valores de referência definidos para a medição de metanefrinas, pelo que estes valores foram comparados com a bibliografia já existente para obter um resultado, ou seja, foi convertida a creatinina de 85,93mg/dL em 859300 µg/L e em 7,553 nmol/L para ser comparada posteriormente com as metanefrinas. Os rácios e respetivos valores de referência para confirmar um caso de feocromocitoma apresentam-se na **tabela 33**.

Tabela 33- Rácio de metanefrinas com creatinina urinários e valores de referência para casos de feocromocitoma

Rácio	Resultado	Valor de referência de feocromocitoma
Creatinina/Metanefrina	2095,853	134,0 – 4576,0
Creatinina/Normetanefrina	483,295	467,0 – 12472,0

3.8 Teste de supressão com dexametasona

Foi realizado o teste de supressão com dexametasona, para exclusão da hipótese de hiperadrenocorticismismo, tendo em conta que mesmo com um resultado favorável à hipótese de feocromocitoma, estes podem existir concomitantemente. Na **tabela 34** apresentam-se os resultados relativos ao teste de supressão com dexametasona.

Tabela 34- Teste de supressão com dexametasona

Amostra	Cortisol	Valor de referência
T0 (antes da administração)	143 nmol/L	20-250
T1 (4h após T0)	26,5 nmol/L	<80
T2 (8h após T0)	24,3 nmol/L	<50

Como é possível observar, houve uma diminuição do cortisol após a administração de dexametasona, concluindo que o paciente não apresentava hiperadrenocorticismo.

3.9 Medição da pressão arterial

Foi realizada a medição da pressão arterial e os resultados encontram-se na **tabela 35**. A medição foi feita em ambiente clínico, pelo que, o aumento da pressão arterial pode não representar a realidade.

Tabela 35- Medição da pressão arterial do Luke em ambiente clínico

Parâmetro	1 ^a medição	2 ^a medição	3 ^a medição	4 ^a medição	5 ^a medição	6 ^a medição
Pressão arterial sistólica	133mmHg	211mmHg	185mmHg	178mmHg	167mmHg	176mmHg
Pressão arterial diastólica	104mmHg	186mmHg	145mmHg	123mmHg	144mmHg	98mmHg

A média da pressão arterial sistólica foi de 175mmHg e da pressão arterial diastólica foi de 133mmHg, ou seja, seria considerado um paciente hipertenso, segundo o *American College of Veterinary Internal Medicine*. [2, 9, 51, 52] Mediu-se regularmente a pressão arterial em casa e os valores diferiram muito dos medidos em ambiente clínico, sendo a média de pressão arterial sistólica 124 mmHg e a média da pressão arterial diastólica de 86 mmHg, não se registrando nenhum episódio de hipertensão. Assim, não se considerou relevante a medição em ambiente hospitalar e não foi prescrita medicação.

4. Tratamento e evolução clínica

Tendo em conta o provável diagnóstico de feocromocitoma com base nos rácios de metanefrina/creatinina e normetanefrina/creatinina, foram explicadas as opções possíveis a seguir às tutoras. De facto, o tratamento cirúrgico está descrito como o mais indicado para estes casos, no entanto, devido à precariedade deste tipo de cirurgia, as tutoras não optaram por esta opção. Como não foi retirado cirurgicamente, também não temos acesso a dados histopatológicos para confirmar a natureza da massa.

Optou-se então, considerando a eficácia comprovada na bibliografia mais recente ^[83], pela administração de toceranib 20mg (idealmente 25mg mas encontrava-se esgotado) e controlos ecográficos abdominais e cardíacos e controlos analíticos regulares.

As análises bioquímicas, hemograma e ionograma não apresentavam alterações relevantes tanto no controlo em outubro de 2022 como no de dezembro de 2022. Foram avaliados diversos parâmetros nas análises bioquímicas do último controlo como: ALT, albumina, ALP, AST, ureia, cálcio, cloro, creatinina, globulinas, glucose, potássio, sódio, bilirrubina total, dióxido de carbono total e proteínas totais, sendo que todos se apresentavam dentro dos valores de referência. Para além disso, é feita a medição regular da pressão arterial que, normalmente em casa, não chega ao limiar da hipertensão, descartando-se assim a medição feita em ambiente clínico e descartando a opção de administração de medicação anti-hipertensiva.

Nos controlos ecográficos abdominais, de outubro de 2022 e novembro de 2022, não existiu evolução das dimensões do nódulo nem da massa intraluminal que resulta da sua invasão da veia cava, sendo que no último se verificou até uma ligeira redução do diâmetro (1,08cm comparativamente aos 1,18cm) da massa original e uma estabilização da invasão da veia cava.

Em novembro de 2022, o Luke apresentou-se novamente a consulta após aumento da dose de toceranib (Palladia ®) de 20mg para 25mg, nauseado e com anorexia. Após administração de maropitant durante três dias, o apetite voltou ao normal. Voltou a baixar-se a dose para os 20mg e até à data da escrita deste relatório, o Luke apresentou um caso clínico estável.

