

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

TUMORES ADRENAIS NO CÃO

Estudo clínico retrospectivo de diferentes tipos de tumor adrenal

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚLIA SOUSA PEDRO MEDEIROS

Orientador:

Professora Doutora Felisbina Luísa Queiroga

Coorientador:

Doutor Carlos Melián



Vila Real, 2015

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

TUMORES ADRENAIS NO CÃO

Estudo clínico retrospectivo de diferentes tipos de tumor adrenal

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚLIA SOUSA PEDRO MEDEIROS

Orientador:

Professora Doutora Felisbina Luísa Queiroga
Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Coorientador:

Doutor Carlos Melián
*Diretor Clínico do Hospital Clínico Veterinario,
Universidade de Las Palmas da Gran Canaria*

Composição do júri:

Presidente: Maria da Conceição Medeiros Castro Fontes (Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Vogais: Fernanda Aurora Gomes de Seixas Travassos (Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Maria João Miranda Pires (Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Felisbina Luísa Queiroga (Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Vila Real, 2015

DECLARAÇÃO

NOME: JÚLIA SOUSA PEDRO MEDEIROS

C.C.: 12816253

TELEMÓVEL: (+351) 917247066

CORREIO ELETRÓNICO: SPEDRO.JULIA@GMAIL.COM

DESIGNAÇÃO DO MESTRADO: MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA:
TUMORES ADRENAIS NO CÃO – ESTUDO RETROSPECTIVO DE CASOS DE
DIFERENTES TIPOS DE TUMOR ADRENAL

ORIENTADORES:

PROFESSORA DOUTORA FELISBINA LUÍSA QUEIROGA

DOUTOR CARLOS MELIÁN

ANO DE CONCLUSÃO: 2015

DECLARO QUE ESTA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO É RESULTADO DA MINHA PESQUISA E TRABALHO PESSOAL E DAS ORIENTAÇÕES DOS MEUS SUPERVISORES. O SEU CONTEÚDO É ORIGINAL E TODAS AS FONTES CONSULTADAS ESTÃO DEVIDAMENTE MENCIONADAS NO TEXTO E NA BIBLIOGRAFIA FINAL. DECLARO AINDA QUE ESTE TRABALHO NÃO FOI APRESENTADO EM NENHUMA OUTRA INSTITUIÇÃO.

VILA REAL, 25 DE AGOSTO DE 2015

JÚLIA SOUSA PEDRO MEDEIROS

“Sofremos muito com o pouco que nos falta e gozamos pouco o muito que temos.”

William Shakespeare

AGRADECIMENTOS

Foi um percurso de grande intensidade e como tal os agradecimentos são muitos. Aos nomes não referidos as minhas mais sinceras desculpas e muito obrigada.

À Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, personificada pelo seu excelentíssimo Sr. Reitor, Professor António Fontainhas Fernandes, e a todo o Departamento de Ciências Veterinárias, em especial a todos os meus professores, o meu mais sincero agradecimento.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Felisbina Luísa Queiroga, por toda a sua dedicação, paciência e conhecimentos que tão bem me soube transmitir.

Ao meu coorientador, Doutor Carlos Melián, agradeço a simpatia, disponibilidade e colaboração na realização do estudo que é apresentado nesta Dissertação de Mestrado.

Agradeço a toda a equipa do Hospital Clínico Veterinário da Universidade de Las Palmas da Gran Canaria, por me terem recebido de braços abertos e pelo excelente estágio que me proporcionaram. Um agradecimento muito especial, ao Dr. Juan Miguel Méndez e Dr. Óliver Rodríguez por terem partilhado comigo conhecimentos, experiências e alegrias que com toda a certeza nunca me esquecerei. Outro agradecimento muito especial, a todos os meus colegas e amigos internos e estagiários, em especial à Ana e Haridian, por todos os momentos profissionais e pessoais que me proporcionaram dentro e fora do hospital.

A todos do corpo clínico e colaboradores do Hospital Veterinário da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, a todos os meus amigos e colegas de curso, obrigada por terem contribuído para a minha formação profissional e crescimento pessoal. Karin, Sara, Rita, Manel, Tojo e Isa obrigada por tudo. Não poderia estar mais de acordo com Fernando Pessoa quando diz que “O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”. Levo-vos no coração com muita saudade.

João, obrigada pela paciência de santo, por todo o amor, força e conselhos. À minha enorme e tão querida família (pais, irmão, padrinhos, tios, primos) obrigada por todo o vosso apoio, crença nas minhas capacidades e orgulho. Amigos da ilha, obrigada por todos os desabafos e incentivo.

A vocês, meus pais, devo-vos tudo! O meu maior obrigada, maior beijo, maior abraço. Dedico-vos toda essa minha etapa de vida.

RESUMO

O principal objetivo do estudo apresentado nesta dissertação de mestrado é a percepção e avaliação da importância dos vários meios de diagnóstico e sua interpretação conjunta para a correta diferenciação do tipo de tumor adrenal e, por conseguinte, estabelecimento do tratamento mais adequado. Assim, faz parte do presente trabalho uma revisão atualizada do tema e um estudo retrospectivo de quatro casos clínicos de diferentes tipos de tumor adrenal no cão.

Dos quatro casos clínicos em estudo, três são referentes a um tumor adrenocortical, sendo um deles um tumor não funcional, e um referente a um tumor da medula adrenal. Cada um tem a capacidade de produzir uma doença endócrina, a qual está diretamente relacionada com o tipo de hormonas adrenais produzidas pelo tumor. Desta forma, um dos animais apresenta hiperadrenocorticismismo adrenal, outro hiperaldosteronismo primário (tumor conhecido por aldosteronoma) e outro doença provocada pelo excesso de catecolamina (tumor conhecido por feocromocitoma); sendo o quarto animal assintomático. Não é apresentado nenhum caso de tumor produtor de hormonas sexuais, dada a inexistência de relatório de casos com este diagnóstico no Hospital Clínico Veterinário (onde foi realizado o estágio), muito provavelmente por ser subdiagnosticado.

Desta forma, são abordadas quatro etiologias, quatro abordagens diagnósticas e quatro terapêuticas diferentes. O diagnóstico foi e deve ser baseado na história, exame físico e alterações bioquímicas, e confirmado através de técnicas de imagem, provas endócrinas e (se necessário) citologia. Como qualquer outra neoplasia, o tumor pode ainda ser classificado, quanto à sua malignidade, em adenoma ou carcinoma. No entanto, esta classificação é praticamente impossível se baseada apenas em técnicas de imagem e/ou citologia, pelo que não foi possível estabelecer em nenhum caso.

O tratamento ideal é a adrenalectomia, exceto quando o diagnóstico é massa adrenal não funcional, sendo portanto indicado o acompanhamento ecográfico do tamanho da massa e realização de exames complementares com frequência ajustada às necessidades de cada animal. Contudo, nem sempre é possível estabelecer a abordagem diagnóstica e terapêutica ideal, o que está patente em todos os casos apresentados. Nos casos 1, 2 e 3 foi realizado tratamento médico e, uma vez que este não permite a cura (ao contrário da adrenalectomia),

foi também feito um acompanhamento clínico dos animais. No caso 4, dado ser assintomático, foi apenas indicado o acompanhamento médico.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticism adrenal; aldosteronoma; hormonas sexuais; feocromocitoma; massa adrenal não funcional; cão.

ABSTRACT

The main objective of the study presented in this master thesis is the perception and evaluation of the importance of various means of diagnosis and their joint interpretation for the correct differentiation of adrenal tumor type and, thus, the establishment of the most appropriate treatment. Therefore, this work is comprised of an updated review of the theme in question and a retrospective study of four clinical cases of canine adrenal tumors.

Of the four cases, three are adrenocortical tumors, which one of them is a non-functional tumor, and one is a tumor of the adrenal medulla. Each has the ability to produce an endocrine disease directly related to the type of adrenal hormones produced by the tumor. As such, one of the animals present adrenal dependent hyperadrenocorticism, other primary hyperaldosteronism (tumor known as aldosteronoma) and other a disease caused by excess of catecholamines (tumor known as pheochromocytoma); being the fourth case asymptomatic. The case of a tumor producer of sex hormones is not discussed in this study given the lack of known cases at the Hospital Clínico Veterenario (where the practicum was carried out), most likely for being underdiagnosed.

In this manner, four etiologies, four diagnostic approaches, and four different therapies are addressed. The diagnostic was and must be based on history, physical examination and biochemical changes, and confirmed by imaging techniques, endocrine tests and (if necessary) cytology. As any other neoplasia, tumors can be further classified as adenoma or carcinoma according to their malignancy. However, this classification is practically impossible if based solely on imaging techniques and/or cytology, therefore it was not possible to confirm the malignance in any case.

The ideal treatment is an adrenalectomy, except when the diagnostic is a non-functional adrenal mass; therefore, the ultrasound monitoring of the mass size and complementary exams is recommended and its frequency should be adjusted to the needs of each animal.

However, it is not always possible to establish the ideal diagnostic and therapeutic approach, and the cases here presented are an example of this. In cases 1, 2, and 3 it was established a medical treatment and, since it does not provide a cure (unlike adrenalectomy), a clinical follow-up of the animals was carried out. In case 4, since it is asymptomatic, only a medical follow-up was recommended.

Key words: Adrenal hyperadrenocorticism; aldosteronoma; sex hormones; pheochromocytoma; non-functional adrenal mass; dog.

ÍNDICE GERAL

DECLARAÇÃO.....	iii
AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT	xi
ÍNDICE GERAL	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
ÍNDICE DE QUADROS	xviii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xx
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xxii
 1. INTRODUÇÃO	 1
 2. A GLÂNDULA ADRENAL E O EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO.....	 3
2.1. Anatomofisiologia da Glândula Adrenal	3
2.2. Síntese, Transporte e Metabolismo dos Corticosteroides.....	5
2.3. Regulação Hormonal da Biossíntese dos Corticosteroides	7
2.4. Funções dos Glucocorticóides - Cortisol.....	10
2.5. Funções dos Mineralocorticóides - Aldosterona.....	11
2.6. Funções das Hormonas Sexuais Adrenais	11
2.7. Catecolaminas - Epinefrina e Norepinefrina.....	12
 3. AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS.....	 13
3.1. Radiografia.....	13
3.2. Ecografia.....	14
3.2.1. Localização Ecográfica da Glândula Adrenal Esquerda	15
3.2.2. Localização Ecográfica da Glândula Adrenal Direita.....	16
3.2.3. Características Ecográficas Normais da Glândula Adrenal.....	16
3.3. Tomografia Axial Computorizada e Ressonância Magnética	18
 4. TUMORES ADRENAIS NO CÃO	 19
4.1. Hiperadrenocorticismo Primário – Tumor Adrenal Produtor de Cortisol.....	21

4.2.	Hiperaldosteronismo Primário - Aldosteronoma	25
4.3.	Massa Adrenal Produtora de Hormonas Sexuais	27
4.4.	Feocromocitoma.....	29
4.5.	Massa Adrenal Não Funcional - Incidentaloma Adrenal	34
5.	OBJETIVOS	37
6.	APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS.....	39
6.1.	Caso Clínico Número 1 – Hiperadrenocorticismo Adrenal.....	39
6.1.1.	Anamnese	39
6.1.2.	Exame Físico.....	39
6.1.3.	Diagnósticos Diferenciais	40
6.1.4.	Exames Complementares.....	40
6.1.5.	Diagnóstico	41
6.1.6.	Tratamento	42
6.1.7.	Evolução Clínica	43
6.2.	Caso Clínico Número 2 – Hiperaldosteronismo Primário	48
6.2.1.	Anamnese	48
6.2.2.	Exame Físico.....	50
6.2.3.	Diagnósticos Diferenciais	50
6.2.4.	Exames Complementares.....	50
6.2.5.	Diagnóstico	51
6.2.6.	Tratamento	55
6.2.7.	Evolução Clínica	56
6.3.	Caso Clínico Número 3 – Feocromocitoma	56
6.3.1.	Anamnese	56
6.3.2.	Exame Físico.....	57
6.3.3.	Exames Complementares.....	57
6.3.4.	Diagnósticos Diferenciais	58
6.3.5.	Diagnóstico	58
6.3.6.	Tratamento	59
6.3.7.	Evolução Clínica	60
6.4.	Caso Clínico Número 4 – Massa Adrenal não Funcional	66

6.4.1.	Anamnese	66
6.4.2.	Diagnósticos Diferenciais	68
6.4.3.	Diagnóstico	69
6.4.4.	Tratamento	70
7.	DISCUSSÃO	71
8.	CONCLUSÃO	81
9.	BIBLIOGRAFIA.....	83
10.	ANEXOS	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Localização anatômica das glândulas adrenais (Adaptado de Reece, 2015).....	3
Figura 2 - Representação esquemática de um corte histológico da glândula adrenal (Adaptado de Hall, 2011).....	3
Figura 3 - Mecanismo global da biossíntese das hormonas adrenocorticais (Adaptado de Galac et al., 2010).....	6
Figura 4 - Regulação da secreção de Cortisol (Adaptado de Melián & Arnolds Ltd, s.d.).....	8
Figura 5 - Regulação da síntese de aldosterona (Adaptado de Galac et al., 2010).	9
Figura 6 - Localização radiográfica das glândulas adrenais em projeção (a) látero-lateral e (b) dorsoventral (Adaptado de Love & Berry, 2002).....	13
Figura 7 - Localização ecográfica das glândulas adrenais em decúbito lateral e em decúbito dorsal. AO – aorta; CVC – veia cava caudal; RK – rim direito; LK – rim esquerdo; CA – artéria celiaca; CM – artéria mesentérica craneal; R Adrenal – adrenal direita; L Adrenal – adrenal esquerda (Adaptado de Graham, 2008).....	15
Figura 8 – Radiografias das glândulas adrenais evidenciando a sua forma e tamanho normal. (a) Aspeto normal da glândula adrenal esquerda; (b) aspeto normal da glândula adrenal direita – imagem obtida por abordagem intercostal; LK – rim esquerdo; ra – artéria renal; rv – veia renal; CVC – veia cava caudal; AO- aorta (Adaptado de Benigni, 2011).....	17
Figura 9 - Efeito da dexametasona em animais saudáveis, com HACH e com HACA (Adaptado de Nelson & Couto, 2009).	23
Figura 10 - Interpretação das alterações da atividade da renina plasmática (PRA) e da concentração da aldosterona plasmática (PAC) na hipocalcemia renal. * - Doenças congénitas humanas ainda não descritas em animais (Adaptado de Galac, et al., 2010).	27
Figura 11 - Spitz alemão de 5 anos de idade com alopecia característica de hipersecreção de hormonas sexuais adrenais (Adaptado de Greco, 2007).....	28
Figura 12 - Corte histológico de uma glândula adrenal de um cão com HACH e feocromocitoma, apresentando ligeira hiperplasia do córtex adrenal e uma massa a nível medular - feocromocitoma (Adaptado de Galac et al., 2010).....	33
Figura 13 - Fotografias ao exame físico do animal 1 em dezembro de 2012. (a) - Alopecia generalizada; (b) - calcinose cutis; (c) - atrofia da musculatura temporal.....	40
Figura 14 - Imagens ecográficas do animal 1 a 19 de dezembro de 2012. (a) - Glândula adrenal direita; (b) -glândula adrenal esquerda.	41

Figura 15 - Imagens radiográficas torácicas do animal 1 a 19 de dezembro de 2012. À esquerda - em projeção dorsoventral; à direita – em projeção laterolateral.....	41
Figura 16 - Imagens ecográficas do animal 1 a 3 de fevereiro de 2014. (a) - Glândula adrenal direita; e (b) - glândula adrenal esquerda.....	46
Figura 17 - Fotografias do animal 2 que evidenciam a alopecia generalizada a 27 de setembro de 2011.....	50
Figura 18 - Imagens ecográficas do animal 2 a 27 de setembro de 2011. À esquerda - glândula adrenal esquerda com massa adrenal de 15,7 mm; à direita - glândula adrenal direita com um DTM de 4,6 mm.	51
Figura 19 - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda do animal 2 a 16 de março de 2012.	53
Figura 20 - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda do animal 2 a 30 de outubro de 2012.	54
Figura 21 - Imagens ecográficas do animal 2 a 19 de julho de 2013. (a) - Glândula adrenal esquerda; (b) - glândula adrenal direita.	55
Figura 22 - Fotografia do animal 2 à consulta de revisão do dia 22 de outubro de 2012.	56
Figura 23 - Fotografia do animal 3 a 14 de outubro de 2010.	57
Figura 24 - Imagens ecográficas do animal 3 a 14 de outubro de 2011. (a) - Fígado; (b) - glândula adrenal esquerda; (c) - glândula adrenal direita.	58
Figura 25 - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda do animal 3 a 19 de dezembro de 2011.....	61
Figura 26 - Imagens ecográficas do animal 3 a 5 de abril de 2013. (a) - Glândula adrenal esquerda; (b) - glândula adrenal direita.	63
Figura 27 - Imagens ecográficas das glândulas adrenais do animal 4. (a) - Glândula adrenal direita; (b) – medição do polo caudal da glândula adrenal esquerda; (c) – medição do polo cranial da glândula adrenal esquerda.	67

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Lista de diagnósticos diferenciais de um animal com suspeita de massa adrenal (Adaptado de Melián, 2012).	20
Quadro 2 - Resultados da prova de SDDA do animal 1 a 4 de janeiro de 2013.....	42

Quadro 3 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 3 de março de 2013.	43
Quadro 4 - Evolução do tumor adrenal do animal 1, após início de tratamento com mitotano.	44
Quadro 5 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 10 de junho de 2013.	44
Quadro 6 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a dia 30 de setembro de 2013.....	45
Quadro 7 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 7 de agosto de 2014.	47
Quadro 8 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal a 17 de novembro de 2014.	47
Quadro 9 - Resultados da prova de SDDB do animal 2, realizada na clínica que reencaminhou o caso.	49
Quadro 10 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 2 a 27 de setembro de 2011.	51
Quadro 11 - Resultados da prova de SDDB do animal 2 a 4 de novembro de 2011.....	52
Quadro 12 - Alterações analíticas do animal 2 a 19 de julho de 2013.....	54
Quadro 13 - Pannel eletrolítico do animal 2 a 1 de Agosto de 2013.	55
Quadro 14 - Resultados da prova de SDDB do animal 3 a 20 de outubro de 2011.	59
Quadro 15 - Alterações analíticas do animal 3 a 19 de dezembro de 2011.....	61
Quadro 16 - Alterações analíticas do animal 3 a 16 de janeiro de 2012.....	62
Quadro 17 - Resultados da determinação da concentração plasmática da metanefrina e normetanefrina do animal 3 a 7 de outubro de 2013.....	64
Quadro 18 - Protocolo terapêutico do animal 3 em outubro de 2013.	64
Quadro 19 - Resultados da determinação da concentração plasmática da metanefrina e normetanefrina do animal 3 a 16 de dezembro de 2013.....	65
Quadro 20 - Protocolo terapêutico do animal 3 a 27 de fevereiro de 2015.....	66
Quadro 21 - Resultados da bioquímica sérica, eletrólitos e análise de urina do animal 4 a 6 de maio de 2015.....	67
Quadro 22 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 4.	67
Quadro 23 - Resultados da prova de SDDB do animal 4.	68
Quadro 24 - Resultados da mensuração do cálcio total e iônico do animal 4.	69

Quadro 25 - Concentração plasmática de metabolitos das catecolaminas e de aldosterona do animal 4, para despiste de feocromocitoma e aldosteronoma, respetivamente.	69
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDA do animal 1 a 4 de janeiro de 2013.	42
Gráfico 2 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 3 de março de 2013.	43
Gráfico 3 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 10 de junho de 2013.	45
Gráfico 4 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 30 de setembro de 2013.	46
Gráfico 5 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 7 de agosto de 2015.	47
Gráfico 6 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 17 de novembro de 2015.	48
Gráfico 7 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDB do animal 2, realizada na clínica que reencaminhou o caso.	49
Gráfico 8 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 2 a 27 de setembro de 2011.	52
Gráfico 9 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDA do animal 2 a 4 de novembro de 2011.	53
Gráfico 10 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDA do animal 3 a 20 de outubro de 2011.	59
Gráfico 11 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 4.	68
Gráfico 12 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante a prova de SDDB do animal 4.	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	hormona adrenocorticotrófica
ALT	alanina aminotransferase
BID	duas vezes ao dia
bpm	batimentos por minuto
CASH	hormona estimuladora da androgénese cortical
CBG	globulina fixadora de corticosteroides
CK	creatinina quinase
CRH	hormona libertadora da corticotrofina
DTM	maior diâmetro transversal
EOS	eosinófilos
FA	fosfatase alcalina hepática
FC	frequência cardíaca
HAC	hiperadrenocorticismo
hAC	hipoadrenocorticismo
HACA	hiperadrenocorticismo adrenal
HACH	hiperadrenocorticismo hipofisário
HCV	Hospital Clínico Veterinário
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IGF	fator de crescimento insulínico
IM	intramuscular
IR	intervalo de referência
ITU	infecção do trato urinário
IV	intravenoso

LDL	lipoproteínas de baixa densidade plasmática
MCH	hemoglobina corpuscular média
MCHC	concentração corpuscular média da hemoglobina
MCV	volume corpuscular médio
MHz	mega hertz
mmHg	milímetros de mercúrio
NEM	neoplasia endócrina múltipla
p.ex.	por exemplo
PA	pressão arterial
PD	polidipsia
PO	<i>per os</i>
POMC	pró-opiomelanocortina
PU	poliúria
RBC	número de glóbulos vermelhos
RCCU	rácio cortisol-creatinina urinário
RM	ressonância magnética
RNA_m	RNA mensageiro
SC	subcutâneo
SDDA	supressão com dexametasona a doses altas
Sddb	supressão com dexametasona a doses baixas
SDPO	supressão com dexametasona <i>per os</i>
SID	uma vez ao dia
SNC	sistema nervoso central
T4	tiroxina

TC	tomografia computadorizada
TID	três vezes ao dia
UPC	rácio proteína-creatinina urinário
WBC	número de glóbulos brancos

1. INTRODUÇÃO

A primeira descrição anatômica detalhada da glândula adrenal surge em 1563 numa publicação de Bartolomeus Eustachius. A sua fisiologia começa a ser entendida a partir de 1849 com um estudo de Thomas Addison, e a primeira descrição completa da anatomia microscópica é feita por Albert von Kölliker em 1852. Charles Brown-Séquard, por volta de 1856, comprova a importância destas glândulas através de adrenalectomia experimentais em diversas espécies animais. As síndromes adrenocorticais foram reconhecidas ainda antes da descoberta das hormonas implicadas. Os sinais clínicos indicativos de feocromocitoma (tumor da medula adrenal) também foram reconhecidos antes da descoberta das hormonas adrenais medulares, mas só mais tarde se descobriu a relação entre estas, o tumor e os sinais clínicos. O primeiro caso de tumor adrenal é descrito em humanos em 1886 por Felix Fraenkel e tratava-se de um feocromocitoma. A primeira adrenalectomia bem-sucedida foi realizada em 1889 por Knowsley-Thornton. Contudo, em casos de feocromocitoma até 1927 esta técnica era fatal. O papel da hipófise sobre a função da glândula adrenal só foi, pela primeira vez, depreendido em 1930 (Fleming, 2010).

Os tumores adrenais primários representam cerca de 1-2% de todas as neoplasias caninas (Bailey & Page, 2007). O tumor adrenal produtor de cortisol é o mais frequente e é responsável por cerca de 15% dos casos de hiperadrenocorticism (HAC) espontâneo. No entanto, o tumor adrenal pode também ser classificado em aldosteronoma, produtor de hormonas sexuais, feocromocitoma ou tumor não funcional (Scott-Moncrieff, 2011; Melián, 2012).

Neste trabalho serão estudados 4 casos de tumor adrenal unilateral, cada um com etiologia diferente. Não é apresentado nenhum caso de tumor adrenal produtor de hormonas sexuais, pelo simples motivo do médico endocrinologista e Hospital Clínico Veterinario (HCV) não possuírem reportório de nenhum caso com este diagnóstico.

A elaboração deste trabalho exigiu, assim, uma maior dedicação às áreas de endocrinologia e oncologia, pelas quais tenho especial interesse. Neste sentido, foi realizado um estágio no HCV para acompanhamento de consultas e estudo de casos clínicos do Dr. Carlos Melián, no âmbito da endocrinologia. Além disso, foi possível a integração na equipa de medicina interna do HCV e acompanhamento e auxílio de algumas cirurgias.

Serve o presente trabalho para concluir a minha formação profissional e enriquecer competências veterinárias teóricas e práticas.

2. A GLÂNDULA ADRENAL E O EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO

A glândula adrenal e o eixo hipotalâmico-hipofisário constituem, em conjunto com o sistema nervoso central (SNC), uma entidade funcional importante para a manutenção e homeostasia do organismo. As relações anatomofisiológicas entre estes órgãos induzem a síntese e regulação de diversas hormonas esteroides, das quais há a salientar o cortisol, a aldosterona e as hormonas sexuais (Feldman & Nelson, 2004).

2.1. Anatomofisiologia da Glândula Adrenal

As glândulas adrenais são dois pequenos órgãos ovoides que se encontram a nível do espaço retroperitoneal, envolvidos pela gordura local, próximo à junção toracolombar e craniomedial ao rim ipsilateral (figura 1) (Kealy, et al., 2004). Relativamente ao tamanho, deve ter-se em atenção que este varia em função das condições fisiológicas do animal, tais como raça, idade, peso e até mesmo gestação (Junqueira & Carneiro, 2008).

Histologicamente, a glândula adrenal apresenta-se como uma estrutura encapsulada intimamente dividida em duas camadas concêntricas com origem, morfologia e funcionalidade diferentes, sendo, por isso, muitas vezes consideradas dois órgãos distintos (figura 2) (McGavin & Zachary, 2007; Junqueira & Carneiro, 2008). A camada periférica, com origem na mesoderme, denomina-se córtex e possui uma cor amarelada, enquanto a camada central, a medula, tem origem na ectoderme e cor acinzentada (Junqueira & Carneiro, 2008). Em cães saudáveis a razão entre córtex e medula é aproximadamente de 2:1 (McGavin & Zachary, 2007).

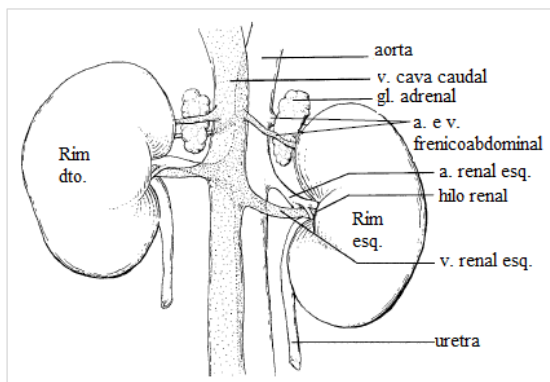


Figura 1 - Localização anatômica das glândulas adrenais (Adaptado de Reece, 2015).

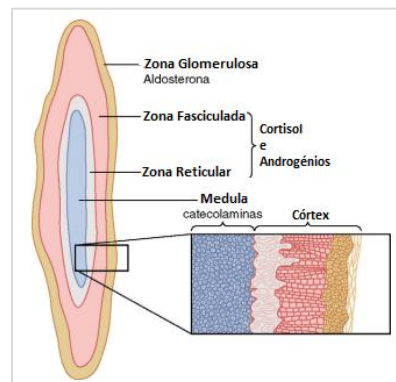


Figura 2 - Representação esquemática de um corte histológico da glândula adrenal (Adaptado de Hall, 2011).

O córtex adrenal, devido à diferente disposição e aspeto das suas células, encontra-se dividido em três zonas de limites nem sempre bem definidos: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular (Junqueira & Carneiro, 2008).

A zona glomerulosa representa cerca de 15% do córtex, localiza-se imediatamente abaixo da cápsula conjuntiva e é assim denominada devido à disposição das suas células e capilares, dado que se dispõem em agrupamentos globulosos e arciformes envoltos por capilares. As suas células são cilíndricas, com núcleo esférico e citoplasma acidófilo com grânulos basófilos e gotículas lipídicas (McGavin & Zachary, 2007; Junqueira & Carneiro, 2008). A sua principal função é a síntese de mineralocorticoides, essencialmente aldosterona, e é devido à deficiência em enzima 17α -hidroxilase que não produz cortisol ou androgénios (Galac, *et al.*, 2010).

Sob a zona glomerulosa encontra-se a zona fasciculada, zona mais grossa (representando cerca de 80% do córtex), constituída por células relativamente grandes, poliédricas, de citoplasma levemente basófilo e com bastante material lipídico (essencialmente a nível dos dois terços mais externos da zona). Arquitetonicamente, as células formam cordões que se estendem desde a zona reticular até à zona glomerulosa, os quais são paralelos entre si, perpendiculares à superfície do órgão e circunscritos por capilares. Em relação à sua função, esta zona produz glucocorticoides (cortisol e corticosterona), bem como androgénios, ainda que em menor quantidade (Getty, 1986; McGavin & Zachary, 2007; Junqueira & Carneiro, 2008; Galac, *et al.*, 2010).

A zona reticular é a zona mais fina (representando 5% do córtex), mais interna e em contacto com a medula adrenal. É definida por colunas celulares irregulares que formam anastomoses e lhe conferem o aspeto reticular tão característico. As suas células são de menor dimensão e citoplasma acidófilo densamente granulado (presença de pigmento castanho) e com uma pequena quantidade de lípidos no seu interior; as suas características conferem-lhes o nome de “células compactas”. É com alguma frequência que também se observa a presença de células de contornos irregulares e com núcleos picnóticos, sugerindo a ocorrência de apoptose celular (Getty, 1986; Junqueira & Carneiro, 2008; Galac, *et al.*, 2010). À semelhança da zona fasciculada, a zona reticular sintetiza glucocorticoides e uma pequena quantidade de androgénios, sendo, por isso, consideradas por diversos autores uma só unidade funcional (Feldman & Nelson, 2004; Galac, *et al.*, 2010).

A medula adrenal é composta por células poliédricas basófilas, organizadas sob a forma de cordões em redor dos capilares sanguíneos; a disposição celular é de tal forma polarizada que quase sempre as células glandulares se posicionam entre um capilar e uma veia. As fibras nervosas que as inervam, ou seja as fibras pré-ganglionares, são encontradas ao lado do capilar, enquanto a secreção é acumulada no polo celular voltado para a veia, onde são lançados os produtos da síntese hormonal. Nesta zona existem dois tipos de células com funções distintas, umas sintetizam epinefrina (ou adrenalina) e outras sintetizam norepinefrina (ou noradrenalina). A libertação destas duas hormonas é independente uma da outra, o que sugere que ambas as células sejam inervadas por diferentes grupos de fibras nervosas (Junqueira & Carneiro, 2008; Reece, 2015).

Ao contrário do córtex, que realiza libertação contínua e em pequenas quantidades dos seus produtos para a circulação, a medula adrenal tem a capacidade de acumular epinefrina e norepinefrina, fazendo com que apenas sejam libertadas em grandes quantidades aquando da sua estimulação pelo sistema nervoso autónomo (Junqueira & Carneiro, 2008; Reece, 2015).

2.2. Síntese, Transporte e Metabolismo dos Corticosteroides

O córtex adrenal produz cerca de 30 hormonas diferentes, a maioria das quais sem qualquer significado clínico conhecido até ao momento. Os corticosteroides podem ser genericamente divididos, com base na sua predominância, em três grupos distintos: glucocorticoides - sendo o cortisol o principal glucocorticoide endógeno no cão; mineralocorticoides - sendo a aldosterona o principal mineralocorticoide endógeno no cão; e hormonas sexuais - em particular hormonas masculinas que apresentam uma fraca atividade androgénica (Davidson, 1998).

A biossíntese dos corticosteroides adrenais compreende diversas etapas e numerosos metabolitos intermediários, sendo o substrato inicial o colesterol (figura 3). Aproximadamente 80% do colesterol usado na síntese de esteroides é fornecido pelas lipoproteínas de baixa densidade plasmática (LDL), no entanto existem outros recursos, dos quais se destacam o colesterol circulante, os ésteres originados a partir da ativação e ação da enzima colesteroesterase sob os depósitos endógenos, bem como a sua biossíntese de novo a partir do acetato. As LDL difundem-se do plasma para o líquido intersticial e ligam-se a recetores celulares específicos adrenocorticais, de forma a haver a libertação do colesterol. Já no

interior das células adrenais, o colesterol segue para a mitocôndria onde é formada a pregnenolona através de um processo de clivagem acionado pela enzima colesterol desmolase. Esta etapa, regulada pela hormona adrenocorticotrófica (ACTH), é de grande importância, uma vez que limita a taxa de síntese de todas as hormonas adrenocorticais. Após formação da pregnenolona, ocorre uma série de reações de hidroxilação em diversos locais da molécula, com objetivo final de se produzir as várias hormonas adrenocorticais. Cada zona do córtex adrenal é responsável por um determinado conjunto de reações (Nelson & Cox, 2005; Reece, 2015).

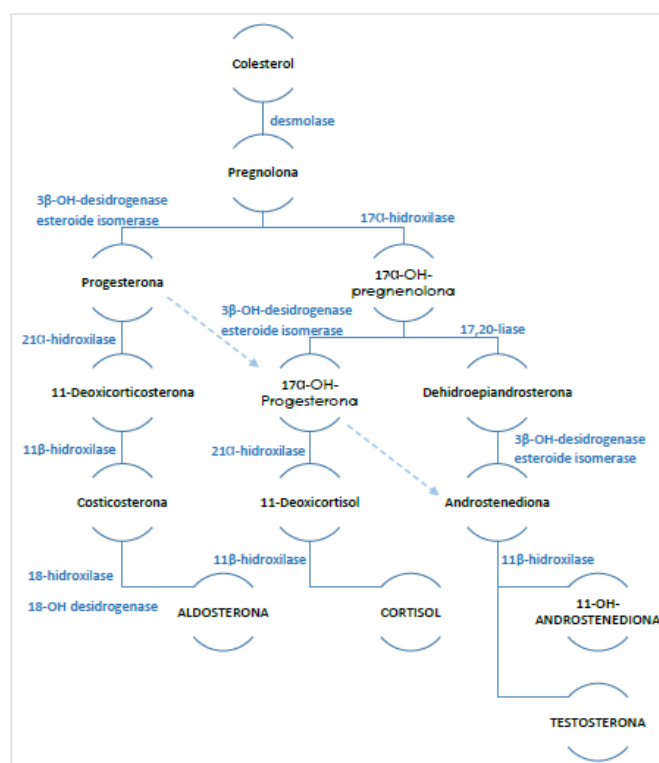


Figura 3 - Mecanismo global da biossíntese das hormonas adrenocorticais (Adaptado de Galac *et al.*, 2010).

As enzimas citocromos P-450 são responsáveis pela maior parte das conversões enzimáticas que ocorrem para formação das hormonas esteroides a partir do colesterol. Assim, os produtos finais dependem das enzimas P-450 existentes em cada zona do córtex adrenal. A zona glomerulosa não possui a enzima P450c17, responsável pelas atividades enzimáticas de 17 α -hidroxilase e 17,20-liase, mas também é a única que possui a enzima 18-hidroxilase ou aldosterona sintase (a qual funciona como hidroxilase e hidroxidesidrogenase). Estas diferenças ditam a produção de aldosterona apenas a nível da zona glomerulosa, e a produção de cortisol e androstenediona a nível da zona fasciculada e reticular. Todas as outras enzimas

esteroidogénicas existem em todas as três zonas do córtex. Após a biossíntese, as hormonas são imediatamente secretadas (Galac, *et al.*, 2010).

Sem a possibilidade de serem armazenadas, as hormonas adrenocorticais são libertadas para a circulação sanguínea, onde são maioritariamente transportadas por proteínas plasmáticas. De facto, cerca de 75% do cortisol encontra-se ligado à transcortina ou globulina fixadora de corticosteroides (CBG), 12% circula ligado inespecificamente à albumina e eritrócitos, e apenas uma pequena percentagem (6-14%) se encontra na forma livre, ou seja, biologicamente ativo. Assim, facilmente se depreende, que a CBG tem um papel preponderante na limitação de todas as consequências fruto de variações bruscas na secreção de cortisol, uma vez que condiciona a sua biodisponibilidade. Em situação normal, existe sempre um equilíbrio entre a fração ligada e a livre, mantido graças à ligação reversível entre a CBG e o cortisol (Kemppainen, *et al.*, 1991; Meyer & Rothuizen, 1993; Gayrard, *et al.*, 1996; Cunningham, 1999). Já a maioria dos androgénios e aldosterona encontram-se principalmente ligados com baixa afinidade à albumina, o que explica a reduzida concentração plasmática destas hormonas (Galac, *et al.*, 2010). Os esteroides não ligados difundem-se rapidamente para as glândulas salivares, sendo, por isso, a concentração de cortisol na saliva canina equivalente a 7-12% da concentração total de cortisol no sangue (proporção essa semelhante à sua fração livre) (Beerda, *et al.*, 1996).

O metabolismo dos corticosteroides tem lugar principalmente a nível do fígado e rins, onde ocorre a sua inativação, aumento da solubilidade em água e subsequente conjugação com glucuronamida ou grupos sulfato. Em várias espécies, incluindo o cão, a maior parte dos metabolitos inativados e conjugados são excretados na urina (Meij & Mol, 2008; Rijnberk & Kooistra, 2010). Para além disso, sabe-se que 1-2% da fração total de cortisol é excretado inalterado na urina (Galac, *et al.*, 2010).

2.3. Regulação Hormonal da Biossíntese dos Corticosteroides

O hipotálamo é responsável pelo comando da endocrinologia em geral, funcionando como uma ponte entre o sistema nervoso e o sistema endócrino, através da secreção de substâncias conhecidas como fatores de libertação ou inibição, as quais possuem ação direta sobre a hipófise (Cunningham, 1999).

A síntese do cortisol é controlada sobretudo pela ACTH, péptido de cadeia única composto por 39 resíduos de aminoácidos. Esta hormona é segregada pelas células adrenocorticotróficas do lobo anterior da hipófise e tem como precursor a molécula pró-opiomelanocortina (POMC) - também precursor de outros péptidos que são libertados juntamente com a ACTH (Galac, *et al.*, 2010). A secreção da ACTH é regulada pelo hipotálamo e pelo SNC via neurotransmissores, através da libertação de hormonas hipofisiotróficas, como a hormona libertadora da corticotrofina (CRH) e a arginina vasopressina. A CRH é segregada pela porção anterior do núcleo paraventricular do hipotálamo, sendo depois transportada, através da circulação portal, até ao lobo anterior da hipófise, onde estimula a libertação de ACTH. Esta, por sua vez, vai causar a libertação do cortisol, o qual atinge altas concentrações plasmáticas quase de imediato. Assim, a regulação da concentração do cortisol plasmático é determinado por mecanismos internos de retroalimentação. A CRH produz um feedback positivo sobre a ACTH; a ACTH produz feedback negativo sobre a CRH e positivo sobre o cortisol; e, por último, o cortisol exerce feedback negativo sobre a CRH e ACTH (figura 4) (Davidson, 1998; Reusch, 2007). Todavia, a secreção de CRH e de ACTH é normalmente episódica e pulsátil, resultando num nível de cortisol flutuante durante o dia, necessário para que certas reações metabólicas se realizem adequadamente (Melián & Peterson, 1996).

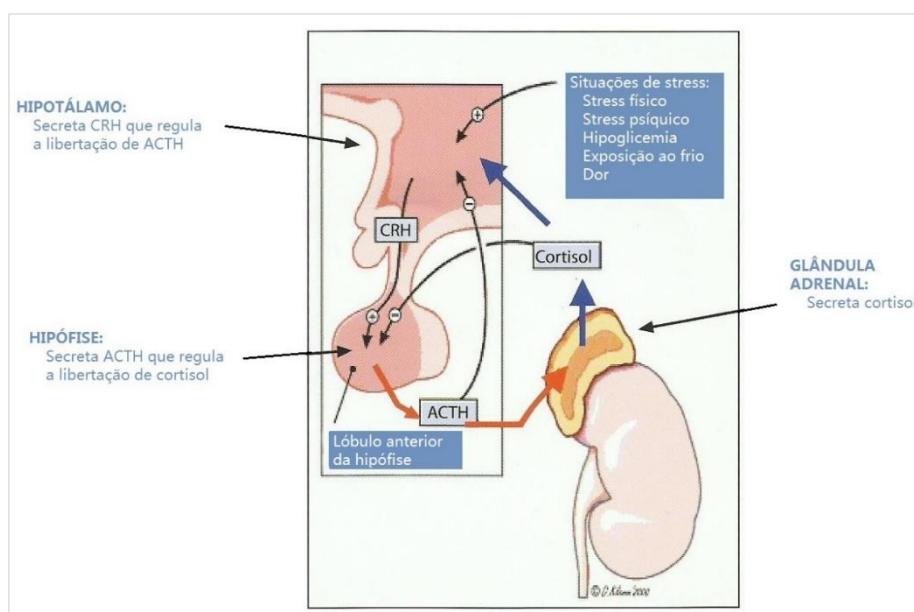


Figura 4 - Regulação da secreção de Cortisol (Adaptado de Melián & Arnolds Ltd, s.d.).

A regulação da síntese da aldosterona é influenciada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e níveis plasmáticos de potássio (figura 5). A renina é produzida pelas células

justaglomerulares renais e a sua libertação é regulada por uma série de estímulos fisiológicos. São fatores reguladores: o mecanismo barorreceptor renal, ativado pela redução da pressão de perfusão renal; a mácula densa, a qual responde à diminuição da concentração de cloreto de sódio no líquido intratubular; a inervação simpática renal através da ativação de recetores beta adrenérgicos que promovem a libertação da renina (estimulada pela adenilciclase); e fatores humorais, como a angiotensina-II e hormona antidiurética que inibem a libertação. É a renina que origina a angiotensina-I por ação sobre o angiotensinogénio produzido no fígado. A enzima de conversão da angiotensina (localizada maioritariamente a nível do endotélio dos capilares pulmonares) é responsável pela conversão da angiotensina-I em angiotensina-II. Esta, por sua vez, estimula a síntese de aldosterona que produz *feedback* negativo sobre o aparelho justaglomerular. Na ausência de ACTH, a zona glomerulosa sofre uma atrofia parcial em comparação com a quase total atrofia de outras zonas do córtex da adrenal (Davidson, 1998; Reusch, 2007).



Figura 5 - Regulação da síntese de aldosterona (Adaptado de Galac et al., 2010).

A síntese adrenal de hormonas sexuais é estimulada pela ACTH e pela hormona estimuladora da androgénese cortical (CASH). A literatura sugere que a interferência de várias CASHs, tais como derivados do POMC, a prolactina e o fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1), permitem a secreção de androgénios diferenciada da dos glucocorticoides (Havelock, *et al.*, 2004). O que foi comprovado por Scott-Moncrieff, *et al.* (2005), que demonstrou que cães com tumores adrenais não produtores de cortisol podiam apresentar concentrações elevadas de hormonas sexuais.

2.4. Funções dos Glucocorticóides - Cortisol

Do ponto de vista fisiológico, o cortisol, à semelhança de todos os glucocorticóides, possui um papel importante no metabolismo da glucose, dos lípidos e das proteínas; demonstrando ainda uma influência significativa na hematopoiese, manutenção da integridade vascular, volume e pressão sanguínea (Guyton & Hall, 2000; Hertrage, 2004).