5. Discussão do caso clínico

A idade média de diagnóstico de feocromocitoma é 11 anos em cães, sendo exatamente a idade de diagnóstico do feocromocitoma no Luke. [1, 2, 9] Apesar da incidência em algumas das raças ser maior, pensa-se que esta maioria esteja ligada a fatores sociais das regiões estudadas, nomeadamente popularidade das raças. [2, 9] Sendo o Luke um cão de raça indefinida, não confirma a teoria de maior incidência racial. O Luke é um cão macho castrado e não foi ainda detetada diferença entre machos e fêmeas nem entre animais intactos e esterilizados. [9]

Em concordância com a bibliografia consultada pela autora, a massa do Luke encontra-se sob a forma de um tumor solitário entre 0,5cm a 15cm de diâmetro. [1, 9, 14, 15] O facto de invadir a veia cava caudal e dessa invasão afetar também a veia frenicoabdominal é também um fator mais comum em feocromocitomas do que em outro tipo de tumores adrenais. [10, 20] Um dos locais mais comuns de invasão e metástases de feocromocitoma aparenta ser o osso, pelo que, a hérnia discal presente entre T13 e L1 do Luke deveria ser investigada tendo em conta que o tumor está presente entre os espaços vertebrais L1 e L2. [27, 28]

Apesar de já terem sido descritos casos de feocromocitoma concomitantemente com hiperadrenocorticismo, esta não é uma realidade no caso do Luke. [9, 23] Outro tipo de condições que podiam estar associadas, como tumor na adrenal contralateral [1, 9], associação de outro tumor [1, 9], envolvimento de ambas as glândulas adrenais [30] ou paraganglionomas [14, 15, 36, 37], foram descartadas por exames imagiológicos como TCs e ecografias. Tendo em conta que não foram descobertos outro tipo de tumores, não se pode afirmar que neste caso haja neoplasia endócrina concomitante. [9, 31, 41]

O único sinal clínico do Luke foi tosse, muito provavelmente ligada à doença degenerativa da válvula mitral estágio B1 e à doença degenerativa da válvula tricúspide estágio B1. Não se pensa que esta doença esteja diretamente ligada ao feocromocitoma, mas sim consequência da idade do animal. Tendo em conta que existe invasão da veia cava caudal, seriam expectáveis alguns sinais clínicos como ascite, edema dos membros posteriores ou distensão das veias caudais epigástricas [9, 22, 26], no entanto, o Luke não apresentou sinais clínicos desse tipo. Tendo em conta que não foram descobertas metástases, também não eram expectáveis outro tipo de sinais clínicos. A presença deste sinal clínico relacionado com o problema cardíaco e a ausência de outro tipo de sinais clínicos fizeram com que feocromocitoma não fosse uma das primeiras opções de diagnóstico diferencial para este paciente.

A eosinopenia foi a única alteração no hemograma do Luke, que normalmente não tem grande significado clínico sozinha, estando normalmente associada a neutrofilia e linfopenia, culminando no chamado "leucograma de stress". [9, 32]

Nas análises bioquímicas e ionograma, a única alteração observável é o aumento ligeiro da ureia. Tendo em conta que a ureia é um produto do metabolismo da proteína, é expectável existir um aumento da ureia no caso de um excesso de catecolaminas visto que estas levam a uma metabolização da proteína, processo necessário para a produção de novas moléculas de

glucose. [12]

Segundo o *American College of Veterinary Internal Medicine*, o Luke era considerado um paciente hipertenso com base na primeira medição realizada visto que apresentava uma pressão arterial sistólica média acima de 160mmHg e uma pressão arterial diastólica média acima de 95mmHg. [2, 9, 51, 52] Tendo em conta as medições de controlo seguintes podemos afirmar que o Luke poderá ter normotensão com picos de hipertensão ou que os fatores ambientais geraram uma falsa hipertensão. [2, 9] A última opção é a mais provável visto que nunca mais apresentou um valor de hipertensão em casa. Este tipo de hipertensão classificar-se-ia como secundária visto ser consequência da presença de catecolaminas em excesso devido ao feocromocitoma. Esta hipertensão poderá apresentar consequências renais no futuro, mas por enquanto, os valores renais do Luke apresentavam-se normais. [9]

Tendo em conta que o raio-X não é o método imagiológico mais sensível para deteção de feocromocitoma e visto que foi descoberta a massa adrenal em ecografia, o passo mais lógico seguinte foi realização de TC, tanto torácica como abdominal para pesquisa de metástases e caracterização da massa, respetivamente.

De facto, a ecografia foi a ferramenta que permitiu a descoberta da massa adrenal do Luke, considerando-se assim um incidentaloma. A nível ecográfico, as principais características de feocromocitoma que normalmente diferem de outros tumores adrenais são a ausência de mineralização, a ausência de atrofia da glândula contralateral, a ausência de rotura e a presença de trombos extensos, características que o Luke apresentava, no entanto, podem também ser características semelhantes a outro tipo de tumor ou a outra doença como hiperadrenocorticismo. [8, 9, 23, 54] O tamanho da massa também não permitiu uma visualização perfeita sendo que só se observou a hipertrofia da glândula adrenal esquerda. Foi também possível observar a invasão da veia cava caudal que, segundo Kyles *et al.* (2003) é possível observar em cerca de 80% dos casos. [20]