No metabolismo dos hidratos de carbono, o cortisol apresenta a nível hepático um efeito hiperglicemiante, por estimular as enzimas intervenientes na neoglicogénese, e a nível dos tecidos periféricos diminuição da utilização de glucose pelas células através da redução da expressão dos transportadores membranares. A combinação destes efeitos promove um aumento da glicemia que, a médio prazo, poderá resultar numa insulino-resistência (Guyton & Hall, 2000; Bondy & Cohn, 2002; Hertrage, 2004).

No que diz respeito ao metabolismo dos lípidos, o mecanismo de ação do cortisol compreende um aumento da lipólise, uma redução da lipogénese nos tecidos periféricos e uma libertação de ácidos gordos livres e de glicerol na circulação sistémica. Para além disso, induz a síntese de triglicéridos a nível hepático, resultando assim na redistribuição do tecido adiposo por todo o organismo (Cunningham, 1999; Guyton & Hall, 2000; Hertrage, 2004).

No que concerne ao metabolismo das proteínas, o cortisol promove uma proteólise generalizada (exceto no fígado, cérebro e coração), estimulando, desta forma, a neoglicogénese hepática através do aumento do fluxo de ácidos aminados para o fígado. Outra ação é a indução da síntese de catecolaminas e aminas resultantes da descarboxilação de ácidos aminados (Guyton & Hall, 2000; Hertrage, 2004).

Outra ação importante dos glucocorticóides é a anti-inflamatória (interfere em diversas etapas do processo inflamatório) e, se em doses muito elevadas, imunossupressora. Assim, resumidamente, os glucocorticóides possuem a capacidade de estabilizar as membranas lisossomais, reduzindo a libertação de enzimas proteolíticas pelas células danificadas; diminuir a permeabilidade capilar, prevenindo a perda de plasma para os tecidos; reduzir a migração de leucócitos para áreas inflamadas; suprimir o sistema imunitário, principalmente através da inibição da proliferação linfocitária; diminuir a febre e atrasar a cicatrização (Guyton & Hall, 2000; Hertrage, 2004).

2.5. Funções dos Mineralocorticóides - Aldosterona

A aldosterona é o principal mineralocorticóide e a sua ação mais importante é o aumento da absorção de sódio com consequente excreção de potássio pelas células epiteliais tubulares do rim, o que ocorre especialmente a nível das células dos tubos coletores e em menor extensão nos tubos contornados distais e ductos coletores. Desta forma, a aldosterona faz com que o sódio seja conservado no líquido extracelular, ao mesmo tempo que aumenta a excreção de potássio na urina. O mecanismo de ação da aldosterona segue, assim, uma sequência de eventos, o qual tem início com a sua difusão para o interior das células epiteliais tubulares, onde se combina com uma proteína recetora altamente específica. O complexo ativo aldosterona-recetor (ou o produto deste complexo) vai combinar com uma enzima com proteínas membranares de transporte, o que irá permitir o transporte de sódio, potássio e hidrogénio através das membranas celulares (Elliott, 1996; Guyton & Hall, 2000).

Contudo, a sua ação não se cinge apenas a uma regulação eletrolítica, pois ela também possui um importante efeito sobre as células endoteliais e tecido cardíaco, uma vez que é capaz de provocar o aumento da pressão sanguínea através da expansão do plasma e fluido extracelular, e aumento da resistência periférica; e sobre tecidos não epiteliais, como o coração e o rim, nos quais a elevada concentração de aldosterona pode produzir fibroses e proliferação de células endoteliais e de músculo liso (Connel & Davies, 2005; Joffe, *et al.*, 2007).

2.6. Funções das Hormonas Sexuais Adrenais

A produção de hormonas sexuais pela glândula adrenal não é, por si só, capaz de responder às necessidades mínimas fisiológicas. Os efeitos das hormonas sexuais adrenais são normalmente mascarados pelas hormonas produzidas nos testículos ou ovários, no entanto em animais castrados podem ganhar maior importância (Kidd, 2006; Galac, *et al.*, 2010).

Quando alguma destas hormonas são produzidas em excesso, devido a doença adrenal (geralmente neoplasia), o animal sofre alterações sexuais. Dependendo do tipo de hormona secretada, sexo e idade do animal, pode ocorrer o desenvolvimento de características masculinas em fêmeas (virilismo), ou o contrario (feminização em machos), e/ou desenvolvimento sexual precoce (Kidd, 2006).

2.7. Catecolaminas - Epinefrina e Norepinefrina

Ao contrário do que acontece com as hormonas adrenocorticais, a sua síntese não é indispensável à vida, pois os diversos órgãos do organismo são estimulados por duas vias: a direta, através da inervação simpática, e a indireta, através de hormonas produzidas pela medula adrenal. Estes dois meios potenciam-se mutuamente e, na maioria dos casos, podem-se substituir. Assim, a destruição completa da medula adrenal não implica necessariamente o surgimento de grandes alterações no funcionamento do sistema nervoso simpático, uma vez que as vias diretas suportam as necessidades mínimas do organismo (Guyton & Hall, 2000; Galac, et al., 2010). A secreção de epinefrina e de norepinefrina pelas células cromafins da medula adrenal é estimulada pelos nervos esplâncnicos, colunas laterais da medula espinal, porção rostral ventrolateral da medula oblonga ou hipotálamo, e são diretamente libertadas na corrente sanguínea (Nussey & Whitehead, 2001; Reece, 2015).

Após secreção, as catecolaminas ligam-se a recetores adrenérgicos ligados à proteína G, ativando-os. Estes recetores dividem-se em dois grupos principais, α e β , os quais apresentam vários subtipos. Os α têm praticamente a mesma afinidade para a norepinefrina como para a epinefrina, já os recetores β têm muito maior afinidade para a epinefrina. A sua ação é modulada por mecanismos reflexos e dependem da densidade dos diferentes subtipos de recetores existentes em cada órgão, bem como da concentração relativa das catecolaminas (Fitzgerald & Goldfien, 2004; Sjaastad, et al., 2004). A epinefrina e norepinefrina produzem os mesmos efeitos, mas a intensidade com que atuam é diferente, p.ex. a epinefrina é capaz de produzir uma maior atividade cardíaca, devido à sua ação estimuladora mais forte sobre os recetores- β ; um efeito metabólico 5 a 10 vezes superior que a norepinefrina (podendo aumentar a atividade e a excitabilidade do organismo em 100%) e acelerar as taxas metabólicas da gliconeogénese hepática e muscular, e da libertação da glicose para o sangue; já a norepinefrina é capaz de provocar uma maior contração dos vasos sanguíneos musculares e, por conseguinte, uma hipertensão mais grave (Guyton & Hall, 2000).

A semivida plasmática é muito curta e acabam por ser metabolizadas em compostos inativos (metanefrinas, normetanefrina e ácido vanililmandélico), ou inativadas no fígado através de conjugação com sulfato ou ácido glucurónico, acabando por serem excretadas via urinária (Galac, et al., 2010).

3. AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS

Deve-se recorrer sempre ao diagnóstico por imagem aquando da suspeita de uma função anormal da glândula adrenal. Para o médico veterinário a informação de maior relevância, a obter através da imagiologia, inclui: o tamanho, forma, localização e estrutura interna das glândulas adrenais, presença ou não de invasão local de vasos adjacentes ou órgãos e a presença de metástases. Contudo, a imagiologia por si só não deve ser usada como indicador da função adrenal, pelo que se deve ter em conta a apresentação clínica e resultados de outros testes de diagnóstico (Mahoney, 2009; Benigni, 2011).

3.1. Radiografia

A avaliação radiográfica de um cão com suspeita de doença adrenal deve compreender radiografias abdominais em decúbitos lateral direito, lateral esquerdo, ventrodorsal e dorsoventral, bem como radiografias torácicas em projeção látero-lateral (Mahoney, 2009). Em condições normais, as glândulas não são observáveis radiograficamente, e estão localizadas nas zonas laterais 1 e 3 da figura 6(a) e nas zonas ventrodorsais 1 e 2 da figura 6(b) (Love & Berry, 2002).

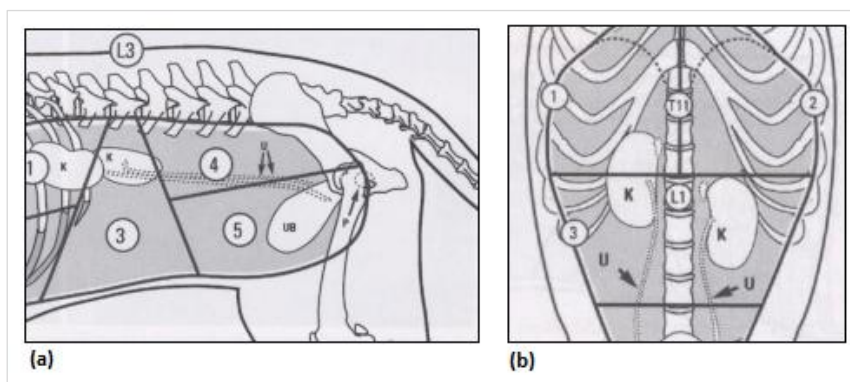


Figura 6 - Localização radiográfica das glândulas adrenais em projeção (a) látero-lateral e (b) dorsoventral (Adaptado de Love & Berry, 2002).

A sua sensibilidade para alterações adrenais é muito baixa, logo a ausência de achados radiográficos não deve excluir a possibilidade de doença adrenal. Para além disso, a imagiologia radiográfica tem vindo a ser substituída pela ecografia abdominal, embora seja uma técnica fácil, rápida e de baixo custo (Feldman & Nelson, 2004; Mahoney, 2009; Benigni, 2011). Hoje em dia a sua utilização na abordagem diagnóstica de doença adrenal,

prende-se, maioritariamente, com a confirmação de problemas secundários, p.ex. em casos de neoplasia adrenal pode servir para diagnosticar/confirmar hepatomegalia, calcinose cútis, mineralização da glândula e presença de metástases pulmonares (Benigni, 2011).

3.2. Ecografia

A ecografia é considerada o meio de diagnóstico de eleição para avaliar o tamanho, forma e estrutura interna das glândulas adrenais, mostrando-se também de grande utilidade na deteção de alterações hepáticas, metástases abdominais e invasão tumoral vascular em casos de doença adrenal (Benigni, 2011). Devido ao reduzido tamanho deste órgão e localização numa região de difícil acesso, trata-se de uma técnica desafiadora. Assim, a sua identificação e avaliação requer um técnico competente, experiente, paciente e a utilização de equipamento adequado. O facto de não ser possível a identificação das glândulas adrenais, não deve nunca ser considerado um indicador de doença (Graham, 2008; Mahoney, 2009).

Para a maioria dos cães, o uso de um transdutor sectorial de 7 MHz ou 10 MHz é a melhor escolha para avaliar a glândula adrenal. Em alguns casos, um transdutor linear pode ser utilizado para avaliar a glândula adrenal esquerda (Graham, 2008). Para além disso, a sedação do animal pode ser fundamental na observação de um animal agitado, agressivo, com dor ou obesidade, uma vez que leva ao relaxamento do abdómen, permitindo exercer pressão com menor grau de desconforto (Graham, 2008; Anderson, 2011).

Quanto à melhor posição do animal para a observação ecográfica das glândulas adrenais, deve ser considerado um ajuste entre o decúbito dorsal e lateral (figura 7). O decúbito ventral também pode ser utilizado, embora não seja o mais apropriado, dado que o gás e a presença de ingesta no trato gastrointestinal podem criar artefactos. Aquando do decúbito dorsal, a inclinação do animal na direção oposta ao operador permite uma melhor colocação da sonda. Esta mesma posição permite a obtenção de planos sagitais e transversais da glândula (Feldman & Nelson, 2004; Graham, 2008). Quando se realiza a ecografia com o animal em decúbito lateral, deve ser feita tricotomia no abdómen lateral ao nível dos processos transversos da coluna lombar e ao longo dos últimos espaços intercostais, pois a sonda deve ser colocada na parte superior do abdómen, o mais dorsal possível, ventral apenas aos processos lombares transversos. Independentemente da abordagem eleita, e à semelhança de qualquer técnica ecográfica, é sempre recomendado efetuar a tricotomia do abdómen e o uso

de gel para ecografia, pois são fatores preponderantes para a obtenção de uma imagem de qualidade (Feldman & Nelson, 2004; Graham, 2008; Anderson, 2011).

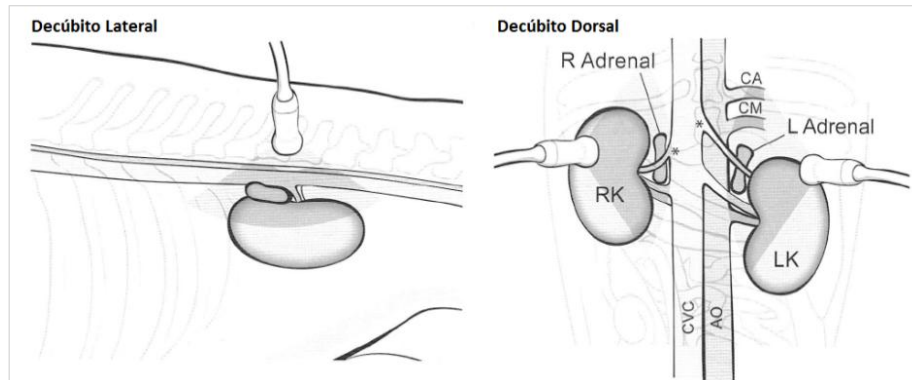


Figura 7 - Localização ecográfica das glândulas adrenais em decúbito lateral e em decúbito dorsal. AO – aorta; CVC – veia cava caudal; RK – rim direito; LK – rim esquerdo; CA – artéria celíaca; CM – artéria mesentérica cranial; R Adrenal – adrenal direita; L Adrenal – adrenal esquerda (Adaptado de Graham, 2008).

3.2.1. Localização Ecográfica da Glândula Adrenal Esquerda

A glândula adrenal esquerda tem uma posição mais variável, encontrando-se craniomedial ao rim ipsilateral, adjacente à 1ª ou 2ª vértebra lombar, ventrolateral à aorta, entre a origem da artéria mesentérica cranial e a artéria renal esquerda (Hertrage, 2004; Anderson, 2011).

Em decúbito lateral direito, a sonda deve ser colocada na parede abdominal esquerda, ventralmente à musculatura lombar e caudal à última costela; no entanto, em alguns cães de peito profundo, pode ser necessário a colocação da sonda no 12º espaço intercostal. Os pontos de referência devem ser a aorta e a artéria renal esquerda, uma vez que a posição do rim esquerdo não é constante (Benigni, 2011). Assim, o feixe deve ser orientado ventral e dorsalmente para identificação da aorta. Após identificação, a sonda deve ser devidamente posicionada para obtenção de uma imagem longitudinal da mesma, devendo-se posteriormente seguir a sua direção em sentido cranial, até à origem da artéria renal esquerda (Graham, 2008; Mahoney, 2009; Benigni, 2011). A artéria renal esquerda é um ramo da aorta que é projetado lateralmente e que se dirige cranial ou cranioventralmente. A seguir a este vaso e, geralmente, lateral ou ventrolateral à aorta, encontra-se o rim esquerdo. A este nível, ventral à aorta e cranial à artéria renal esquerda, devem então ser realizados varrimentos em planos longitudinais e transversais para localizar a glândula adrenal (Mahoney, 2009).

3.2.2. Localização Ecográfica da Glândula Adrenal Direita

A glândula adrenal direita tende a ser mais difícil de se identificar ecograficamente do que a glândula esquerda por se encontrar mais profunda e cranialmente às costelas. Está localizada craniomedial ao hilo do rim direito, entre o polo cranial do rim e a veia cava caudal (dorsal ou dorsolateral à mesma) e cranial à artéria mesentérica cranial (Hertrage, 2004; Anderson, 2011).

Em decúbito lateral esquerdo, a sonda deve ser colocada imediatamente caudal à última costela, ventral à musculatura lombar, a nível do rim esquerdo e de modo a obter-se um plano longitudinal (Mahoney, 2009; Benigni, 2011). A primeira estrutura a identificar é a veia cava caudal. Deve-se ter atenção à pressão aplicada sob a parede abdominal, dado que a veia cava caudal pode colapsar e manifestar pulso fictício, induzindo em erro na identificação anatómica das estruturas locais. A utilização do Doppler pode facilitar a identificação (Graham, 2008). Com o feixe orientando paralelamente ao comprimento da veia cava caudal, deve-se inclinar caudalmente a sonda de forma a ser visualizada a veia cava caudal ao nível do polo cranial do rim direito. Nesta posição, a sonda deve ser lentamente inclinada dorsalmente. Ao fazê-lo a glândula adrenal direita é então visualizada, encontrando-se, assim, paralela à veia cava caudal ao nível do polo cranial do rim direito (Mahoney, 2009; Benigni, 2011). Em cães de peito muito profundo haverá sempre a necessidade de colocar a sonda a nível do 11º ou 12º espaço intercostal. Nestes casos pode ser utilizado o plano transversal ou dorsal. No transversal, a glândula adrenal deverá encontrar lateral à veia cava caudal, ao nível do polo cranial do rim direito; no dorsal, é vista medialmente ao polo cranial do rim direito, entre o rim e a veia cava caudal (Benigni, 2011).

3.2.3. Características Ecográficas Normais da Glândula Adrenal

As glândulas adrenais são estruturas relativamente pequenas, alongadas e uniformemente hipoecóicas, podendo ser confundidas com porções dos vasos regionais, nomeadamente com a artéria e veia renal (Benigni, 2011). Com um transdutor de alta frequência, pode ser observada uma fina linha hiperecólica paralela à cápsula, a qual corresponde à junção entre o córtex e a medula (Graham, 2008). Perante a identificação destas estruturas internas, torna-se possível identificar com maior facilidade e segurança a glândula adrenal; o Doppler com cores pode também ajudar nesse sentido, mostrando o fluxo de sangue no interior dos vasos

regionais (Benigni, 2011). Enquanto a glândula direita se encontra sempre adjacente à veia cava caudal, a glândula esquerda está sempre relativamente afastada da aorta devido à gordura envolvente. Assim, e uma vez que uma maior quantidade de tecido adiposo em torno da glândula facilita, neste caso, a identificação ecográfica, a glândula esquerda é sempre mais proeminente e contrastante (Graham, 2008; Benigni, 2011).

Nos cães, o tamanho e forma das glândulas adrenais pode variar com o peso e a raça (Benigni, 2011). A glândula adrenal esquerda possui geralmente uma forma alongada bilobada, semelhante a um amendoim (figura 8(a)), e o seu eixo longitudinal pode estar ligeiramente inclinado em relação ao eixo longitudinal da aorta, pelo que a sonda pode ter de ser rodada, cerca de 10 a 15° no sentido do relógio, para se perceber qual o seu verdadeiro comprimento ou diâmetro (Graham, 2008; Anderson, 2011). A artéria e veia frénico-abdominal passam respetivamente dorsal e ventralmente a cada glândula, sendo possível a identificação da veia no lado esquerdo aquando utilização de equipamento apropriado (Graham, 2008; Benigni, 2011). A glândula direita é normalmente alongada, ovoide, ou em cunha e, geralmente, sem cintura pronunciada (como possui a glândula esquerda), o que dificulta a sua observação completa num único plano (figura 8(b)) (Graham, 2008; Anderson, 2011).

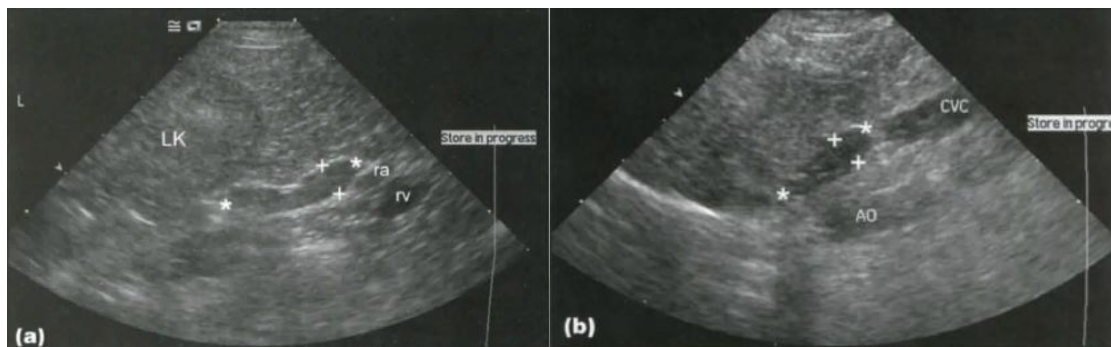


Figura 8 – Radiografias das glândulas adrenais evidenciando a sua forma e tamanho normal. (a) Aspeto normal da glândula adrenal esquerda; (b) aspeto normal da glândula adrenal direita – imagem obtida por abordagem intercostal; LK – rim esquerdo; ra – artéria renal; rv – veia renal; CVC – veia cava caudal; AO- aorta (Adaptado de Benigni, 2011).

O comprimento de cada glândula adrenal corresponde à medida máxima do órgão em corte longitudinal, a largura à dimensão médio-lateral da glândula e a espessura, ou diâmetro transversal máximo (DTM), expressa a distância ventrodorsal (Leal, 2008). Regra geral, a medida mais sensível e específica para avaliar o aumento da glândula adrenal é o DTM. Um diâmetro transversal de 7,4 mm é sugerido como limite máximo de referência para considerar uma glândula adrenal normal. Estudos mostraram que para a glândula esquerda o

comprimento pode variar de 10,7mm a 50,0mm, e o DTM entre 3,0mm a 16,0mm; enquanto que para a glândula direita, as medidas são entre 10,0mm a 39,0mm de comprimento e 3,0mm a 14,0mm de DTM (Graham, 2008; Leal, 2008; Anderson, 2011; Benigni, 2011). Assim se conclui que a glândula adrenal esquerda é maior que a glândula direita, tanto em comprimento como em DTM.

3.3. Tomografia Axial Computorizada e Ressonância Magnética

A tomografia computadorizada (TC) espiral, em relação à radiografia, faculta imagens mais claras da glândula adrenal, sem qualquer efeito de estruturas sobrepostas. É, por isso, mais sensível do que a radiografia para a detecção de massas adrenais. Além disso, tem também maior sensibilidade e especificidade do que a radiografia torácica na detecção de metástases pulmonares e pode ser utilizada para diferenciação entre hiperadrenocorticismismo adrenal (HACA) e hiperadrenocorticismismo hipofisário (HACH) (Mahoney, 2009), o que também são vantagens em relação à ecografia. Tal como a ecografia, ela permite aferir o tamanho, forma e estrutura destas glândulas, bem como identificar a presença de invasão; com a diferença de que é considerada mais fiável quanto à determinação das margens e extensão da lesão (Benigni, 2011). Todavia, também possui desvantagens, nomeadamente a sua reduzida disponibilidade no meio veterinário, o elevado custo para o proprietário, exigir sedação profunda ou anestesia geral e ser necessário um elevado nível de especialização para interpretação correta das imagens (Mahoney, 2009; Benigni, 2011).

A ressonância magnética (RM) é ainda melhor que a TC convencional, na medida em que confere um melhor contraste aos tecidos moles e imagens em múltiplos planos. Este meio de diagnóstico pode ser utilizado para obtenção de imagens da glândula adrenal e dos vasos adjacentes sem a necessidade de recorrer a meios de contraste iodados, bem como para a obtenção de imagens da hipófise. As atuais limitações da RM são as mesmas da TC (Mahoney, 2009).

4. TUMORES ADRENAIS NO CÃO

Os tumores adrenais são considerados comuns em cães e podem ser primários ou metastáticos (Bertazzolo, *et al.*, 2014). Os primários representam 1-2% de todas as neoplasias caninas, já os metastáticos não têm tanta expressividade, sendo, por isso, considerados incomuns (Bailey & Page, 2007). Para além disso, podem ainda ser classificados como tumores benignos ou malignos, funcionais (com produção de uma ou mais hormonas) ou não funcionais. Assim sendo, os animais podem apresentar as mais diversas apresentações clínicas, pois tanto podem apresentar um quadro clínico grave, como serem aparentemente assintomáticos (Melián, 2012).

Uma proliferação neoplásica do córtex adrenal, dependendo do seu comportamento biológico, é classificada em adenoma ou carcinoma adrenocortical; a da medula adrenal é designada de feocromocitoma (Bertazzolo, *et al.*, 2014). Segundo um estudo retrospectivo, desenvolvido ao longo de 20 anos pela Universidade Davis da Califórnia, os tumores adrenocorticais são os mais frequentes no cão (Bailey & Page, 2007). Dentro dos tumores adrenocorticais, o produtor de cortisol é o mais frequente, no entanto devem também ser tidos em conta outros tipos de tumores, nomeadamente, o aldosteronoma, a neoplasia produtora de hormonas sexuais e a massa adrenal não funcional. É também importante ter em conta o facto de que um tumor adrenocortical pode produzir mais do que um tipo de hormonas, ou seja, pode produzir glucocorticoides e mineralocorticoides, glucocorticoides e hormonas sexuais, mineralocorticoides e hormonas sexuais (Melián, 2012).

Os tumores da glândula adrenal podem assemelhar-se a quistos, granulomas, hiperplasias nodulares ou hematomas adrenais, pelo que uma correta e pormenorizada avaliação ecográfica é de extrema importância (quadro 1) (Melián, 2012). Existem alguns fatores indicadores de malignidade, tais como: a massa possuir um diâmetro superior a 2 cm, a glândula adrenal possuir forma difusamente alterada e existir compressão/invasão da vasculatura adjacente. A ausência de tais características não descarta a possibilidade de se tratar de um tumor maligno. Outro aspeto imagiológico importante é o facto de aproximadamente metade de todos os adenomas e carcinomas adrenocorticais serem mineralizados, ao passo que os feocromocitomas raramente o são (Bailey & Page, 2007). A avaliação ecográfica da glândula adrenal contralateral é também muito importante, pois,

aquando da presença de um tumor adrenal funcional, esta pode-se encontrar atrofiada (Melián, 2012).

Quadro 1 - Lista de diagnósticos diferenciais de um animal com suspeita de massa adrenal (Adaptado de Melián, 2012).

CÓRTEX ADRENAL	MEDULA ADRENAL	METÁSTASES ADRENAIS	OUTRAS MASSAS ADRENAIS	MASSAS EXTRA-ADRENAIS
•Tumor produtor de cortisol (HACA) •Tumor produtor de mineralocorticoides (Aldosteronoma e outros) •Tumor produtor de hormonas sexuais •Massa adrenal não funcional •Hiperplasia nodular (HACH)	•Feocromocitoma •Ganglioneuroma	•Carcinomas (da glândula mamária, do pulmão, da próstata, da bexiga, gástrico ou pancreático) •Linfoma •Melanoma •Hemangiossarcoma	•Mielolipoma •Doença granulomatosa •Teratoma •Quisto •Hematoma	•Paraganglioma •Massa no rim, no pâncreas, no baço, nos linfonodos ou nos vasos sanguíneos

Uma vez confirmada a presença de tumor adrenal, a abordagem diagnóstica e terapêutica deve ser baseada na apresentação clínica (idade, sinais clínicos, dados laboratoriais, pressão arterial), características da massa (tamanho, atividade hormonal, metástases, invasão de outras estruturas), história clínica e exame físico (anexo 1). É de salientar a importância da medição da pressão arterial (PA), pois a presença de valores elevados aumenta a probabilidade de se tratar de uma massa adrenal funcional, uma vez que tanto o HAC, como o hiperaldosteronismo e o feocromocitoma são conhecidos por provocar hipertensão. Para além disso, é fundamental diferenciar massas que necessitam de ser intervencionadas (tumores funcionais ou malignos), das que podem ser mantidas com segurança sem tratamento (tumores não funcionais) (Melián, 2012).

Em suma, o diagnóstico de massa adrenal pode ser estabelecido em animais com suspeita de doença adrenal (HAC, hiperaldosteronismo ou feocromocitoma), de forma imprevista em animais sujeitos a testes de diagnóstico de imagem por razões que não a de doença adrenal - incidentaloma adrenal -, ou até mesmo durante a necropsia (Melián, 2012). Na verdade, o desenvolvimento das técnicas imagiológicas têm vindo a permitir o diagnóstico deste tipo de tumor com muito maior frequência (Loste, *et al.*, 2013), embora também tenham as suas limitações, pois é muito difícil, se não impossível, diferenciar os vários tipos de tumor recorrendo apenas a características imagiológicas. Visto isto, o diagnóstico e diferenciação de um tumor adrenal são, com toda a certeza, um procedimento desafiador (Melián, 2012).

4.1. Hiperadrenocorticismo Primário – Tumor Adrenal Produtor de Cortisol

O HAC, ou Síndrome de Cushing, é uma doença endócrina causada por uma hipersecreção de cortisol pelo córtex da adrenal que pode ser espontânea ou iatrogénica. A forma espontânea pode ser associada a uma secreção desajustada de ACTH pela hipófise, ou então a uma doença adrenal primária, como tumor adrenocortical produtor de cortisol (Hertrage, 2004). O HAC é uma das endocrinopatias mais comumente diagnosticada no cão, sendo o tumor adrenal funcional responsável por cerca de 15% dos casos de HAC espontâneo. Também já foram descritos casos de tumores hipofisários e adrenais concomitantes (Scott-Moncrieff, 2011). Normalmente, a maioria dos casos de HACA são causados por tumores adrenocorticais unilaterais, no entanto mais de 20% dos casos apresentam tumores bilaterais (Melián, 2012).

Um tumor adrenal funcional provoca hipercortisolismo através da sua síntese excessiva de cortisol independentemente da presença de ACTH (Scott-Moncrieff, 2011). Esse tipo de tumor é o mais comum entre todas as neoplasias adrenais no cão e no gato (Melián, 2012). Pode ser benigno ou maligno, ocorrendo praticamente com a mesma frequência, sendo de difícil distinção histológica (Hertrage, 2004; Scott-Moncrieff, 2011). Não existem características clínicas ou bioquímicas que ajudem a diferenciar adenomas de carcinomas, sendo, por isso, a ecografia abdominal bastante útil (Feldman & Nelson, 2004). Os adenomas adrenocorticais são normalmente pequenos, bem circunscritos, não invasivos e metastáticos, e aproximadamente 50% apresentam-se parcialmente calcificados. Já os carcinomas adrenocorticais são normalmente de grandes dimensões, invasivos, metastáticos (fígado, pulmão e rim), hemorrágicos e necróticos, e, à semelhança dos adenomas, cerca de 50% encontram-se calcificados; para além disso, aquando da afeção da glândula adrenal direita invadem frequentemente a veia frénico abdominal e a veia cava caudal. Na presença de qualquer um dos tumores descritos, o córtex adrenal apresenta-se contíguo com o tumor e ocorre atrofia da glândula contra lateral, uma vez que o cortisol produzido por estes tumores inibe o CRH hipotalâmico e a ACTH do plasma circulante (Hertrage, 2004).

Pouco se sabe sobre o processo que leva ao aparecimento de tumores adrenocorticais, mas suspeita-se que defeitos moleculares, como mutações ativas nos recetores dos fatores corticotróficos, possam contribuir para o surgimento destes tumores (Feldman & Nelson, 2004). Não se sabe se o carcinoma se desenvolve a partir de um adenoma, ou se ocorre autonomamente, no entanto, nos humanos, há indícios de que a génese tumoral adrenal é um

processo sequencial, progredindo de células normais, para células adenomatosas e, finalmente, para células malignas (Galac, *et al.*, 2010).

O HAC associado a tumor adrenal funcional ocorre em cães normalmente mais velhos do que os que possuem HAC associado a tumor hipofisário. A maioria dos cães possui entre 6 e 16 anos aquando do diagnóstico, sendo que 90% possui mais que 9 anos. Relativamente ao sexo, 60 a 65% dos casos são fêmeas. As raças que mais são afetadas são: Caniche (15%), Pastor Alemão (12%), Teckel (11%), Labrador Retriever (10%) e Terriers (8%). No entanto, mais recentemente, alguns autores referem não existir predisposição racial nem sexual (Galac, *et al.*, 2010; Beuschlein, *et al.*, 2012). Sabe-se ainda que aproximadamente 45% a 50% dos cães (tanto com adenomas, como com carcinomas) pesam mais de 20 kg (Feldman & Nelson, 2004; Hertrage, 2004).

Os sinais clínicos mais comuns em cães são: poliúria (PU) e polidipsia (PD), polifagia, distensão abdominal, debilidade, respiração ofegante, alopecia (bilateral do tronco) e letargia. Ao exame físico e analítico, poderão ser detetadas alterações como: atrofia epidérmica, comedões, hiperpigmentação, hepatomegália, sinais neurológicos, eritrocitose leve, eosinopenia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, aumento da concentração sérica das enzimas hepáticas fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT), proteinúria e urina hipostenúrica ou isostenúrica, entre outras (Nelson & Couto, 2006; Melián & Arnolds Ltd., s.d.). O quadro clínico é variado e evolui de forma lenta (entre meses a anos) e insidiosa, podendo por vezes ocorrer períodos de remissão e recaída (Hertrage, 2004).

Se um animal apresenta sinais clínicos compatíveis com HAC, devem ser realizados testes endócrinos específicos (anexo 2). O teste de estimulação com ACTH é usualmente utilizado para diagnosticar HAC em cães, no entanto a sensibilidade deste teste é muita baixa em cães com HACA (aproximadamente 50%), em comparação com os cães com HACH (aproximadamente 85%). Logo, valores do teste dentro do intervalo de referência, referentes a um cão que apresente sintomatologia compatível com HAC e uma massa adrenal, não podem descartar o diagnóstico diferencial de tumor adrenal funcional. O uso de supressores de ACTH (prova de supressão com dexametasona a doses baixas – SDDB -, ou altas - SDDA), tem nestes casos um efeito mínimo sobre as concentrações de cortisol, dado já existir uma supressão crónica de ACTH (figura 10). Assim, em cães com HACA, a sensibilidade da prova de SDDB é praticamente de 100%, contudo este deve ser interpretado cuidadosamente, pois a

especificidade é baixa (Melián, 2012). Para evitar falsos positivos, os resultados devem ser sempre interpretados em conjunto com a história clínica, idade, sexo, raça, motivo da consulta, exame físico, hemograma, bioquímica e análise de urina. Uma vez confirmado o diagnóstico de HAC, é necessário diferenciar a sua origem (hipofisária ou adrenal), pois a abordagem terapêutica e prognóstico são diferentes. Os testes recomendados para diferenciar entre os dois tipos de HAC são a prova de SDDA, o nível endógeno de ACTH e o diagnóstico por imagem (Melián, 2014). A radiografia, ecografia abdominal e a TC/RM craniana e abdominal podem ser usadas para diferenciar entre HACH e HACA, como também podem sugerir a presença de tumores malignos ou benignos (Hertrage, 2004). A detecção de glândulas adrenais com um aumento de tamanho simétrico (e se ausência de resposta à dexametasona) é mais compatível com HACH, enquanto o aumento apenas de uma glândula adrenal provavelmente representa um tumor adrenocortical. A biopsia adrenal também pode servir para confirmar o diagnóstico (Moore & Ogilvie, 2008).

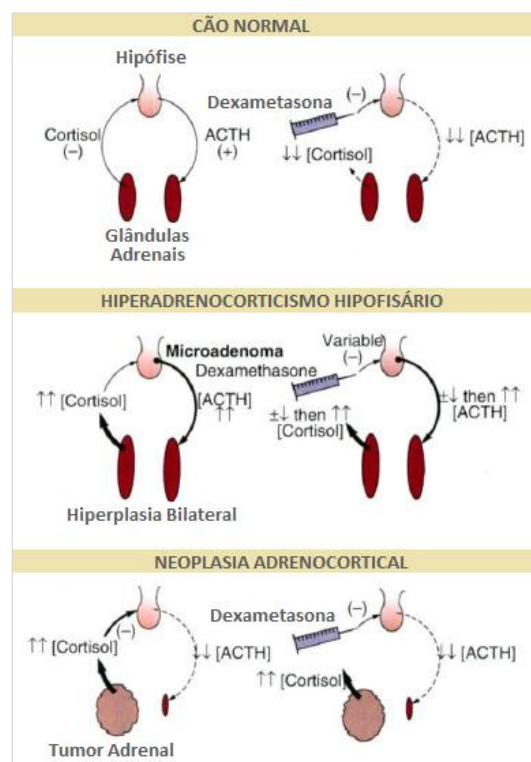


Figura 9 - Efeito da dexametasona em animais saudáveis, com HACH e com HACA (Adaptado de Nelson & Couto, 2009).

A adrenalectomia é o tratamento de eleição para tumores adrenais, uma vez que viabiliza a cura permanente. Contudo, a mortalidade perioperatória é elevada (cerca de 20%), devendo ser apenas realizada em pacientes sem invasão tumoral extensa, metástases e/ou debilidade.

Os animais com sintomatologia de HAC grave devem ser sujeitos a um tratamento pré cirúrgico, durante 1-3 meses, com mitotano ou trilostano. Durante e após a cirurgia deve ser feita uma monitorização rigorosa (em especial: mensuração da PA, pressão venosa central, eletrólitos, ureia e glicose no sangue), pois pode ser necessário fluidoterapia intravenosa, suplementação de glicocorticóides e de mineralocorticoides. A suplementação com prednisona ou prednisolona pode ser iniciada assim que o animal demonstrar sinais de melhoras, e a de glucocorticoides e mineralocorticoides deve ser gradualmente reduzida ao longo de vários meses (Melián, et al., 2010; Scott-Moncrieff, 2011). Num estudo recente, o prognóstico foi descrito como excelente para cães que sobreviveram às primeiras 4 semanas após a cirurgia, possuindo assim uma esperança média de vida de 3 anos. A esperança média de vida para cães, sujeitos a adrenalectomia, com carcinomas adrenais é de 230 a 778 dias e o de cães com adenomas é de 687,5 dias (Lunn & Page, 2013). Quando é necessário nefrectomia concorrente, ou quando surge hemorragia intraoperatória, o prognóstico é reservado. Complicações pós-operatórias, tais como insuficiência renal aguda, pancreatite, pneumonia, tromboembolismo arterial pulmonar, ocorrem em cerca de 35% dos pacientes (Scott-Moncrieff, 2011). Pode também ocorrer outro tipo de complicações, como por exemplo: deiscência, má cicatrização, crises addisonianas e aumento do tumor hipofisário (no caso de existir), o qual, por sua vez, pode causar cegueira e convulsões (Greco, 2007).

O tratamento médico, com mitotano ou trilostano, deve ser utilizado quando a cirurgia não é uma boa opção para o animal (tumor inoperável, presença de metástases ou grande debilidade), ou para o proprietário (Melián, *et al.*, 2010). O mitotano¹ é um fármaco citotóxico, para o qual existem protocolos terapêuticos detalhados. Deve-se ter em atenção que pode haver a necessidade de usar doses mais elevadas em comparação com as do tratamento de HACH (Scott-Moncrieff, 2011). O tratamento com mitotano (anexo 3) pode provocar muitos efeitos secundários e originar hipoadrenocorticism irreversível, pelo que alguns cães não o toleram. Já o tratamento com trilostano² (anexo 4) têm mostrado diminuir de forma eficaz a concentração de cortisol circulante com o mínimo de efeitos secundários, sendo por isso uma boa alternativa à terapia com mitotano (Neiger, et al., 2002; Arenas, et al., 2014). Um estudo retrospectivo recente em cães com HACA referiu uma esperança média de vida de 353 dias com o trilostano, em comparação com 102 dias para o mitotano (diferença

¹ O mitotano é um fármaco adrenocorticolítico capaz de provocar a necrose de tumores adrenais, sendo, portanto, utilizada para controlar e destruir o tumor (Melián, *et al.*, 2010).

² Inibidor competitivo da isomerase 3- β -dihidroxiesteroide desidrogenase (Melián & Arnolds Ltd., s.d.).

não significativa); tal como veio confirmar que os tempos de sobrevivência diminuem significativamente na presença de doença metastática (Lunn & Page, 2013). Contudo, o trilostano não possui efeito sobre o tamanho do tumor (Melián, *et al.*, 2010). O cetoconazol³, embora já tenha caído em desuso devido ao seu elevado custo e reduzida eficácia (apenas de 50%), era utilizado para estabilizar o animal antes da adrenalectomia, em cães com tumores adrenocorticais malignos que não podiam ser sujeitos a intervenção cirúrgica, como “tratamento teste” durante 4 a 8 semanas, ou em animais que não toleravam o mitotano (Nelson & Couto, 2006; Reusch, 2007).

4.2. Hiperaldosteronismo Primário - Aldosteronoma

O hiperaldosteronismo primário, ou Síndrome de Conn, é causado por uma ativação dos recetores mineralocorticoides, como resultado de uma hipersecreção de aldosterona ou de desoxicorticosterona por um tumor adrenocortical funcional da camada glomerulosa – aldosteronoma. Pode também acontecer um aumento simultâneo de outros precursores, tal como de progesterona (Galac, *et al.*, 2010).

Normalmente este tipo de tumor é unilateral e pode possuir diferentes graus de malignidade, que vão desde adenomas bem-capsulados a carcinomas com invasão da veia cava caudal e metástases à distância (Galac, *et al.*, 2010). É a causa mais importante de hiperaldosteronismo e representa uma das poucas origens curáveis de hipertensão arterial secundária (Martin, *et al.*, 2004). É raro no cão, mas tem sido sugerido como a doença adrenocortical mais comum no gato (Lunn & Page, 2013). Para além disso, sabe-se que é uma doença que ocorre, normalmente, em idade média-avançada tanto no gato como no cão (Galac, *et al.*, 2010).

A secreção excessiva de aldosterona causa retenção de sódio e perda de potássio, o que se manifesta na bioquímica sérica com valores de sódio superiores a 155 mEq/L e de potássio inferiores a 3,0 mEq/L (Nelson & Couto, 2009). O excesso de mineralocorticoides está associada a expansão do líquido extracelular, hipertensão e aumento do débito cardíaco, responsáveis pelos principais sinais clínicos de hiperaldosteronismo no cão: PU e PD. O desenvolvimento de hipocalcemia, dado laboratorial mais consistente, é responsável pelo aparecimento de fraqueza muscular, e, em casos mais graves, arreflexia. Pode também ser

³ O cetoconazol é um antifúngico que inibe, de forma reversível, a síntese de glucocorticoides e de andrógenos, tendo efeitos mínimos sobre a produção de mineralocorticoides (Nelson & Couto, 2006; Reusch, 2007).

associado a uma insuficiência renal. Além disso, o excesso de mineralocorticoides favorece a secreção de ácidos (o que conduz a uma alcalose metabólica hipocalêmica normalmente ligeira), bem como pode provocar hipofosfatemia, hipomagnesemia e aumento da concentração sérica da FA e creatinina quinase (CK) (Galac, *et al.*, 2010).