A tomografia computadorizada é a ferramenta imagiológica mais utilizada para uma melhor compreensão do tumor em si, ou seja, avaliação do tamanho e forma, como das consequências associadas ao tumor, ou seja, invasão ou compressão vascular, observação de metástases e invasão de outras estruturas adjacentes. [2, 9, 24, 43] Foi também utilizado um contraste iodado não iónico, administrado por via endovenosa, para que fosse possível estudar de forma mais pormenorizada a vascularização e invasão vascular do tumor e para uma melhor visualização de estruturas adjacentes. [2, 9, 14, 43] As características de feocromocitoma mais comumente observadas em TCs são a observação de uma massa isoatenuante relativamente à glândula adrenal no abdómen médio-dorsal, margens irregulares, contraste heterogéneo, parênquima muito vascularizado, focos hipocócicos, infiltração capsular e/ou vascular e presença de hemorragia e necrose. [9, 24, 43] No caso do Luke, a massa observada era de facto isoatenuante comparativamente à glândula adrenal e observou-se a invasão vascular da veia frenicoabdominal e da veia cava caudal, no entanto, a massa tinha um padrão homogéneo e não se notou a presença de hemorragia e necrose. Segundo a escala de Pey *et al* (2022) explicada

anteriormente, o Luke encontrava-se no grau mais alto em ambas as veias invadidas visto existir já a presença de tumor no lúmen de ambas as veias. [54]

O preço e a indisponibilidade da ressonância magnética e outro tipo de métodos imagiológicos como PET, SPECT e radiomarcadores, não compensam a ligeira melhoria de imagem relativamente à TC pelo que, não se optou pela sua realização. [60]

A realização de um ecocardiograma e eletrocardiograma são, normalmente, exames muito interessantes na abordagem a um caso de feocromocitoma, visto que o excesso de catecolaminas em circulação resulta numa hipertrofia das câmaras cardíacas, principalmente do ventrículo esquerdo. [1, 9, 30] No caso do Luke, foi apenas detetada uma degenerescência valvular que causava ligeira insuficiência das válvulas mitral e tricúspide, não relacionadas com o feocromocitoma. Ainda assim, considerou-se importante realizar controlos regulares a nível cardíaco para detetar precocemente qualquer alteração que pudesse vir a existir para reverter ou impedir a progressão de uma possível doença cardíaca. [44] O eletrocardiograma não mostrava alterações, sendo que a mais comum em caso de feocromocitoma é a presença de bloqueio atrioventricular de terceiro grau. [30, 44]

Não foi realizada punção aspirativa por agulha fina, visto que, apesar de em medicina veterinária ainda não terem sido reportadas complicações, a exigência a nível técnico deste processo e as consequências que poderiam resultar do procedimento não compensavam o benefício citológico.

Tendo em conta que a medição de metanefrinas apresenta maior sensibilidade que a medição de catecolaminas [9, 33, 64, 68, 69], foram medidas as metanefrinas no caso do Luke. Como ainda não existe consenso relativamente à medição na urina e no plasma [9, 32, 67], optou-se pela medição das metanefrinas na urina. A urina foi colhida por algáliação e as condições de manuseamento e expedição da amostra foram cumpridas consoante recomendações do laboratório de forma a minimizar qualquer erro de amostra. Foram analisadas as metanefrinas totais, a metanefrina, a normetanefrina e 3-metoxitiramina. Tendo em conta que as metanefrinas totais podem encontrar-se alteradas por outras causas como doença renal, doença gastrointestinal, entre outras, [64, 66] e que a 3-metoxitiramina medida na urina não apresenta estudos suficientes para estabelecer um valor de referência, foram analisados apenas os dois outros valores. Sendo assim, e para comparar com o valor de referência de Salesov *et al.* (2015), fez-se o rácio com a creatinina e tanto a metanefrina como a normetanefrina se inseriram nos valores de referência para feocromocitoma, ou seja, mais de quatro vezes superior aos valores de um cão normal. Apesar de na bibliografia existente se notar uma maior sensibilidade da normetanefrina relativamente à metanefrina [64], neste caso, ambos os valores estavam dentro do expectável para um caso de feocromocitoma.

Não se considerou necessária a realização de mais testes bioquímicos como a medição da inibina, do ácido vanilmandélico ou da clonidina, tendo em conta que a informação fornecida seria a mesma.

Foi apenas realizado o teste de supressão com dexametasona para exclusão de hiperadrenocorticismo porque não só podem ser doenças concomitantes, como também se sabe que o hiperadrenocorticismo pode aumentar o teor de catecolaminas. [68] Os resultados deste teste concluíram que o Luke não tinha hiperadrenocorticismo.

O tratamento descrito como o ideal para os casos de feocromocitoma é o tratamento cirúrgico [1, 2, 15], mas, tendo em conta a precariedade deste tipo de cirurgia e o estado de saúde do Luke, não se optou pela ressecção da adrenal cirurgicamente.

Como tratamento médico, recorreu-se à utilização de toceranib, numa tentativa de diminuir a progressão da doença, visto que na bibliografia existente, existiram pacientes com benefício clínico. [82, 83]

Considerando a ausência de sinais clínicos, inclusive de hipertensão, não foi também prescrita nenhuma outra medicação.