Para além dos exames de rotina, os quais possuem grande significado para o diagnóstico definitivo desta doença, outros exames devem também ser realizados para descartar outras causas de hiperaldosteronismo, tais como doença cardiovascular, insuficiência renal ou disfunção hepatocelular grave (hiperaldosteronismo secundário) (Behrend, *et al.*, 2005; Rijnberk & Kooistra, 2010; Frankot, *et al.*, 2012). A massa adrenal deve ser identificada por ecografia abdominal na qual a glândula contralateral deve estar normal em tamanho e forma (Nelson & Couto, 2009), embora também já tenham sido descritos casos de adenomas bilaterais e de hiperplasia adrenal (Lunn & Page, 2013). A concentração plasmática de aldosterona deve ser medida e, se necessário (no caso de valores de aldosterona dentro do intervalo de referência), a de desoxicorticosterona também (Melián, 2012). Se a hipocalcemia estiver presente é importante avaliar o sistema renina-angiotensina através da mensuração da atividade da renina plasmática. Assim, tem-se verificado que a relação aldosterona-renina plasmática é o meio mais fiável para diagnóstico de hiperaldosteronismo primário (figura 10). A mensuração do rácio aldosterona-creatinina urinário é um teste alternativo que permitiu desenvolver um outro teste mais dinâmico com a administração de um supressor (fludrocortisona – 0,05 mg/kg de peso vivo) capaz de reduzir esse rácio em indivíduos saudáveis, mas com pouco efeito sobre indivíduos com hiperaldosteronismo primário (Galac, *et al.*, 2010).

O tratamento de eleição é a adrenalectomia unilateral e quando esta não é possível faz-se tratamento médico, embora não permita a recuperação total do animal. A hipocalcemia pré e perioperatória devem ser controladas através de uma suplementação cuidadosa, e a fluidoterapia a ser instituída deve respeitar as necessidades eletrolíticas do animal (solução de cloreto de sódio a 0,9% sem cloreto de potássio⁴). Nas primeiras semanas após a cirurgia, deve ser feita uma dieta rica em sódio de forma a evitar o desenvolvimento de hipercalcemia, que por sua vez pode levar a hipoaldosteronismo devido a supressão crónica adrenocortical da glândula contralateral. Nestes casos, o prognóstico pode ser excelente, para além disso a remoção do tumor poderá impedir a progressão de esclerose arteriolar induzida pela

⁴ Desde que a concentração de potássio permaneça acima de 3,0 mEq/L (Galac, *et al.*, 2010).

aldosterona e a fibrose intersticial nos rins. Em casos de tumor bilateral é recomendado o tratamento médico com espironolactona (dose inicial – 2 mg/kg), suplementação com gluconato de potássio (0,5 mmol/kg) e, em casos de hipertensão arterial persistente, amlodipina (1-2 mg/kg) (anexo 5) (Galac, *et al.*, 2010).

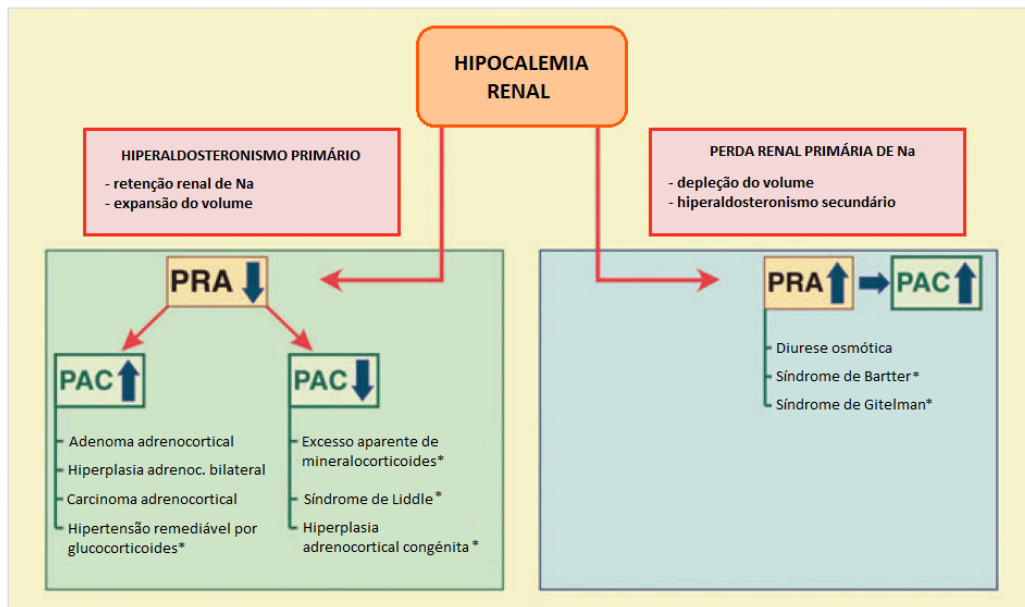


Figura 10 - Interpretação das alterações da atividade da renina plasmática (PRA) e da concentração da aldosterona plasmática (PAC) na hipocalcemia renal. * - Doenças congênicas humanas ainda não descritas em animais (Adaptado de Galac, *et al.*, 2010).

4.3. Massa Adrenal Produtora de Hormonas Sexuais

A hipersecreção de hormonas sexuais pode ser causada por hiperplasia adrenal, tumores adrenais (tanto malignos, como benignos), ou por HACH. A causa mais frequente é a de doença adrenal (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2007). Quando a causa é um tumor adrenal, este é classificado em tumor adrenocortical produtor de hormonas sexuais, as quais podem ser progestagénios, estrogénios e/ou androgénios (Melián, 2012).

Nos seres humanos, os carcinomas adrenais são muitas vezes ineficientes na conversão do colesterol em cortisol, o que pode provocar vias de biossíntese anómalas ou deficiências enzimáticas que levam a uma maior produção de precursores hormonais. Os adenomas adrenais apresentam uma esteroidogénese mais competente, pelo que a produção de precursores é normalmente mais baixa ou normal em relação à produção de cortisol. Em cães e gatos ocorre o mesmo, logo quando o produto de secreção principal do tumor adrenal é outro esteroide que não o cortisol, quase de certeza que se trata de um carcinoma adrenal

(Melián, 2012). A hipersecreção de hormonas adrenais sexuais por tumores adrenocorticais produtores de cortisol é comum no cão e no gato; ao contrário da hipersecreção associada a tumores adrenocorticais não produtores de cortisol que, embora já tenha sido descrita, é considerada rara (Galac, *et al.*, 2010).

O quadro clínico de um cão com desequilíbrio na produção de hormonas sexuais, embora possa ser muito variável, envolve sempre pelo menos um dos seguintes sistemas: dermatológico, reprodutivo, ou hepático (Greco, 2007). Os sinais clínicos já descritos em casos de carcinoma uni ou bilateral produtor de progesterona, podem ser muito semelhantes aos animais com HAC, uma vez que inclui PU, PD, polifagia, distensão abdominal, alopecia e, eventualmente, hiperglicemia e glicosúria. Tal acontece devido ao facto de elevadas concentrações de progesterona serem capazes de propiciar a libertação do cortisol da proteína de ligação, aumentando assim a fração ativa sem aumento do cortisol total (Melián, 2012). No entanto, muitas vezes os sinais clínicos clássicos, como PU e PD, não estão presentes. As manifestações dermatológicas são frequentemente o único sinal clínico de tumores adrenais produtores de hormonas sexuais, sendo muito característico a presença de alopecia e hiperpigmentação sem qualquer outro sinal clínico típico de HAC (figura 11). Este tipo de alopecia é muito característico no Caniche miniatura, Chow chow, Spitz Alemão, Samoiado, Norueguês Cinza e Malamute-do-Alasca. Quanto às manifestações reprodutivas, é comum o surgimento de um adenoma perianal em fêmeas e machos castrados, hipertrofia do clitóris e/ou comportamento de estro em fêmeas e atrofia testicular, prostatomegalia e/ou alterações físicas e comportamentais derivadas ao excesso de testosterona. O adenoma perianal é considerado o sinal clínico mais sugestivo de tumor adrenal produtor de hormonas sexuais, por ocorrer apenas aquando da disfunção da produção de hormonas sexuais (Greco, 2007).



Figura 11 - Spitz alemão de 5 anos de idade com alopecia característica de hipersecreção de hormonas sexuais adrenais (Adaptado de Greco, 2007).

O diagnóstico de HAC com produção de hormonas sexuais deve ser baseado nos sinais clínicos, alterações laboratoriais e por testes endócrinos específicos de HAC. A mensuração da concentração sérica das enzimas hepáticas (FA e ALT) é importante, uma vez que o aumento inexplicável destas enzimas, sem sintomatologia hepática, é altamente sugestivo de desequilíbrio na produção de hormonas sexuais. No caso de os resultados dos testes endócrinos para diagnóstico de HAC serem inconclusivos (no limite dos intervalos de referência), ou na presença de alterações laboratoriais típicas de HAC com ausência de sinais clínicos clássicos, o cão deve ser testado novamente dentro de 3 a 6 meses para diagnóstico definitivo (Greco, 2007). Além disso, cães com excesso de hormonas sexuais adrenais podem ter testes de estimulação com ACTH e prova de SDDB negativos, dado que a concentração sérica de cortisol é normal (excesso de hormonas sexuais não associado a tumor adrenal produtor de cortisol). Nestes casos, os sinais clínicos estão relacionados com o aumento das hormonas sexuais e não com a hipercortisolemia. Outros testes endócrinos podem revelar concentrações plasmáticas elevadas de androstenediona, testosterona, estradiol, 17-hidroxiprogesterona, e/ou progesterona. O teste de estimulação com ACTH com a mensuração (pré e pós estimulação) da concentração de percursores, em particular a 17-hidroxiprogesterona, é o teste de escolha para o diagnóstico de hipersecreção de hormonas sexuais (Greco, 2007; Melián, 2012). No entanto, a concentração pré e pós estimulação com ACTH de progesterona, 17-hidroxiprogesterona e/ou dihidroepiandrosterona também se encontram frequentemente aumentadas em cães com HAC; por este motivo o diagnóstico de HAC e a sua origem devem sempre ser bem estabelecidos desde o início (Melián, 2012). À semelhança do que acontece com os outros tipos de tumor adrenal, as técnicas imagiológicas são indispensáveis, uma vez que fornecem informação acerca do tamanho do tumor, invasão de outras estruturas e presença ou não de metástases (Galac, *et al.*, 2010).

O tratamento e prognóstico deste tipo de tumor são idênticos aos do tumor produtor de cortisol. Assim, o protocolo terapêutico de eleição é a adrenalectomia, sendo este o único tratamento que garante a cura total (Galac, *et al.*, 2010).

4.4. Feocromocitoma

O tumor adrenal produtor de catecolaminas pode ter origem nas células cromafins da medula adrenal – feocromocitoma -, ou nos gânglios do sistema nervoso simpático – paraganglioma (Melián, 2012; Gostelow, *et al.*, 2013). O feocromocitoma é pouco frequente no cão,

representando cerca 0,01 a 0,13% das neoplasias, e raro no gato. Além disso, pode ser benigno ou maligno, uni ou bilateral, funcional ou não (Melián & Alenza, 2008; Santoro-Beer & Mandell, 2014).

No entanto, no cão devem ser considerados malignos e normalmente afetam apenas uma das glândulas adrenais (Nelson & Couto, 2006). Para além disso, aproximadamente 50% dos feocromocitomas são aparentemente não funcionais (assintomáticos), pelo que são descobertos por acaso em cães sem sinais clínicos (Spall, *et al.*, 2011), aquando da abordagem clínica por outros motivos ou durante a necropsia (Melián, 2014). Outro aspeto interessante é o facto de cães com feocromocitoma também poderem apresentar outro(s) distúrbio(s) endócrino(s), como neoplasia do córtex adrenal e/ou tumores corticotróficos (Melián, 2012). A combinação de tumor corticotrófico, tumor adrenocortical e feocromocitoma é designada de neoplasia endócrina múltipla (NEM), a qual não possui qualquer relação com as síndromes NEM-1 e NEM-2 dos humanos. A coexistência de HACA e feocromocitoma pode estar relacionada com o suprimento vascular das adrenais, uma vez que as células cromafins são expostas ao sangue venoso cortical e o cortisol intra-adrenal estimula a síntese de catecolaminas promovendo a hiperplasia ou neoplasia medular (Thuróczy, *et al.*, 1998).

O crescimento destes tumores é imprevisível (Melián, 2012), podendo variar entre nódulos com menos de 0,5 cm de diâmetro a massas com mais de 10 cm (Nelson & Couto, 2006). Contudo, são potencialmente invasivos e metastáticos, uma vez que podem comprimir e invadir o interior dos vasos sanguíneos adjacentes e metastizar em linfonodos, baço, fígado, rim, pâncreas, pulmão, coração, osso e SNC (Galac, *et al.*, 2010; Melián, 2012). Ocorrem em cães mais velhos, com idade média entre os 10-12 anos, e sem predisposição sexual e racial evidente, embora os machos estejam um pouco sobre representados (Scott-Moncrieff, 2011) e as raças Caniche e Pastor alemão se tenham destacado num estudo, no qual cada uma destas raças representava mais de 10% dos casos num total de 98 (Moore & Ogilvie, 2008).

Os sinais clínicos são geralmente resultado da hipersecreção de catecolaminas, e não devido ao carácter invasivo e metastático dos feocromocitomas (Salesov, *et al.*, 2015), ocorrendo, assim, como consequência da hipertensão sistémica, a qual pode ser constante ou paroxística (dependendo do padrão de secreção das catecolaminas) (Loste, *et al.*, 2013). O quadro clínico do animal pode incluir: hipertensão, sintomatologia secundária a hipertensão arterial (cegueira por descolamento de retina), prostração, colapso, letargia, vómitos, diarreia, PU, PD,

taquipneia, distensão abdominal, síncope, taquiarritmias, bradiarritmias, e dor abdominal (Santoro-Beer & Mandell, 2014). A hipertensão arterial sistêmica nem sempre está presente (afetando 25-86% dos cães com feocromocitoma) e por isso não deve ser considerada um sinal patognomônico; quando presente pode causar hemorragia nasal, gengival ou ocular. A taquicardia é também um sinal clínico comum, mas como é cíclica pode não ser detetada, logo a sua ausência não pode excluir o diagnóstico diferencial de feocromocitoma. Além disso, o tamanho da massa pode estar correlacionado com a presença (ou ausência) e gravidade dos sinais clínicos; por exemplo: massas de maior tamanho, que comprimem ou invadem estruturas adjacentes, normalmente geram sempre sinais clínicos, facilitando, assim, o diagnóstico *ante mortem* (Melián, 2012).

O diagnóstico é desafiador, pois as manifestações clínicas são inespecíficas, variadas e compatíveis com doenças de outros sistemas orgânicos. Nos exames de rotina (hemograma, bioquímica sérica e análise de urina) não existem alterações específicas, embora os animais possam apresentar anemia⁵, neutrofilia⁶, aumento das enzimas hepáticas, azotemia e hipoalbuminemia. A PA deve ser avaliada através de várias medições, devido ao seu caráter paroxístico (Galac, *et al.*, 2010). O raio-x pode permitir visualizar a massa adrenal, mas a sua baixa especificidade e sensibilidade (apenas 26 a 56% são observados) exigem a utilização de outro tipo técnica imagiológica (Brown, *et al.*, 2007; Melián & Alenza, 2008). A ecografia permite a identificação da massa, invasão dos tecidos e vasos circunscritos, e presença de metástases, no entanto não existe nenhum padrão ecogénico ou arquitetónico específico. Em alguns casos, pode ser necessário descartar HACA, uma vez que é o tumor adrenal mais comum, possui manifestações clínicas idênticas e pode ocorrer em simultâneo com feocromocitoma. A TC e a RM, embora sejam mais sensíveis para a deteção de massas, não permitem o diagnóstico definitivo e acarretam alguns riscos (hipertensão e arritmia devido à anestesia e meio de contraste). A cintigrafia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de positrões com fluorbenzilguanidina são técnicas avançadas de diagnóstico por imagem que podem utilizar fármacos radioativos semelhantes à norepinefrina com capacidade de se acumularem a nível da medula adrenal; todavia ainda não há informação válida referente à sensibilidade e especificidade das mesmas no cão. A punção aspirativa por agulha fina também não está muito documentada, sendo importante a ponderação de riscos e

⁵ Surge em cerca de 15-60% dos pacientes, e pode dever-se a doença crónica ou hemorragia (Melián, 2012).

⁶ Ocorre em aproximadamente 25-40% dos pacientes, e pode estar relacionado com marginação neutrofílica provocada pelas catecolaminas, inflamação, necrose, ou devido a doença concorrente (Melián, 2012).

desvantagens vs. potenciais benefícios (Galac, *et al.*, 2010). No entanto, em alguns casos, normalmente quando perante resultados inconclusivos, pode mostrar-se útil como técnica simples e pouca invasiva para distinção entre tumor adrenocortical e feocromocitoma. A determinação da concentração de inibina no soro é outro biomarcador promissor, embora a sua interpretação possa ser um pouco confusa em cães inteiros, uma vez que é produzida pelo estroma gonadal e córtex adrenal, sendo impossível a sua diferenciação (Bromel, *et al.*, 2013; Bertazzolo, *et al.*, 2014). A confirmação do diagnóstico pode ser obtida através da mensuração da concentração de catecolaminas, ou dos seus metabolitos, no plasma ou urina. A determinação da concentração da normetanefrina e metanefrina é preferível à determinação da concentração da epinefrina e norepinefrina, dado que as catecolaminas são rapidamente metabolizadas no tumor, as quais são continuamente libertadas para a circulação. Além disso, diversos estudos apontam para o facto de a determinação da concentração de normetanefrina (tanto urinária como plasmática) ser a melhor variável para a diferenciação de cães com feocromocitoma, HAC ou doença não adrenal; muito provavelmente devido aos feocromocitomas caninos produzirem mais norepinefrina do que epinefrina. No entanto, devem ser sempre determinadas ambas as concentrações, pois é possível que alguns feocromocitomas produzam predominantemente epinefrina, tal como ocorre nos humanos. Em medicina humana, a escolha entre determinação da metanefrina plasmática ou urinária é um pouco controversa, pois a medição da concentração plasmática de metanefrina parece apresentar maior sensibilidade, mas menor especificidade do que a concentração urinária. Nos cães, a utilização destes biomarcadores é relativamente recente, não havendo estudos que permitam a recomendação de um ou outro teste. Assim, a decisão deve ser baseada na disponibilidade de instalações técnicas e intervalos de referência para o cão. Quanto à determinação da concentração dos metabolitos das catecolaminas na urina, deve-se ter em conta o efeito do *stress*, pelo que em humanos é utilizada uma urina de 24h. Em animais é praticamente impossível, pelo que se utiliza o rácio entre estes e a creatinina urinária (Salesov, *et al.*, 2015). Contudo, na maioria das vezes, o diagnóstico definitivo de feocromocitoma só é conseguido através da avaliação histopatológica do tecido após adrenalectomia ou exame *post mortem* (figura 12) (Melián, 2012; Loste, *et al.*, 2013).

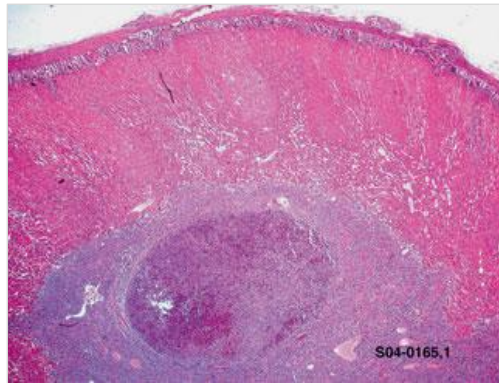


Figura 12 - Corte histológico de uma glândula adrenal de um cão com HACH e feocromocitoma, apresentando ligeira hiperplasia do córtex adrenal e uma massa a nível medular - feocromocitoma (Adaptado de Galac *et al.*, 2010).

A remoção cirúrgica é o tratamento de eleição e a única que garante cura total, embora o prognóstico seja sempre reservado (Kyles, *et al.*, 2003) e muito variável. A remoção poderá ser completa ou parcial, dependendo se o tumor é invasivo e metastático, podendo ser necessário adrenalectomia bilateral⁷ (Melián & Alenza, 2008). Deve ser realizada o mais cedo possível e quando presente invasão de vasos e tecidos circundantes ao tumor, a cirurgia torna-se ainda mais complicada, exigindo um cirurgião experiente (Galac, *et al.*, 2010). Mesmo na presença de metástases o tratamento cirúrgico deve ser ponderado, dado que pode aumentar a eficácia do tratamento médico (Scott-Moncrieff, 2011). A avaliação prévia da história clínica do animal é de extrema importância, pois a mortalidade peri-operatória é considerável (20-40%) (Kyles, *et al.*, 2003). A indução da anestesia, a manipulação do tumor, ou qualquer outra estimulação pode causar um aumento da secreção de catecolaminas a partir do tumor, originando crises hipertensivas e arritmias (Brown, *et al.*, 2007). A administração de um bloqueador alfa adrenérgico (fenoxibenzamina a 0,1-2,5 mg/kg, BID⁸), uma a duas semanas antes da adrenalectomia, está associada a uma menor taxa de mortalidade no peri-operatório. A PA e o eletrocardiograma devem ser monitorizados antes da indução da anestesia, durante todo o procedimento cirúrgico e recuperação pós-operatória. A hipertensão deve ser controlada com fentolamina, e as arritmias cardíacas e taquicardias graves com um bloqueador beta-adrenérgico, como o propranolol (o qual deve ser sempre antecedido da administração de um bloqueador alfa adrenérgico para prevenir a hipertensão grave). Após

⁷ Quando realizada adrenalectomia bilateral deve ser instituído um tratamento para hipoadrenocorticismismo primário com fludrocortisona ou prednisona (Melián & Alenza, 2008).

⁸ Com o intuito de inverter os efeitos de estimulação adrenérgica excessiva (hipertensão, hipovolemia) e minimizar as complicações no peri-operatório; a dose inicial (0,25 mg/kg BID) deve ser aumentada gradualmente até que sinais de hipotensão ou reações adversas (p.ex., vômitos) ocorram (Galac, *et al.*, 2010).

remoção do tumor pode ocorrer hipotensão, pelo que se deve diminuir ou interromper a administração de fentolamina, ou administrar um coloide (para expansão do volume vascular), ou recorrer a um tratamento com dopamina. Na impossibilidade de tratamento cirúrgico deve então ser considerado o tratamento médico com monitorização e controlo da PA e arritmias cardíacas (Scott-Moncrieff, 2011). Em medicina humana, é comum a quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina, a qual possui uma resposta parcial em 57% dos indivíduos. Em medicina veterinária, não existe muita informação (Melián & Alenza, 2008), no entanto tem sido tema de investigação. Por exemplo, a administração de metaiodobenzilguanidina a um cão com feocromocitoma garantiu estabilidade clínica durante quatro meses (Bommarito, *et al.*, 2011).

4.5. Massa Adrenal Não Funcional - Incidentaloma Adrenal

Os tumores adrenais podem produzir quantidades normais ou excessivas de uma ou mais hormonas ou seus precursores, como também podem ser silenciosos sem qualquer produção hormonal (Melián, 2012). A maioria dos tumores adrenais de pequenos animais são funcionais, no entanto, com o aumento do uso da ecografia como meio de diagnóstico, a identificação de massas adrenais não funcionais aumentou. Contudo, a incidência de incidentalomas em medicina veterinária não é bem conhecida (Bertazzolo, *et al.*, 2014). Em medicina humana, um incidentaloma adrenal é descoberto em cerca de 2% das pessoas que fazem uma ecografia abdominal, TC ou RM (Melián, *et al.*, 2010).

Um terço das “massas” observadas ecograficamente em humanos não é visível na cirurgia exploratória ou histologicamente (Scott-Moncrieff, 2011). Por isso, o primeiro passo é a confirmação de que existe realmente uma massa adrenal, pelo que a ecografia deve ser sempre repetida. Além disso, a suspeita deve ter por base os seguintes achados ecográficos: diâmetro da massa adrenal superior a 1,5 cm de diâmetro, alteração da forma característica da glândula adrenal e assimetria da forma e tamanho entre as duas glândulas adrenais. O maior diâmetro do polo cranial ou caudal da glândula adrenal comum no cão é muitas vezes confundido com uma massa adrenal, pelo que se deve ter algum cuidado na interpretação dos achados ecográficos (Nelson & Couto, 2009). Contudo, como regra geral, a massa deve ser considerada neoplásica até que se prove o contrário (Feldman & Nelson, 2004). Assim, após confirmação de que existe uma massa adrenal, o mais importante é determinar a sua etiologia, potencial maligno e estado funcional. A maioria dos incidentalomas adrenais descobertos em

cães e gatos são benignos ou lesões não neoplásicas (Feldman & Nelson, 2004), como tecido normal, granuloma, quisto, hemorragia ou nódulo inflamatório (Nelson & Couto, 2009). A maioria das massas adrenais funcionais são adrenocorticais produtoras de cortisol ou medulares produtoras de catecolaminas (Feldman & Nelson, 2004). E, tal como em medicina humana, o tamanho do tumor possa ser sugestivo de malignidade, dado que os carcinomas adrenais são, geralmente, significativamente maiores que os adenomas (Labelle, *et al.*, 2004; Lang, *et al.*, 2011).

Perante um quadro de incidentaloma, o médico veterinário deve rever toda a história clínica, exame físico e resultados dos testes de rotina (hemograma, bioquímica e análise de urina) do animal, para verificação da existência de algum dado clínico compatível com HACA, aldosteronoma ou feocromocitoma. Se necessário, deve realizar testes mais específico para confirmar ou descartar algum diagnóstico diferencial (Nelson & Couto, 2009). Alguns tumores adrenocorticais podem não produzir quantidades suficientes de cortisol ou aldosterona capazes de provocar os Síndromes de Cushing e Cohn, respetivamente, ou então podem produzir hormonas que não são normalmente mensuradas pelos métodos de rotina dos laboratórios de patologia clínica. Já os feocromocitomas, são clinicamente difíceis de se diagnosticar, principalmente porque estão associados a uma panóplia de sinais clínicos inespecíficos (Loste, *et al.*, 2013). Portanto, apenas se deve suspeitar de massa adrenal não funcional em cães e gatos que permanecem aparentemente assintomáticos, normotensos e com resultados laboratoriais clínico-patológicos dentro dos intervalos de referência. Para além disso, devem também apresentar função hipofisária-adrenal normal quando avaliados para HAC, hiperaldosteronismo e hipersecreção de hormonas sexuais (Melián, 2012). Dependendo das características da massa adrenal e quadro clínico do animal, pode-se considerar a punção aspirativa por agulha fina (Scott-Moncrieff, 2011).

Nem sempre é justificável a realização de uma abordagem diagnóstica e terapêutica agressiva, sobretudo quando se trata de uma massa adrenal com menos de 20 mm de diâmetro e o animal se encontra saudável, sem sinais de disfunção adrenal. Por isso, nestes casos é recomendado o acompanhamento da taxa de crescimento da massa através de ecografia abdominal. Inicialmente a avaliação ecográfica deve ser repetida aos 2, 4 e 6 meses após diagnóstico. Caso não se verifique qualquer alteração nestas primeiras reavaliações, o intervalo entre as mesmas pode ser aumentado para 4 a 6 meses. Pelo contrário, se se verificar

alguma alteração no tamanho ou quadro clínico, o médico veterinário deve rever todo o processo e ponderar a adrenalectomia (Nelson & Couto, 2009; Melián, 2012).

5. OBJETIVOS

Foram objetivos desta dissertação:

1. Efetuar uma revisão bibliográfica o mais atualizada possível sobre tumores adrenais no cão, dando especial ênfase às características diferenciadores entre as suas várias apresentações;
2. Apresentar e discutir alguns casos retrospectivos de diferentes tumores adrenais no cão, realçando a importância dos vários meios de diagnóstico e sua interpretação conjunta para a correta diferenciação do tipo de tumor e, por conseguinte, estabelecimento de tratamento adequado.

6. APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

6.1. Caso Clínico Número 1 – Hiperadrenocorticism Adrenal

6.1.1. Anamnese

O caso 1 é relativo a um canídeo de raça indeterminada, mas de porte pequeno. É um macho e há data da primeira consulta era castrado, tinha 10 anos de idade, pesava 11 kg e estava devidamente vacinado e desparasitado interna e externamente. Vivia no interior, embora com acesso ao exterior, e a sua alimentação era, essencialmente, à base de ração. A 19/12/2012 surge à consulta devido a grande perda de peso, apetite seletivo e debilidade.

O animal já se encontrava a ser acompanhado há aproximadamente um ano, devido a suspeita de HAC. No último trimestre de 2011 foi indicada uma limpeza dentária e, nesse sentido, foi realizado um *check-up* geral, onde se detetou um grande aumento da concentração sérica de FA e triglicéridos, sem identificação de qualquer outra alteração laboratorial e sintomatológica. Na altura o animal não apresentava PU e PD nem polifagia, no entanto, foram ponderados dois diagnósticos diferenciais: HAC ou problemas hepáticos (mesmo não havendo um quadro clínico característico). Foi realizada ecografia abdominal, a qual revelou alterações hepáticas, nomeadamente hepatomegalia e padrão difuso, inespecífico e não homogéneo; glândulas adrenais aparentemente normais; e presença de pequenas calcificações na bexiga, tendo por isso sido realizado uma análise de urina tipo II, obtendo-se resultados normais. Assim, e tendo em conta que o animal era assintomático, foi indicado um acompanhamento clínico mais regular com realização de ecografia abdominal e analítica geral.

6.1.2. Exame Físico

O animal encontrava-se alerta, tinha perdido peso, estando com uma condição corporal de 4/9, e estava com a temperatura corporal dentro dos valores normais. As mucosas estavam rosadas com o TRC < 2 seg. e desidratação < 5%. Manifestava abdómen pendulo, alopecia difusa dos flancos, lesões crostosas na pele compatíveis com calcinose cútis e perda de massa muscular com atrofia dos músculos temporais (figura 13). À palpação os linfonodos encontravam-se normais e o animal não apresentava taquipneia, taquicardia, arritmia nem sopro cardíacos.

Além disso, o proprietário mencionou que o animal continuava a não apresentar sinais de PU e PD, nem polifagia.

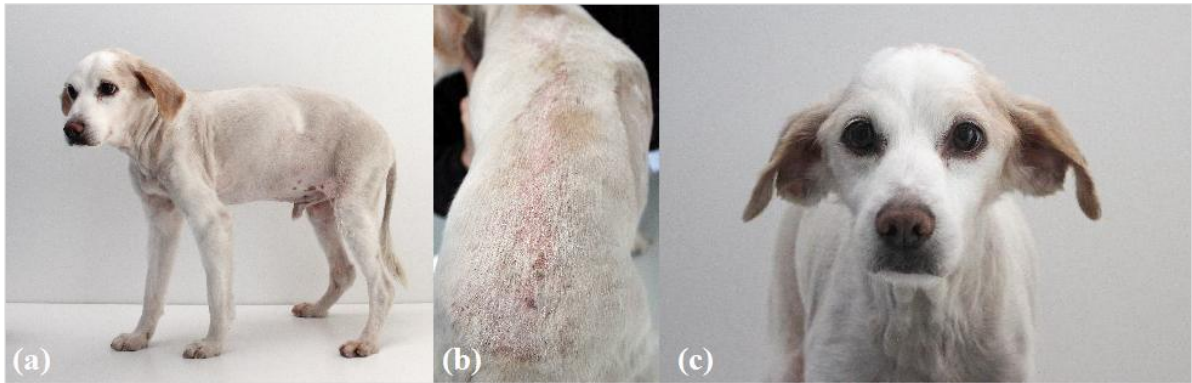


Figura 13 - Fotografias ao exame físico do animal 1 em dezembro de 2012. (a) - Alopecia generalizada; (b) - calcinose cútis; (c) - atrofia da musculatura temporal.

6.1.3. Diagnósticos Diferenciais

Os diagnósticos diferenciais eram os mesmos que há um ano atrás, ou seja, HAC e insuficiência hepática. Embora sem história de PU/PD e polifagia e presença de perda de peso, alguns dos novos sinais clínicos (distensão abdominal, alopecia e calcinose cútis) continuavam a sustentar a hipótese de HAC.

6.1.4. Exames Complementares

Foi realizado um painel analítico geral do animal, tendo-se verificado ligeira neutrofilia, aumento significativo da concentração sérica da FA e aumento ligeiro da de glucose e triglicéridos. A par disso também foi feita uma análise de urina tipo II e calculado o rácio proteína-creatinina urinário (UPC). As alterações foram um UPC de 0,35 (proteinúrico *borderline* - $\geq 0,2$ mas menor que 0,5) e presença de bactérias ocasionais, o que levou à realização de cultura de urina e antibiograma (sem mais informações).

À ecografia abdominal, era evidente a presença de uma massa esférica de 23 x 33 mm de diâmetro compatível com a glândula adrenal direita (figura 14(a)); a glândula adrenal contralateral estava normal, possuindo um DTM de 4,4 mm (figura 14(b)). Também foi possível observar algumas alterações hepáticas, tais como hepatomegalia, sem afeção da sua morfologia, sem lesões focais, mas com aumento da sua ecogenicidade.

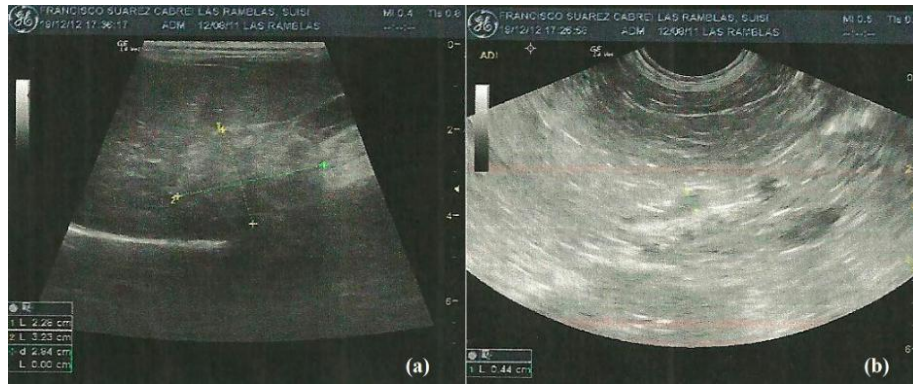


Figura 14 - Imagens ecográficas do animal 1 a 19 de dezembro de 2012. (a) - Glândula adrenal direita; (b) - glândula adrenal esquerda.

A par disso, realizou-se raio-x torácico em projeção dorsoventral e laterolateral, os quais permitiram descartar metástases devido a possível carcinoma adrenal (figura 15).

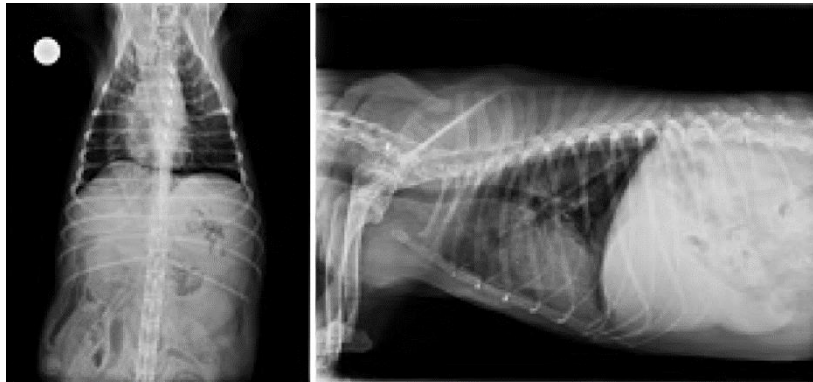


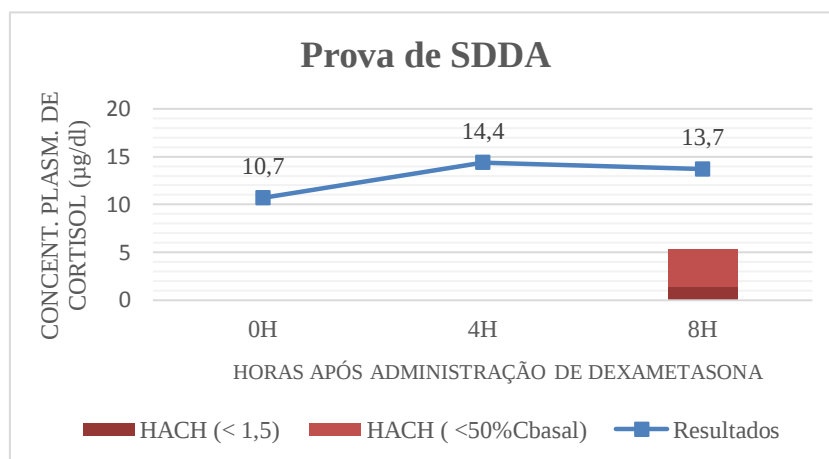
Figura 15 - Imagens radiográficas torácicas do animal 1 a 19 de dezembro de 2012. À esquerda - em projeção dorsoventral; à direita – em projeção laterolateral.

6.1.5. Diagnóstico

Os testes de diagnóstico têm como objetivo confirmar e diferenciar o tipo de neoplasia adrenal, tendo-se por isso realizado a medição da PA e a prova de SDDA. A PA sistólica era de 157 mmHg, encontrando-se, portanto, normal. E na prova de SDDA a concentração plasmática de cortisol foi de 10,7 µg/dl pré administração de dexametasona, e 14,40 µg/dl e 13,70 µg/dl, respectivamente, às 4 e 8h após a administração (quadro 2; gráfico 1).

Quadro 2 - Resultados da prova de SDDA do animal 1 a 4 de janeiro de 2013.

PROVA DE SDDA		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	10,7 µg/dl	1.0 – 6.0 µg/dl
4h	14,4 µg/dl	
8h	13,7 µg/dl	≤1.4 µg/dl ou < 50% C _{basal} – sugestivo de HACH

**Gráfico 1** - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDA do animal 1 a 4 de janeiro de 2013.

Apesar de o quadro clínico sintomatológico não ser o mais clássico, o conjunto de resultados dos exames complementares e dos testes de diagnóstico permitiu o diagnóstico de HACA. Assim, foi instituído um protocolo terapêutico para HACA e realizado o acompanhamento e controlo da resposta ao tratamento e do crescimento tumoral.

6.1.6. Tratamento

O protocolo terapêutico teve início no dia 04/02/2013 e incluiu mitotano na dose 600 mg/dia (54,5 mg/kg/dia) dividida em duas tomas durante 25 dias; e a começar ao 3º dia de tratamento: fludrocortisona (Astonin 0,1 mg[®]) na dose de 0,1 mg duas vezes ao dia (1 comprimido BID; 0,009 mg/kg BID) e prednisona (Dacortin 2,5mg[®]) na dose de 3,13 mg/dia pela manhã (1 mais ¼ de comprimido SID; 0,28 mg/kg/dia). Ao dia 26 do tratamento foi indicada a realização da primeira reavaliação.

Além disso, foi receitado o antibiótico cefalexina (Rilexine 75 mg[®]) na dose de 150 mg duas vezes ao dia (2 comprimidos palatáveis BID; 13,64 mg/kg BID) durante 14 dias para tratamento da infecção do trato urinário (ITU).

6.1.7. Evolução Clínica

Ao dia 03/03/2013 foram então realizados os testes recomendados para o acompanhamento da evolução clínica do animal, nomeadamente uma analítica geral (hemograma, bioquímica sérica com eletrólitos) e ecografia abdominal. O animal encontrava-se bem, não tendo manifestado respostas adversas ao tratamento instituído. A analítica geral apontou apenas o aumento da concentração sérica da FA e triglicéridos (tal como já era habitual). As concentrações plasmáticas de cortisol na prova de estimulação com ACTH foram de 0,5 µg/dl às 0h e de 0,6 µg/dl após 1h (quadro 3; gráfico 2). A ecografia revelou uma diminuição do tumor da glândula adrenal direita, a qual media na altura 21 x 30 mm, tendo a glândula adrenal esquerda mantido as mesmas dimensões. Uma vez perante resultados muito baixos no teste de estimulação com ACTH, foi suspenso o tratamento e indicada reavaliação para dali a um mês com um endocrinologista, para ajuste das doses do tratamento médico.

Quadro 3 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 3 de março de 2013.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	0,5 µg/dl	0,5 – 6 µg/dl
1h	0,6 µg/dl	6 – 17 µg/dl 17 – 22 µg/dl - inconclusivo > 22 µg/dl - compatível c/ HAC

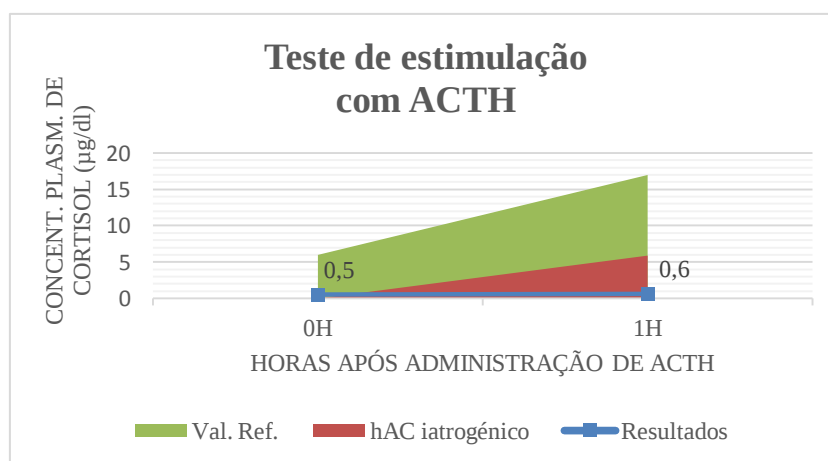
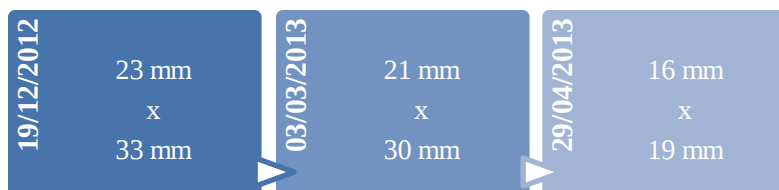


Gráfico 2 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 3 de março de 2013.

A 29/04/2013, o animal começou, então, a ser seguido por um endocrinologista. À consulta, o registou uma diminuição do peso, pesando na altura 10,2 kg, e atrofia dos músculos temporais. À ecografia foi possível verificar a diminuição do tumor adrenal, o qual media na

altura 16 x 19 mm (quadro 4). Tendo em conta os resultados muito baixos no teste de estimulação com ACTH, o ajuste das doses resultou no seguinte protocolo terapêutico: mitotano 1 comprimido de 300 mg BID às segundas e quintas-feiras, fludrocortisona 1 comprimido de 0,1 mg SID e prednisona 1 comprimido de 2,5 mg SID. A reavaliação seguinte foi marcada para dali a 2 meses.

Quadro 4 - Evolução do tumor adrenal do animal 1, após início de tratamento com mitotano.



A 10/06/2013, o animal apresentava grande melhoria a nível da sintomatologia dermatológica, pois era notável o crescimento do pelo. Contudo, os sinais de caquexia mantinham-se, apresentando o mesmo peso que na última consulta. A analítica geral revelou as mesmas alterações e as concentrações plasmáticas de cortisol no teste de estimulação com ACTH foram 4 µg/dl às 0h e 9 µg/dl à 1h (quadro 5; gráfico 3). O endocrinologista optou por eliminar o tratamento com fludrocortisona e prednisona, dando continuidade apenas à medicação com o mitotano, embora em menor dosagem: 1 comprimido de 300 mg SID às segundas e quintas-feiras. Além disso, a próxima reavaliação foi agendada apenas para dali a 3 meses.