Depois de todos os testes realizados, apenas a histopatologia muitas vezes associada à imunohistoquímica, permite afirmar que estamos perante um feocromocitoma [63], pelo que, tendo em conta que a massa não foi analisada histopatologicamente, não podemos afirmar com certeza que o caso do Luke é um feocromocitoma.

O prognóstico depende de diversos fatores e considera-se apenas uma conjectura e não uma realidade. Segundo a bibliografia consultada, o tempo médio de vida relatado após diagnóstico de feocromocitoma é de 12 meses [1, 9, 84], no entanto, e principalmente no caso do Luke, é importante constatar que o diagnóstico foi feito numa ecografia de rotina e não com base em sinais clínicos já existentes. Tendo em conta que a maioria dos feocromocitomas são detetados já na presença de sinais clínicos, pensa-se que o prognóstico do Luke seja mais favorável do que a maioria dos feocromocitomas. O facto de existir invasão da veia cava caudal também já se revelou não ser, em si, um fator negativo de prognóstico [9, 15, 81, 88, 91]. Com base na pesquisa realizada e no estado de saúde do Luke, considera-se um prognóstico reservado, visto que o único tratamento possível neste caso seria a cirurgia e não foi realizada, a favorável, visto que não apresenta sinais clínicos e existiu até uma ligeira redução da massa, após a administração de toceranib.

Conclusão

A realização do estágio curricular e posterior redação deste relatório de estágio permitiram à estagiária aplicar os conteúdos lecionados durante os cinco anos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária na Universidade de Évora a um contexto mais teórico-prático e mais realista do que será o futuro da realidade profissional médico-veterinária. O estágio curricular na clínica veterinária ÉvoraPets' permitiu o desenvolvimento de competências mais práticas a nível médico e cirúrgico, mas também a nível de comunicação e resiliência. A análise dos dados da casuística observada deu à estagiária uma noção da realidade médico-veterinária desta clínica, tornando-se mais perceptível quais as doenças mais comuns dos animais de companhia neste local e, conseqüentemente, aplicar esta noção num futuro profissional.

O interesse pela área da medicina interna e o facto de ser uma doença algo rara em animais de companhia, levou à escolha do tema da monografia "Feocromocitoma canino". Por não ser comum, o feocromocitoma é ainda um diagnóstico diferencial pensado apenas quando existe alguma anomalia na imagem ecográfica da glândula adrenal. Para além disso, os sinais clínicos são muito inespecíficos e nem sempre estão presentes, dificultando ainda mais o diagnóstico desta doença. Com este relatório, a estagiária espera consciencializar os leitores que num caso de sinais clínicos inespecíficos ou hipertensão sistémica se deve considerar feocromocitoma como parte da lista dos diagnósticos diferenciais e, talvez descobrir mais casos que outrora não teriam sido descobertos. Só considerando como diagnóstico diferencial e posteriormente diagnosticando permitirá uma evolução científica desta doença que levará a um maior número de estudos realizados e exames de diagnóstico com valores de referência devidamente estabelecidos. O tratamento deste tumor passa pela sua resseção cirúrgica, tendo em atenção a todos os riscos inerentes a esta cirurgia.

Considera-se que os objetivos propostos foram cumpridos com a realização do estágio curricular e com a redação deste relatório de estágio contribuindo para um desenvolvimento de competências sociais, teóricas e práticas do exercício da profissão médico veterinária.

Referências bibliográficas

- [1] Nelson RMA. (2020) Disorders of the Adrenal Gland. In *Small Animal Internal Medicine* ed. Johnston, S., Tobias, K., 6ª ed., Elsevier, St. Louis, Missouri, , pp. 889-897.
- [2] Galac S. (2017) Endocrine Disease- Pheochromocytoma. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine- Diseases of the dog and the cat* ed. Ettinger, S.; Feldman, E. & Côte, E.; 8ª ed., vol. 2, Elsevier, Missouri, pp. 1838-1843.
- [3] Budras K., McCarthy P. & Fricke WRR. (2007) *Anatomy of the Dog*, 5ª ed., Hannover, Germany: Schlutersche, pp. 69-72.
- [4] Klein B. (2009) *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*, 4ª ed., vol. 5, Elsevier, Virginia, pp. 410-448.
- [5] Dyce K., Sack W. & Wensing C. (2010) The Abdomen of the Dog and Cat. In *Textbook of veterinary anatomy*, Dyce, K.M.; Sack, W.O. & Wensing, C.J.G.; 4ª ed., Elsevier, Missouri, pp. 434-453.
- [6] Besso J., Pennick D. & Gliatto J. (1997) Retrospective Ultrasonographic Evaluation of Adrenal Lesions in 26 dogs. In *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 38, nº 6, pp. 448-455.
- [7] Oliveira J., Dias M., Fontes A.P., Englar R.E., Vicente G., Ferreira R.L., Galac S. & Leal, R.O. (2022) Ultrasonographic Detected Adrenomegaly in Clinically Ill Cats: A retrospective study. *Veterinary Sciences*, vol. 9, nº 420.
- [8] Sturgeon C. (2015) The adrenal glands. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Surgery* ed. Williams, J.M. & Niles, J.D.; 2ª ed., British Small Animal Veterinary Association- John Williams & Jacqui Niles, Gloucester, Inglaterra, pp. 244-254.
- [9] Reusch C. (2015) Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia. In *Canine & Feline Endocrinology* ed. Feldman, E.; Nelson, R.; Reusch, C.; Scott-Moncrieff, J. & Behrend, E.; 4ª ed., vol. 4, Elsevier Saunders, Missouri, pp. 521-554.
- [10] Schultz R., Wisner E., Johnson E. & MacLeod J. (2009) Contrast-enhanced computed tomography as a preoperative indicator of vascular invasion from adrenal masses in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 50, nº 6, pp. 625-629.
- [11] Barrett K., Barman S. & Boitano S.B.H. (2016) The Adrenal Medulla & Adrenal Cortex. In *Ganong's Review of Medical Physiology*. Barrett, K.; Barman, S.; Boitano, S. & Brooks, H.; 25ª ed., vol. 3, McGraw Hill Education, Nova Iorque, pp. 351-374.
- [12] Goff J. (2015) The Endocrine System. In *Dukes' Physiology of Domestic Animals* ed. Reece, W.; Erickson, H.; Goff, J. & Uemura, E.; 13ª ed., Wiley Blackwell, Pondicherry, India, pp. 633-638.
- [13] Neumann H., Pawlu C., Peczkowska M., Bausch B., McWhinney S., Muresan M., Buchta