Quadro 5 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 10 de junho de 2013.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	4,0 µg/dl	0,5 – 6 µg/dl
1h	9,0 µg/dl	6 – 17 µg/dl 17 – 22 µg/dl - inconclusivo > 22 µg/dl - compatível c/ HAC

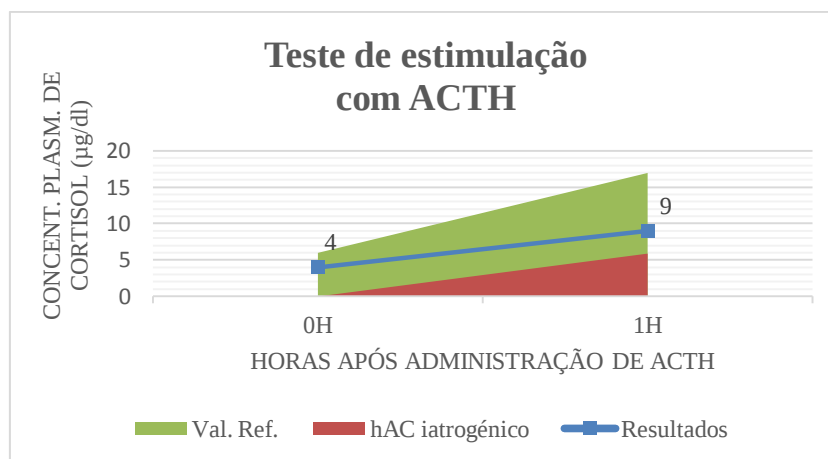


Gráfico 3 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 10 de junho de 2013.

De setembro de 2013 a agosto de 2014, mais ou menos durante um ano, o animal continuou a fazer reavaliações de 3 em 3 meses. A 30/09/2013, o animal apresentou grandes melhorias a nível dermatológico e os resultados do teste de estimulação com ACTH também foram às 0h 1 µg/dl e 1h após administração de ACTH 5,5 µg/dl (quadro 6; gráfico 4). Pelo que, durante este período, o animal foi medicado apenas com mitotano na dose de 1 comprimido de 300 mg à segunda-feira e metade de 1 comprimido à quarta-feira. O tamanho da glândula adrenal direita foi reduzido drasticamente, tendo a glândula adrenal esquerda mantido o seu tamanho inicial; a 03/02/2014 a glândula adrenal esquerda apresentava um DTM de 6,9 mm e a glândula adrenal direita 4,6 mm (figura 16). Além disso, o animal 1 nunca apresentou sintomatologia secundária ao tratamento (tal como diarreia e/ou vômito), tendo inclusive aumentado de peso (chegando a pesar 10,8kg). O sinal clínico de PU/PD também nunca esteve presente.

Quadro 6 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a dia 30 de setembro de 2013.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	1,0 µg/dl	0,5 – 6 µg/dl
1h	5,5 µg/dl	6 – 17 µg/dl 17 – 22 µg/dl - inconclusivo > 22 µg/dl - compatível c/ HAC

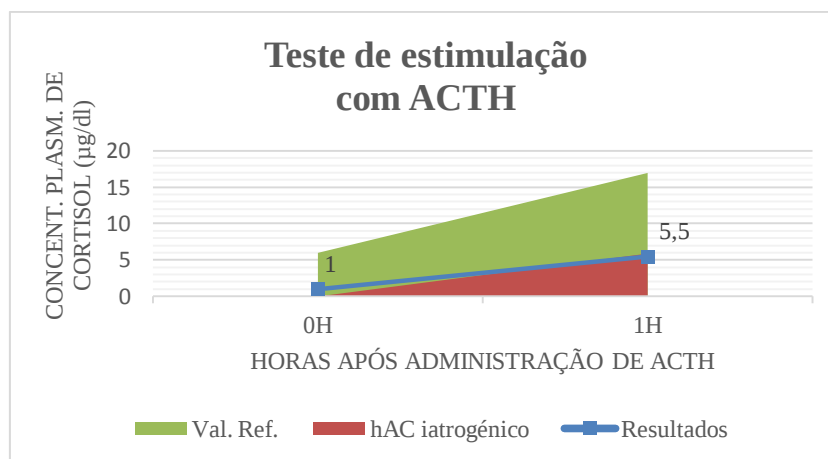


Gráfico 4 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 30 de setembro de 2013.

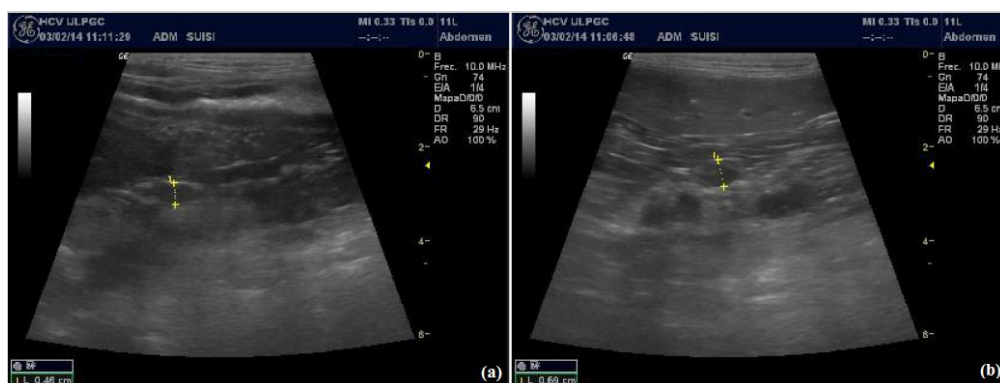
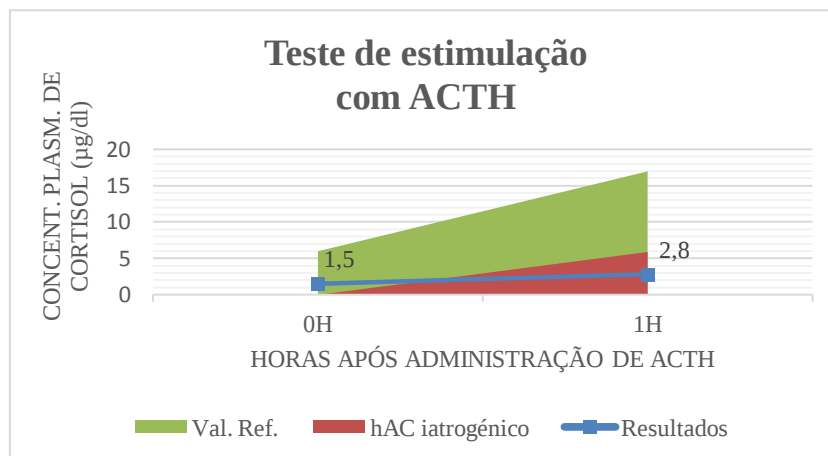


Figura 16 - Imagens ecográficas do animal 1 a 3 de fevereiro de 2014. (a) - Glândula adrenal direita; e (b) - glândula adrenal esquerda.

No dia 07/08/2014, o animal apresentou-se à consulta mais debilitado, com maior dificuldade em sustentar peso nos membros posteriores, tendo ainda perdido algum peso, pesando na altura 9,8 kg. A perda de peso foi justificada pela ausência do proprietário, tendo o animal, durante o tempo de viagem do mesmo, comido menos; no entanto, no momento, apresentava apetite caprichoso. Ao exame físico, apenas constou-se a dificuldade em sustentar peso nos membros posteriores, tendo-se por isso realizado um raio-x à coluna e articulação coxofemoral. Ao raio-x não se observou artroses na coluna nem displasia de anca que explicassem a debilidade do terço posterior. A analítica geral apenas apontou o aumento da concentração sérica da FA. E a concentração de cortisol pré administração de ACTH foi de 1,5 e 1h após administração 2,8 (quadro 7; gráfico 5). A dose terapêutica de mitotano foi, por isso, diminuída, devendo-se passar a administrar $\frac{1}{2}$ comprimido de 300 mg à segunda-feira e $\frac{1}{2}$ comprimido à quinta-feira. Dado que o quadro clínico do animal encontrava-se controlado, foi agendada a próxima avaliação para dali a 3 meses.

Quadro 7 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 7 de agosto de 2014.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	1,5 µg/dl	0,5 – 6 µg/dl
1h	2,8 µg/dl	6 – 17 µg/dl 17 – 22 µg/dl - inconclusivo > 22 µg/dl - compatível c/ HAC

**Gráfico 5** - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 7 de agosto de 2015.

Três meses depois, a 17/11/2014, apesar de apresentar maior debilidade, a qual poderia estar associada à idade (12 anos), o animal já se encontrava a comer bem/normalmente, pesando na altura 10,2 kg, o que traduz um ganho de PV de 400 g. Continuava sem apresentar PU/PD e efeitos secundários à medicação. Os exames laboratoriais registaram as alterações habituais, no entanto os valores da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH aumentaram, tendo-se registado 10 µg/dl às 0h e 12,9 µg/dl 1h após estimulação (quadro 8; gráfico 6). Perante estes resultados, a dose de mitotano foi aumentada: 1 comprimido de 100 mg às segundas e sextas-feiras, e 1 comprimido de 100 mg mais 1 de 50 mg às quartas-feiras.

Quadro 8 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal a 17 de novembro de 2014.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	10,0 µg/dl	0,5 – 6 µg/dl
1h	12,9 µg/dl	6 – 17 µg/dl 17 – 22 µg/dl - inconclusivo > 22 µg/dl - compatível c/ HAC

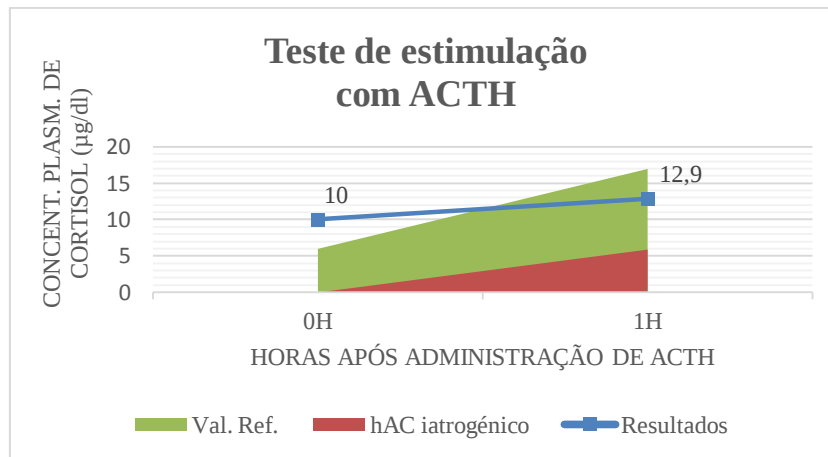


Gráfico 6 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 1 a 17 de novembro de 2015.

Embora o HAC estivesse bem controlado com a dose terapêutica instituída a novembro de 2014, em maio do ano seguinte houve informação de que o animal tinha falecido, muito provavelmente por motivos relacionados com a idade.

6.2. Caso Clínico Número 2 – Hiperaldosteronismo Primário

6.2.1. Anamnese

O caso 2 é referente a um canídeo fêmea, sexualmente ativo (último cio em junho/julho), de porte pequeno, raça indeterminada, 12 anos e 5,5 kg de peso vivo. Estava devidamente vacinada e desparasitada interna e externamente. Vivia no interior e a sua alimentação era à base de comida caseira. Apareceu, pela primeira vez, à consulta no HCV no dia 08/08/2011, no entanto o acompanhamento pelo endocrinologista foi realizado apenas a partir do dia 27/09/2011.

Tratava-se de um caso reencaminhado de outra clínica veterinária com suspeita de HAC. Segundo a história pregressa enviada pela outra clínica, a suspeita de HAC tinha surgido no último trimestre do ano de 2010, no seguimento de um *check-up* geriátrico. Destacaram-se as seguintes alterações: (1) ao exame físico: alopecia a nível do pescoço; (2) à analítica: aumento da concentração sérica da FA, ALT e colesterol; (3) ao raio-x: cardiomegalia e presença de gás a nível intestinal; (4) à ecografia: ligeira hipertrofia de ambas as glândulas adrenais; (5) medição da concentração basal de cortisol, cujo valor foi de 10 µg/dl; (6) e prova de SDDB, cujos resultados às 4 e 8h foram, respetivamente, 2,6 µg/dl e 6,3 µg/dl (quadro 9; gráfico 7). Perante as alterações clínicas e laboratoriais, foi instituído um controlo diatéutico com

diminuição do teor de gordura (tendo sido recomendada a dieta Hill's i/d[®]) e, para controlo de (um provável) HAC, cetoconazol na dose de 60 mg BID. A resposta ao tratamento foi positiva, não tendo havido alterações significativas nas reavaliações seguintes. A partir de abril de 2011 até ao momento, os resultados do teste de estimulação com ACTH foram imprecisos, tendo sido aumentada a dose de cetoconazol para 75 mg BID.

Quadro 9 - Resultados da prova de SDDB do animal 2, realizada na clínica que reencaminhou o caso.

PROVA DE SDDB		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	10 µg/dl	1.0 – 6.0 µg/dl
4h	2,6 µg/dl	≤1.4 µg/dl
8h	6,3 µg/dl	≤1.4 µg/dl

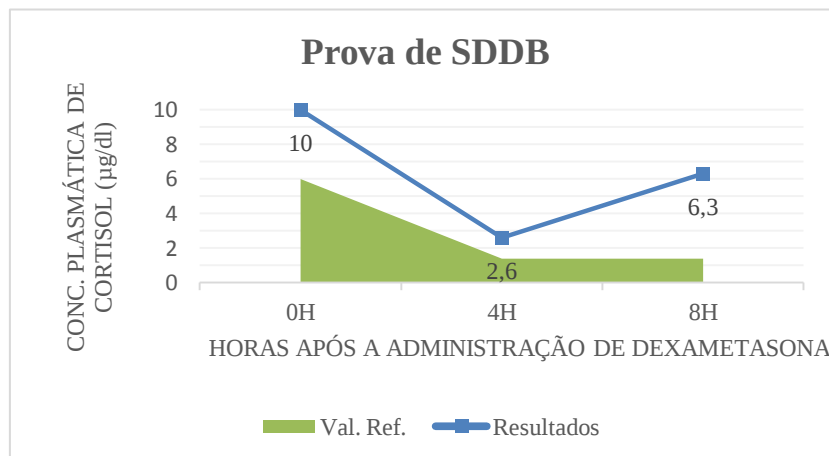


Gráfico 7 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDB do animal 2, realizada na clínica que reencaminhou o caso.

No HCV, antes do acompanhamento clínico pelo endocrinologista, foi diagnosticado ao animal uma piómetra fechada, desgaste da articulação coxofemoral esquerda, discoespondilite das últimas vértebras lombares, hipersensibilidade à gordura e problemas cardíacos. Pelo que foi instituído um protocolo terapêutico crónico com enalapril (Enalapril 10 mg[®]) na dose de 5mg/dia (meio comprimido SID; 0,45 mg/kg/dia) e s-adenosilmetionina (Denosyl 90mg[®]), para ajudar no metabolismo dos lípidos e diminuir a probabilidade de lesão hepática, na dose de 180 mg/dia (2 comprimido SID; 16,36 mg/kg/dia).

6.2.2. Exame Físico

Ao exame físico com o endocrinologista, registou-se apenas uma ligeira diminuição do peso, pesando no momento cerca de 5,2 kg, e perda de pelo (alopecia do tronco) sem presença de prurido (figura 17). O animal já não apresentava história de PU e PD (as quais estavam presentes aquando da presença de piómetra) e estava a comer bem.



Figura 17 - Fotografias do animal 2 que evidenciam a alopecia generalizada a 27 de setembro de 2011.

6.2.3. Diagnósticos Diferenciais

Na lista de diagnósticos diferenciais para a presença de uma massa adrenal constava o tumor adrenal produtor de cortisol (HACA), aldosteronoma, feocromocitoma e massa adrenal não funcional.

6.2.4. Exames Complementares

Assim, o endocrinologista indicou, numa primeira fase, a realização de uma analítica geral e ecografia abdominal para avaliação das glândulas adrenais. O hemograma e bioquímica sérica com mensuração da concentração de eletrólitos foram então realizados, não se tendo registado qualquer alteração. À ecografia identificou-se a presença de uma massa na glândula adrenal esquerda, a qual apresentava um DTM de 15,7 mm; a glândula adrenal direita encontrava-se normal, com tamanho dentro dos valores de referência, com um DTM de 4,6 mm (figura 18).



Figura 18 - Imagens ecográficas do animal 2 a 27 de setembro de 2011. À esquerda - glândula adrenal esquerda com massa adrenal de 15,7 mm; à direita - glândula adrenal direita com um DTM de 4,6 mm.

6.2.5. Diagnóstico

Para confirmação ou descarte do diagnóstico diferencial de HACA, foi determinada a concentração plasmática de cortisol pré e pós estimulação com ACTH, tendo-se registrado às 0h 7 µg/dl, e 1 hora pós estimulação 19,1 µg/dl (quadro 10; gráfico 8). Com estes resultados, e embora fosse evidente a presença de uma massa na glândula adrenal esquerda, não era tão evidente que esta estivesse a provocar HAC; pois, para além do quadro clínico não ser típico de HAC, o resultado do teste de estimulação com ACTH era inconclusivo. Assim sendo, foi indicada a realização da prova de SDDA para dali a uma semana.

Quadro 10 - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 2 a 27 de setembro de 2011.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	7 µg/dl	0,5 – 6 µg/dl
1h	19,1 µg/dl	6 – 17 µg/dl 17 – 22 µg/dl - inconclusivo > 22 µg/dl - compatível c/ HAC

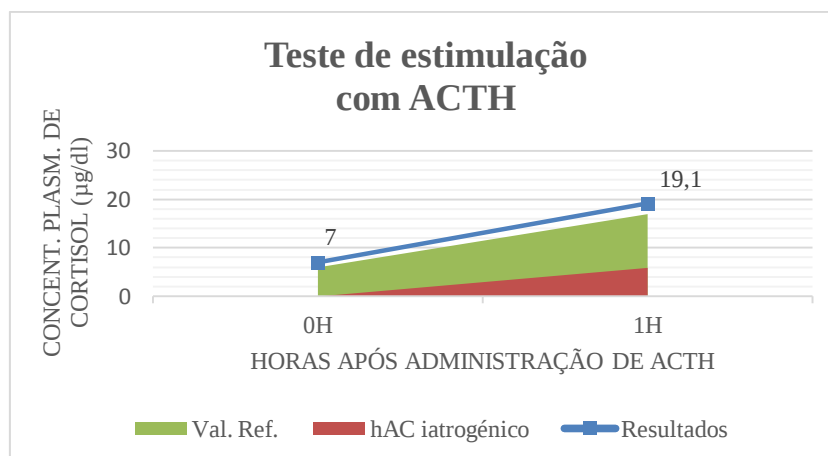


Gráfico 8 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 2 a 27 de setembro de 2011.

No dia 04/11/2011 o animal é então sujeito à prova de SDDA, e os resultados obtidos foram os seguintes: concentração de cortisol às 0h de 9,6 µg/dl, às 4h de 0,95 µg/dl e às 8h de 0,65 µg/dl (quadro 11; gráfico 9). O resultado da prova de SDDA excluiu o diagnóstico de HACA e embora fosse sugestivo de HACH não estava presente nenhum sintoma de síndrome de Cushing, pelo que foi considerado um falso positivo. Foi também repetido o painel analítico, o qual também não acrescentou qualquer informação. Além disso, foi medida a PA sistólica, que se encontrava a 145mmHg, ou seja dentro dos valores normais. Perante isto, continuou-se sem diagnóstico definitivo, tendo sido indicada a monitorização dos sinais clínicos e reavaliação da massa adrenal com teste de estimulação com ACTH e ecografia. Assim, foi marcada uma nova reavaliação para dali a dois meses.

Quadro 11 - Resultados da prova de SDDA do animal 2 a 4 de novembro de 2011.

PROVA DE SDDA		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	9,6 µg/dl	1.0 – 6.0 µg/dl
4h	0,95 µg/dl	
8h	0,65 µg/dl	≤1.4 µg/dl ou < 50% C _{basal} – sugestivo de HACH

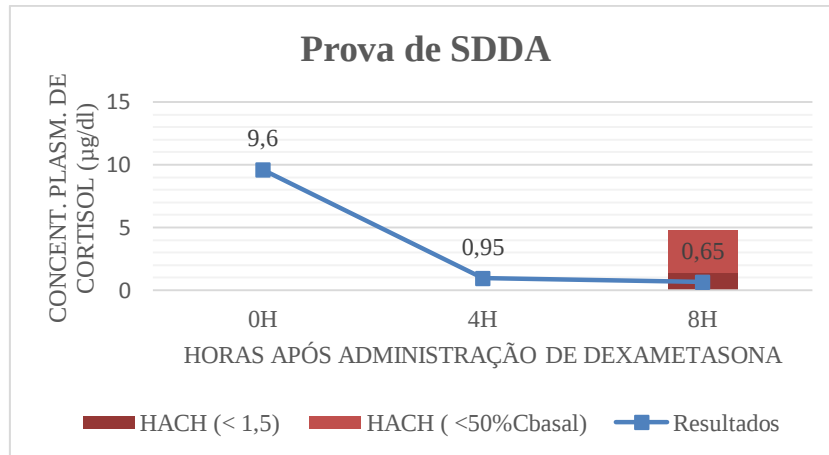
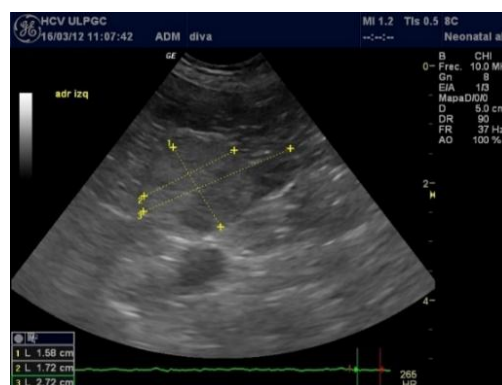


Gráfico 9 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDA do animal 2 a 4 de novembro de 2011.