- M., Franke G., Klisch J., Bley T., Hoegerle S., Boedeker C., Opocher G., Schipper J., Januszewicz A. & Eng C. (2004) Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Journal of American Medical Association*, vol. 292, n° 8, pp. 943-951.
- [14] Galac S. & Korpershoek E. (2017) Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs. *Veterinary and comparative oncology*, vol. 15, n° 4, pp. 1158-1170.
- [15] Lunn K.F. & Boston S.E. (2013) Tumors of the Endocrine System. In *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* ed. Vail, D.; Thamm, D. & Liptak, J.; 5^a ed., Saunders, St. Louis, MO, EUA, pp. 519-521.
- [16] Bruyette D. (2016) The Adrenal glands. In *The Merck Veterinary Manual* ed. Aiello, S. & Moses, M.; 11^a ed., Pennsylvania, Cengage Publisher Services, pp. 576-577.
- [17] Gregor K., Knebel A., Haverkamp A., Baumgartner W. & Volk H. (2022) Metastatic Canine Pheochromocytoma with Unusual Manifestation. *Journal of Comparative Pathology*, vol. 192, n° 1, pp. 33-40.
- [18] Prego M.T., Dias M.J., Mestrinho L., Englar R., Grinwis G., Galac S. & Leal R.O. (2023) Diagnosis, Treatment and outcome of pheochromocytoma in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 64, n° 6, pp. 415-420.
- [19] Wimpole J., Adagra C., Bilson M., Pillai D. & Foster D. (2010) Plasma free metanephrines in healthy cats, cats with non-adrenal disease and a cat with suspected pheochromocytoma. *Journal of feline medicine and surgery*, vol. 12, n° 6, pp. 435-440.
- [20] Kyles A., Feldman E., Cock H., Kass P., Mathews K., Hardie E., Nelson R., Ilkiw J. & Gregory C. (2003) Surgical management of adrenal gland tumours with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 223, n° 5, pp. 664-662.
- [21] Gilson S., Withrow S., Wheeler S. & Twedt D. (1994) Pheochromocytoma in 50 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 8, n° 3, pp. 228-232.
- [22] Rosol T. & Meuten D. (2017) Tumors of the Endocrine Glands. In *Tumors in domestic animals* ed. Meuten, D.; 5^a ed., Wiley Blackwell, Iowa, pp. 766-833.
- [23] Barthez P., Marks S., Woo J., Feldman E. & Matteucci M. (1997) Pheochromocytoma in dogs: 61 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 11, n° 5, pp. 272-278.
- [24] Gregori T., Mantis P., Benigni L., Priestnall S. & Lamb C. (2014) Comparison of computed tomography and pathologic findings in 17 dogs with primary adrenal neoplasia. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, vol. 56, n° 2, pp. 153-159.
- [25] White R. & Cheyne I. (1977) Bone metastases from a pheochromocytoma in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 18, n° 9, pp. 579-584.
- [26] Platt S., Sheppard B., Graham J., Uhl E., Meeks J. & Clemmons R. (1998)

Pheochromocytoma in the Vertebral Canal of Two dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 34, n° 5, pp. 365-371.

- [27] Boes K., Zimmerman K., Saunders G., O'Rourke L., Crawford N., Ober C., Lambrechts N. & Miller J. (2009) What is your diagnosis? Shoulder mass in a dog with lameness. *Veterinary Clinical Pathology*, vol. 38, n° 4, pp. 511-515.
- [28] Head L. & Daniel G. (2004) Scintigraphic Diagnosis- An Unusual presentation of metastatic pheochromocytoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 45, n° 6, pp. 574-576.
- [29] Fossum T.C.E. (2013) Surgery of the Endocrine System- Surgery of the Adrenal and Pituitary Glands. In *Small Animal Surgery* ed. Fossum T., Dewey C., Horn C., Johnson A., MacPhail C., Radlinsky M., Schulz K. & Willard M.; 4^a ed., vol. 2, Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 633-645.
- [30] Mak G. & Allen J. (2013) Simultaneous pheochromocytoma and third-degree atrioventricular block in 2 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 23, n° 6, pp. 610-614.
- [31] Melian C. (2012) Investigation of Adrenal Masses. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* ed. Peterson, M. & Mooney, C.; 4^a ed., vol. 7, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Inglaterra, pp. 272-276.
- [32] Snead E. (2020) Pheochromocytoma. In *Côté's Clinical Veterinary Advisor Dogs and Cats* ed. Cohn, L. & Côté, E.; 4^a ed., Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 785-786.
- [33] Calsyn J., Green R., Davis G. & Reilly C. (2010) Adrenal pheochromocytoma with contralateral adenocortical adenoma in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 46, n° 1, pp. 36-42.
- [34] Thuróczy J., Sluijs F., Kooistra H., Voorhout G., Mol J., Linde-Sipman J. & Rijnberk A. (1998) Multiple endocrine neoplasias in a dog: Corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. *Veterinary Quarterly*, vol. 20, n° 2, pp. 56-61.
- [35] Nelson R.A.C (2017) Adrenal Glands. In *Veterinary Surgery Small Animal* ed. Johnston, S.; Tobias, K.; 2^a ed., vol. 2, Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 5292-5312.
- [36] Bailey D. & Page R. (2007) Tumors of the Endocrine System. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology* ed. Vail, D.; Thamm, D. & Liptak, J.; 4^a ed., Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 584-610.
- [37] Korpershoek E., Dieduksman D., Grinwis G., Day M., Reusch C., Hilbe M., Fracassi F., Krol N., Uitterlinden A., Klein A., Eussen B., Stoop H., Krijer R., Galac S. & Dinjens W. (2019) Molecular Alterations in Dog Pheochromocytomas and Paragangliomas. *MPDI Cancers*, vol. 11, n° 5, pp. 607-618.

- [38] van Nederveen F., Korpershoek E., Lenders J., de Krijger R. & Dinjens W. (2007) Somatic SDHB Mutation in an Extraadrenal Pheochromocytoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, n° 3, pp. 306-308.
- [39] Nederveen F., Korpershoek E., Lenders J., Krijger R. & Dinjens W. (2007) Somatic SDHB Mutation in Extraadrenal Pheochromocytoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, n° 3, pp. 306-308.
- [40] Holt D., Henthorn P., Howell V., Robinson B. & Benn D. (2014) Succinate Dehydrogenase Subunit D and Succinate Dehydrogenase Subunit B Mutation Analysis in Canine Phaeochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Comparative Pathology*, vol. 151, n° 1, pp. 25-34.
- [41] Galac S. & Griwis G. (2018) Concurrent endocrine neoplasia: more common than you thought?. *Veterinary Record*, vol. 182, n° 11, pp. 320-322.
- [42] Hoerauf A. & Reusch C. (1999) Ultrasonographic Characteristics of Both Adrenal Glands in 15 Dogs With Functional Adrenocortical Tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 35, n° 3, pp. 193-199.
- [43] Rosenstein D. (2000) Diagnostic Imaging in Canine Pheochromocytoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 41, n° 6, pp. 499-506.
- [44] Edmondson E., Bright J., Halsey C. & Ehrhart E. (2014) Pathological and Cardiovascular Characterization of Pheochromocytoma-Associated Cardiomyopathy in Dogs. *Veterinary Pathology*, vol. 52, n° 2, pp. 338-343.
- [45] Henry C. J., Brewer W. G., Montgomery R., Groth A. & Cartee R. (1993) Clinical Vignette- Adrenal Pheochromocytoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 7, n° 3, pp. 199-201.
- [46] Cervone M. (2017) Concomitant multiple myeloma and probable phaeochromocytoma in a cat. *Journal of feline medicine and surgery open reports*, vol. 3, n° 2, pp. 1-6, 2017.
- [47] Rosa C., Schoeman J. & Dvir E. (2012) Budd-Chiari-Like Syndrome Associated with a Pheochromocytoma Invading the Right Atrium in a Dog. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, vol. 67, n° 3, pp. 1-6.
- [48] Whittemore J., Preston C., Kyles A., Hardie E. & Feldman E. (2001) Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 219, n° 3, pp. 329-333.
- [49] Williams J. & Hackner S. (2001) Pheochromocytoma Presenting as Acute Retroperitoneal Hemorrhage in a Dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 11, n° 3, pp. 221-227.
- [50] Kato M. & Mallard J. (2001) Autoresuscitation and pheochromocytoma multisystem crisis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 31, n° 4, pp. 525-530.

- [51] Reusch C., Schellenberg S. & Wenger M. (2010) Endocrine Hypertension in Small Animals. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, vol. 40, n° 2, pp. 335-352.
- [52] Acierno M., Brown S., Coleman A., 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, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 32, n° 6, pp. 1803-1822.
- [53] Armbrust L., Biller D., Bamford A., Chun R., Garrett L. & Sanderson M. (2012) Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 240, n° 9, pp. 1088-1095.
- [54] Pey P., Specchi S., Rossi F., Diana A., Drudi I., Zwingenberger A., Mayhew P., Pisoni L., Mari D., Massari F., Dalpozzo B., Fracassi F. & Nicoli S. (2022) Prediction of vascular invasion using a 7-point scale computed tomography grading system in adrenal tumors in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 36, n° 2, pp. 713-725.
- [55] Pey P., Vignoli M., Haers H., Duchateau L., Rossi F. & Saunders J. (2011) Contrast-Enhanced Ultrasonography of the normal canine adrenal gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 52, n° 5, pp. 560-567.
- [56] Hayes G. (2022) Update on adrenalectomy. *Veterinary Clinical Small Animal*, vol. 52, n° 2, pp. 473-487.
- [57] Bessel-Browne R. & O'Malley M. (2007) CT of Pheochromocytoma and Paraganglioma: Risk of Adverse Events with IV Administration of Nonionic Contrast Material. *Abdominal Imaging - American Roentgen Ray Society*, vol. 188, n° 4, pp. 970-975.
- [58] Collivignarelli F., Bianchi A., Paolini A., Vignoli M., Crisi P., Falerno I., Bonis A., Rosto M. & Tamburro R. (2022) Two-port Laparoscopic Adrenalectomy in Dogs. *MPDI Animals*, vol. 12, n° 21, pp. 1-12.
- [59] Mayhew P., Culp W., Hunt G., Steffey M., Mayhew K., Fuller M., Della-Maggiore A. & Nelson R. (2014) Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, vol. 245, n° 9, pp. 1028-1035.
- [60] Spall B., Chen A., Tucker R., Lahmers K., Righter D. & Hayles J. (2011) Imaging Diagnosis- Metastatic Adrenal Pheochromocytoma in a Dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 52, n° 5, pp. 534-537.
- [61] Berry C., DeGrado T., Nutter F., Garg P., Breitschwerdt E., Spaulding K., Concannon K., Zalutsky M. & Colemand R. (2022) Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F]Fluorobenzylguanidine. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 43, n° 2, pp. 183-186.

- [62] Bommarito D., Lattimer J., Selting K., Henry C., Cohen M. & Johnson G. (2011) Treatment of a Malignant Pheochromocytoma in a Dog Using ¹³¹I Metaiodobenzylguanidine. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 47, n° 6, pp. 188-194.
- [63] Salesov E., Boretti F., Sieber-Ruckstuhl N., Rentsch K., Riond B., Hofmann-Lehmann R., Kircher P., Grouzmann E. & Reusch C. (2015) Urinary and Plasma Catecholamines and Metanephrines in Dogs with Pheochromocytoma, Hypercortisolism, Nonadrenal Disease and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 29, n° 2, pp. 597-602.
- [64] Gostelow R., Bridger N. & Syme H. (2013) Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, vol. 27, n° 1, pp. 83-90, 2013.
- [65] Cameron K., Monroe W., Panciera D. & Magnin-Bissel G. (2010) The Effects of Illness on Urinary Catecholamines and their Metabolites in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 24, n° 6, pp. 1329-1336.
- [66] Prego M. T., Dias M. J., Ferreira R., Gonçalves S., Domingues T., Junus G., Steen V.d.E., Galac S. & Leal R. (2023) Plasma and urinary metanephrine and normetanephrine concentrations using liquid chromatography with tandem mass spectrometry in healthy cats and in a cat with pheochromocytoma. *Journal of veterinary internal medicine*, vol. 37, n° 3, pp. 910-914.
- [67] Quante S., Boretti F., Kook P., Mueller C., Schellenberg S., Zini E., Sieber-Ruckstuhl N. & Reusch C. (2010) Urinary Catecholamine and Metanephrine to Creatinine Ratios in Dogs with Hyperadrenocorticism or Pheochromocytoma, and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 24, n° 5, pp. 1093-1097.
- [68] Kook P., Boretti F., Hersberger M., Glaus T. & Reusch C. (2007) Urinary Catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in healthy dogs at home and in a hospital environment and in 2 dogs with pheochromocytoma. *Journal of veterinary internal medicine*, vol. 21, n° 3, pp. 388-393.
- [69] Kook P., Grest P., Quante S., Boretti F. & Reusch C. (2010) Urinary catecholamine and metadrenaline to creatinine ratios in dogs with a pheochromocytoma. *Veterinary Record*, vol. 166, n° 6, pp. 169-174.
- [70] Berg M., Kooistra H., Grinwis G., Nimwegen S., Faassen M., Kema I., Teske E. & Galac S. (2023) Reference intervals for plasma, urinary and salivary concentrations of free metanephrines in dogs: Relevance to the diagnosis of pheochromocytoma. *Journal of veterinary internal medicine*, vol. 37, n° 1, pp. 173-183.
- [71] Hoglund K., Palmqvist H., Ringmark S. & Svensson A. (2022) Quantification of normetanephrine in canine urine using ELISA: evaluation of factors affecting results. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, vol. 34, n° 1, pp. 28-35.
- [72] Sasaki N., Ikenaka Y., Inoue Y., Ichise T., Nagata N., Ishizuka M., Nakayama S.,

- Nakamura K. & Takiguchi M. (2021) Urinary free metanephrines measurement in dogs with adrenal gland diseases using a new simple liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *The Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 83, n° 4, pp. 648-655.
- [73] Srithunyarat T., Svensson A., Hanas S., Høglund O., Hagman R., Lilliehook I., Olsson U., Ljungvall I., Haggstrom J., Holst B., Pettersson A. & Høglund K. (2018) Evaluation of an ELISA for metanephrines in feline urine. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, vol. 30, n° 6, pp. 887-893.
- [74] Mullins F., O'Shea P., FitzGerald R. & Tormey W. (2012) Enzyme-linked immunoassay for plasma-free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma in adults is not ideal. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 50, n° 1, pp. 105-110.
- [75] Bromel C., Nelson R., Feldman E., Munro C., Kass P., Vico A., Labelle P. & Conley A. (2013) Serum Inhibin Concentration in Dogs with Adrenal Gland Disease and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 27, n° 1, pp. 76-82.
- [76] Arias E., Trigo R., Miceli D., Vidal P., Blanco M. & Castillo V. (2020) Urinary vanillylmandelic acid: creatinine ratio in dogs with pheochromocytoma. *Domestic Animal Endocrinology*, vol. 74, n° 106559, pp. 1-7.
- [77] Bertazzolo W., Didier M., Gelain M., Rossi S., Crippa L., Avallone G., Roccabianca P., Bonfanti U., Giori L. & Fracassi F. (2014) Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Veterinary Clinical Pathology*, vol. 43, n° 3, pp. 453-459.
- [78] Glinicki P., Jeske W., Bednarek-Papierska L., Kasperlik-Zaluska A., Rolonowska E., Gietka-Czernel M. & Zgliczynski W. (2013) Chromogranin A (CgA) in adrenal tumours. *Endokrynologia Polska*, vol. 64, n° 5.
- [79] Doss J., Grone A., Capen C. & Rosol T. (1998) Immunohistochemical Localization of Chromogranin A in Endocrine Tissues and Endocrine Tumors in Dogs. *Veterinary Pathology*, vol. 35, n° 4, pp. 312-315.
- [80] Sako T., Kitamura N., Kawaga Y., Hirayama K., Morita M., Kurosawa T., Yoshino T. & Taniyama H. (2001) Immunohistochemical evaluation of a malignant pheochromocytoma in a wolfdog. *Veterinary pathology*, vol. 38, n° 4, pp. 447-450.
- [81] Herrera M., Mehl M., Kass P., Pascoe P., Feldman E. & Nelson R. (2008) Predictive factors and the Effect of Phenoxybenzamine on Outcome in Dogs Undergoing Adrenalectomy for Pheochromocytoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22, n° 6, pp. 1333-1339.
- [82] Linder T., Wakamatsu C., Jacovino J., Hsieh Y. & Mueller M. (2023) Stereotactic body radiation therapy as an alternative to adrenalectomy for the treatment of pheochromocytomas in 8 dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 21, n° 1, pp.

45-53.

- [83] Musser M., Taikowski K., Johannes C. & Bergman P. (2018) Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of inoperable, metastatic, or recurrent canine pheochromocytomas: 5 dogs (2014–2017). *BMC Veterinary Research*, vol. 14, n° 272.
- [84] Gilson S., Withrow S. & Orton C. (1994) Surgical Treatment of Pheochromocytoma: Technique, Complications, and Results in Six Dogs *Veterinary Surgery*, vol. 23, n° 3, pp. 195-200.
- [85] Naan E., Kirpensteijn J., Dupre. G., Galac S. & Radlinsky M. (2013) Innovative Approach to Laparoscopic Adrenalectomy for Treatment of Unilateral Adrenal Gland Tumors in Dogs. *Veterinary Surgery*, vol. 42, n° 6, pp. 710-715.
- [86] Guillaumot P., Heripret D., Bouvy B., Christiaens G., Poujade A., Delverdier M. & Poncet C. (2012) 49-Month Survival Following Caval Venectomy Without Nephrectomy in a Dog with a Pheochromocytoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 48, n° 5, pp. 352-358.
- [87] Louvet A., Lazard P. & Denis B. (2005) Phaeochromocytoma treated by en bloc resection including the suprarenal caudal vena cava in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 46, n° 12, pp. 591-596.
- [88] Lang J., Schertel E., Kennedy S., Wilson D., Barnhart M. & Danielson B. (2011) Elective and Emergency Surgical Management of Adrenal Gland Tumors: 60 Cases (1999–2006). *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 47, pp. 428-435.
- [89] Barrera J. B. F., Ehrhart E., Withrow S. & 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 242, n° 12, pp. 1715-1721.
- [90] Miura K., Sunahara H., Sakai Y., Isshiki S., Hasegawa M. & Oda M. (2022) Effective treatment with mitotane for a canine case of presumed ectopic Cushing's syndrome-related pheochromocytoma. *Open Veterinary Journal*, vol. 12, n° 5, pp. 762-767.
- [91] Massari F., Nicoli S., Romanelli G., Buracco P. & Zini E. (2011) Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 239, n° 2, pp. 216-221.
- [92] Freeman L., Becvarova I., Cave N., MacKay C., Nguyen P., Rama B., Takashima G., Tiffin R., van Beukelen P. & Yathiraj S. (2011) WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 13, n° 7, pp. 516-525.