No dia 20/12/2011 o animal tornou a vir à consulta para a reavaliação, não tendo havido alterações significativas a registar. O proprietário mencionou o surgimento de diarreia intermitente (muito provavelmente devido à sua intolerância à gordura já diagnosticada à aproximadamente 1 ano) e aumento do apetite, embora sem PU/PD.

No dia 16/03/2012 o animal torna a fazer reavaliação da massa adrenal. O proprietário refere que o animal nos últimos 10 dias tem perdido mais pelo, teve diarreia a última vez há 3 semanas atrás, bebe e urina normalmente e come bem. Ao exame físico constata-se que o animal em 6 meses ganhou cerca de 1,2 kg, pesando no momento 6,4 kg, o pelo está em melhor estado, a FC era de 130 bpm e a PA sistólica era de 150 mmHg. O painel analítico geral não apresentava alterações significativas, tendo apenas chamado a atenção a concentração de potássio que se encontrava a 3,7 mmol/L, próximo do limite inferior do intervalo de referência (3,5 a 5,8 mmol/L). À ecografia foi possível averiguar um ligeiro aumento da massa adrenal, passando a glândula a possuir um DTM de 17,2 mm (figura 19).



Nas reavaliações seguintes foi possível observar o contínuo crescimento da massa da glândula adrenal esquerda, a qual atingiu um DTM de 18 mm (figura 20), sem, no entanto, surgimento de novos dados clínicos e laboratoriais. É de salientar o facto de o animal ter continuado a aumentar de peso (a 04/07/2012 já pesava 6,6 kg) e não se ter voltado a observar taquipneia em repouso. A diarreia e os vômitos continuavam presentes, tendo sido, por isso, recomendada a alteração da dieta i/d para w/d (dieta com menor teor de gordura).

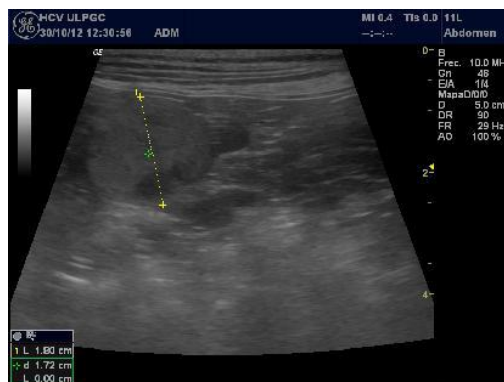


Figura 20 - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda do animal 2 a 30 de outubro de 2012.

Aproximadamente 2 anos após identificação e monitorização da massa adrenal, na consulta de revisão do dia 19/07/2013, foi observado (pela primeira vez) hipocalcemia e aumento da concentração sérica da FA (quadro 12). Ao exame físico o animal tinha 6,8 kg (mais 200gr do que há um ano atrás) e o pelo encontrava-se em bom estado. O proprietário referiu ainda que apesar de o animal nos últimos dias parecer menos ativo, continuava a comer, beber e urinar normalmente. À ecografia foi possível verificar o aumento da massa adrenal esquerda, tendo-se registado um aumento de DTM de aproximadamente 3,5 mm em 2 anos, medindo no momento 19,6 mm, enquanto a glândula contralateral manteve as mesmas dimensões (figura 21). Dado o surgimento de novos dados, nomeadamente da hipocalcemia, foi indicado nova mensuração da concentração de potássio dentro de uma semana; e, no caso de continuar baixa, medição da PA e relação aldosterona-atividade da renina plasmática.

Quadro 12 - Alterações analíticas do animal 2 a 19 de julho de 2013.

ALTERAÇÕES ANALÍTICAS		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
Na (mmol/l)	152	144 – 160
K (mmol/l)	3,3	3,5 – 5,8
Na/K	46	27 – 40
FA (U.I./L)	235	23 – 212



Figura 21 - Imagens ecográficas do animal 2 a 19 de julho de 2013. (a) - Glândula adrenal esquerda; (b) - glândula adrenal direita.

A 01/08/2013 o animal veio à consulta para realização de novos exames e o proprietário referiu o aumento da frequência da tosse. Foi medida a concentração de potássio, confirmando-se o diagnóstico de hipocalemia (quadro 13). A PA sistólica era de 150 mmHg. A medição da concentração plasmática de aldosterona e da atividade da renina plasmática também foi efetuada, tendo-se obtido os respectivos valores: 460 pg/ml, sendo o intervalo de referencia de 15 a 102; e 0,44 ng/ml/hora, sendo o intervalo de referencia de 0,4 a 1,9. A presença de hipocalemia persistente e aumento da relação aldosterona-renina plasmática permitiram o diagnóstico definitivo de hiperaldosteronismo primário/aldosteronoma.

Quadro 13 - PAINEL eletrolítico do animal 2 a 1 de Agosto de 2013.

PAINEL ELETROLÍTICO		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
Na (mmol/l)	152	144 – 160
K (mmol/l)	3,3	3,5 – 5,8
Na/K	46	27 – 40

6.2.6. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com espironolactona (Prilactone 10mg[®]) na dose de 20 mg/dia dividida em duas tomas (1 comprimido BID; 3 mg/kg/dia) e recomendou-se uma reavaliação para dali a 2 meses. O protocolo terapêutico continuou a incluir o tratamento com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

6.2.7. Evolução Clínica

A 22/10/2013 é realizada a reavaliação de hiperaldosteronismo. O quadro clínico do animal está bem controlado. O proprietário refere que o animal tem estado bem e é bastante visível a melhoria do estado do pelo do animal em comparação à 2 anos atrás (figura 22). Foi realizada uma bioquímica sérica e é de realçar a concentração de potássio de 3,5 mg/dl, no limite inferior do intervalo de referência. Uma vez que o animal se encontrava com a doença controlada, manteve-se o tratamento e indicou-se nova reavaliação para dali a 2 meses.

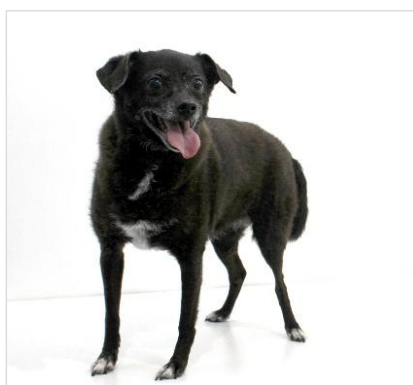


Figura 22 - Fotografia do animal 2 à consulta de revisão do dia 22 de outubro de 2012.

No dia 09/12/2013 o animal vem de urgência ao hospital devido a dispneia grave. Estava muito agitada, com taquicardia, com grande dificuldade respiratória e corrimento sanguinolento. O animal acabou por morrer, não tendo sido permitida a realização de necropsia.

6.3. Caso Clínico Número 3 – Feocromocitoma

6.3.1. Anamnese

O caso três é referente a um canídeo de raça caniche, macho, castrado com 12 anos de idade e 8,3 kg de peso vivo. À data da consulta encontrava-se devidamente vacinado e desparasitado interna e externamente. Vivía no interior, mas tinha acesso ao exterior, e a sua alimentação era, essencialmente, à base de ração. Apresentou-se à consulta no dia 14/10/2011 devido a episódio de debilidade e letargia.

Aquando registo da história pregressa, o proprietário revelou que nos últimos dias o animal encontrava-se mais apático e com alguma dificuldade a deslocar-se, pelo que lhe levaram a

outra clínica veterinária, onde lhe administraram um anti-inflamatório e antibiótico (os quais o proprietário não soube especificar). Para além disso, no dia da consulta tinha vomitado.

6.3.2. Exame Físico

O animal encontrava-se alerta, com uma condição corporal elevada (figura 23), e com a temperatura corporal dentro dos valores normais. As mucosas estavam rosadas, o TRC < 2 seg. e desidratação < 5%. Não apresentava taquicardia nem taquipneia. À palpação o abdómen encontrava-se distendido e tenso; além disso, detetou-se hepatomegalia, sem observação de qualquer reação dolorosa. A nível de coluna, pescoço e membros, o animal também parecia não ter dor. (Não fora registadas mais alterações.)



Figura 23 - Fotografia do animal 3 a 14 de outubro de 2010.

6.3.3. Exames Complementares

Devido à moderação de custos, foi apenas realizada uma ecografia abdominal. A ecografia confirmou a presença de hepatomegalia e acrescentou informação acerca da sua arquitetura, dado que foram detetadas lesões nodulares hiperecogénicas (figura 24(a)). Além disso, detetaram-se alterações a nível da glândula adrenal esquerda, a qual possuía uma massa, apresentando um DTM de 15,4 mm, bordos irregulares e ecogenicidade heterogénea (figura 24(b)); a glândula adrenal direita encontrava-se dentro dos padrões normais, com um DTM de 6,6 mm (figura 24(c)).

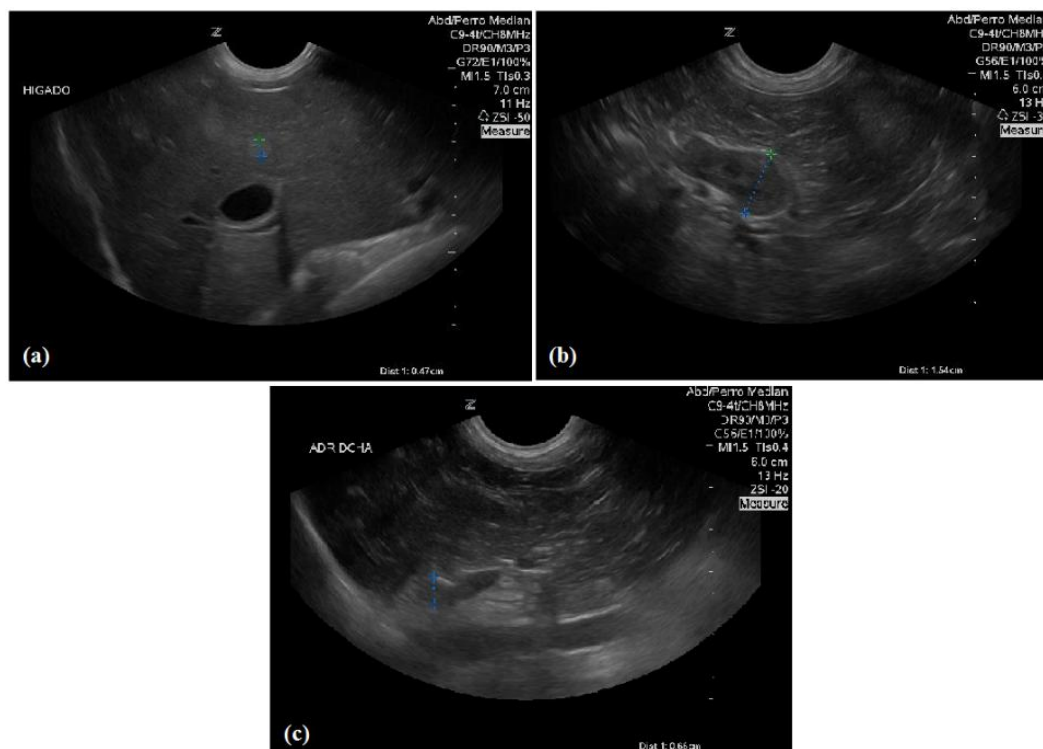


Figura 24 - Imagens ecográficas do animal 3 a 14 de outubro de 2011. (a) - Fígado; (b) - glândula adrenal esquerda; (c) - glândula adrenal direita.

6.3.4. Diagnósticos Diferenciais

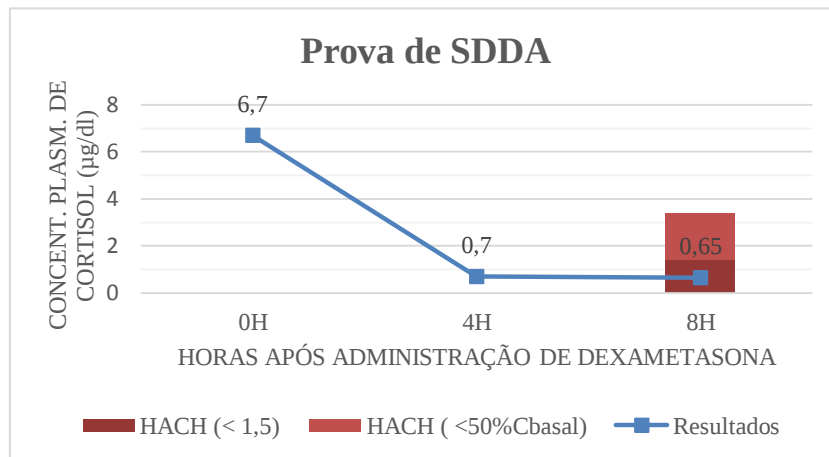
Perante um quadro clínico indicativo de massa adrenal foi elaborada uma lista de diagnósticos diferenciais na qual constava: tumor produtor de cortisol (HACA), aldosteronoma, feocromocitoma e massa adrenal não funcional.

6.3.5. Diagnóstico

No dia 20/10/11, em consulta com o endocrinologista, é indicada a realização dos seguintes testes de diagnósticos: prova de SDDA e medição da PA. A concentração plasmática de cortisol basal era de 6,7 µg/dl e às 4 e 8h após administração de dexametasona a doses elevadas era de 0,7 µg/dl e < 0,5 µg/dl, respetivamente (quadro 14; gráfico 10). Neste dia não foi possível medir a PA devido a problemas técnicos pelo que se marcou nova consulta.

Quadro 14 - Resultados da prova de SDDA do animal 3 a 20 de outubro de 2011.

PROVA DE SDDA		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	6,7 µg/dl	1.0 – 6.0 µg/dl
4h	0,7 µg/dl	
8h	0,65 µg/dl	$\leq 1.4 \mu\text{g/dl}$ ou $< 50\% C_{\text{basal}}$ – sugestivo de HACH

**Gráfico 10** - Curva da concentração plasmática de cortisol durante prova de SDDA do animal 3 a 20 de outubro de 2011.

No dia 24/10/11 o animal volta então à consulta e é realizada nova ecografia (a qual não acrescentou novos dados). Foi também medida a PA sistólica, a qual era de 210 mmHg, pelo que foi diagnosticado hipertensão. Uma vez que a hipertensão pode estar presente tanto no caso de um tumor produtor de aldosterona como de catecolaminas, é então determinada a concentração plasmática de aldosterona, a qual estava dentro dos valores normais (valores não disponíveis).

O resultado da prova de SDDA, presença de hipertensão e concentração plasmática de aldosterona dentro dos valores normais levam ao diagnóstico de feocromocitoma. (A mensuração da concentração de normetanefrina ainda não estava disponível na altura, pelo que só mais tarde, ao longo do acompanhamento da evolução clínica, torna-se possível a sua determinação.)

6.3.6. Tratamento

Assim receitou-se: amlodipina (Amlodipino 5 mg[®]) na dose de 2,5 mg/dia (1/2 comprimido SID; 0,3 mg/kg/dia) (para controlo da hipertensão); inibidor da tirosina quinase (Palladia 15

mg[®]), para controlo do tamanho do tumor, na dose de 5,4 mg/semana (1 comprimido todas as segundas, quartas e sextas-feiras; 1,8 mg/kg); e protetores gástricos, nomeadamente omeprazol na dose de 10 mg/dia (1,20 mg/kg/dia), e sucralfato 1 g BID (0,12 mg/kg BID). Além disso, foi indicada reavaliação para dali a uma semana.

6.3.7. Evolução Clínica

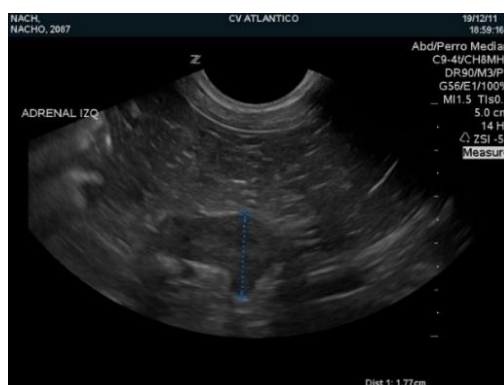
No dia 4/11/2011, primeira reavaliação, foi revelado pelo proprietário que o animal vomitava, aproximadamente, duas horas após toma da medicação, embora tivesse apetite e se encontrasse mais animado. Foi realizado um hemograma, no qual se verificou uma ligeira anemia (RBC de 5,37, sendo o IR de 5,5 a 8,6 M/ μ l). Não se tendo registado mais alterações, foi marcada uma reavaliação para dali a três semanas.

Passados 20 dias (24/11/2011), o animal apareceu à consulta devido ao aumento da frequência de vômito. Foi medida a PA sistólica, a qual se encontrava a 170 mmHg (dentro dos valores normais), e realizou-se hemograma, através do qual se identificou uma ligeira leucopenia (WBC: 5,16 k/ μ l, sendo o IR de 5,5 a 16,9) e eosinopenia (EOS: 0,08 k/ μ l, sendo o IR de 0,1 – 1,49). O tratamento foi mantido e indicou-se reavaliação para dali a um mês.

No dia 19/12/2011, constatou-se que o animal tinha perdido peso, pesando no momento 7,95kg. No entanto, os proprietários referiram que a frequência de vômitos tinha diminuído drasticamente, mas que após a administração de Palladia[®] as fezes ficavam com menor consistência. O painel analítico revelou algumas alterações, nomeadamente: aumento da concentração sérica da FA, ligeiro aumento da ALT, eosinopenia e ligeiras alterações na linha vermelha (apenas a nível do volume corpuscular médio e concentração corpuscular média da hemoglobina (quadro 15). Além disso, a ecografia revelou o aumento da massa adrenal, passando o DTM a medir 17,7 mm (figura 25). Foi indicada uma próxima reavaliação para dali a um mês.

Quadro 15 - Alterações analíticas do animal 3 a 19 de dezembro de 2011.

HEMOGRAMA		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
EOS (k/ μ l)	0,04	0,1 – 1,49
MCV (fL)	77,2	60 – 77
MCHC (g/dl)	37,7	18,5 – 30
BIOQUÍMICA SÉRICA		
ALT (U.I./L)	103	10 - 100
FA (U.I./L)	334	23 - 212

**Figura 25** - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda do animal 3 a 19 de dezembro de 2011.

No dia 10/01/2012, os proprietários entraram em contacto com a clínica preocupados com o facto de o animal estar a claudicar, apresentar dificuldade a levantar-se e ter tido uma diarreia muito líquida, embora a frequência dos vômitos tenha diminuído. Foi indicado, no caso de o animal piorar, realizar novas análises sanguíneas, fluidoterapia e medição da PA. Mais tarde voltaram a telefonar e comentaram que estava mais animado, tinha comido bem, mas continuava com diarreia, já não claudicava tanto, embora se notasse que ficava muito cansado quando estava demasiado tempo de pé. Perante o quadro sintomatológico foi recomendado parar com a administração de Palladia[®] até que ficasse dois dias seguidos sem vômitos e diarreias.

Na reavaliação do dia 16/01/2012, confirmou-se a dificuldade de o animal em manter-se de pé, evidenciando maior dificuldade em sustentar peso nos membros posteriores. As alterações no painel analítico geral foram semelhantes às da última consulta (quadro 16) e a PA sistólica encontrava-se aumentada (250 mmHg), o que foi justificado pela interrupção do tratamento devido a diarreia e vômitos. Recomendou-se, assim, reiniciar o tratamento na mesma dosagem, e marcar nova reavaliação para dali a dois meses.

Quadro 16 - Alterações analíticas do animal 3 a 16 de janeiro de 2012.

HEMOGRAMA		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
RBC	5,33	5,5 - 8,5
MCH	33,4	18,5 - 30
EOS (k/μl)	0,08	0,1 - 1,49
BIOQUÍMICA SÉRICA		
ALT (U.I./L)	112	10 - 100
FA (U.I./L)	370	23 - 212

No dia 28/02/2012 o animal é recebido de urgência no hospital encontrando-se com muitos tremores e tosse. Ao exame físico, verificou-se que tinha perdido peso (pesando na altura 7 kg), estava muito nervoso e com temperatura elevada (39,6°C). Não apresentava reflexo de tosse, à auscultação detetou-se estertores pulmonares e à palpação abdominal o animal não apresentava dor. A PA sistólica encontrava-se elevada, entre 260 e 280 mmHg. O quadro clínico era sugestivo de afeção respiratória, tendo-se por isso receitado um anti-inflamatório não esteroide, robenacoxib (Onsior 10 mg[®]), na dose de 10 mg/dia (1 comprimido SID; 1,43mg/kg/dia) e cessada a administração de Palladia[®], até nova reavaliação com endocrinologista (3 dias). A dose de amlodipina também foi aumentada para 2,5 mg duas vezes ao dia (meio comprimido de 5 mg BID; 0,35 mg/kg BID).

No dia 02/03/2012, na consulta de reavaliação com o endocrinologista, o animal já se encontrava melhor, tendo-se verificado apenas alterações a nível do hemograma, nomeadamente leucopenia (4,55 k/ μ l) e eosinopenia (0.05 k/ μ l). Retomou-se o tratamento com Palladia[®] e indicou-se reavaliação para dali a um mês.

Passado exatamente 1 mês (02/04/2012), os proprietários telefonaram a informar que após administração do Palladia[®] o animal tinha vomitado e tido diarreia muito líquida várias vezes. Foi então receitado loperamida (Fortasec Solución 0,2 mg[®]) na dose de 0,56 mg duas vezes ao dia (2,8 ml BID; 0,08 mg/kg BID) durante 5 dias; metoclopramida (Primperam Xarope 2,6 mg[®]) na dose de 7,28 mg três vezes ao dia (2,8ml TID; 1,04 mg/kg TID) durante 3 dias; e redução da dose semanal de Palladia[®], passando a ser administrada a cada 72h em vez de a cada 48h. A medicação com amlodipina e protetores gástricos foi mantida. A nova reavaliação foi marcada para dali a 2 semanas. No entanto, o animal não melhorou e é recebido no serviço de urgências noturno do dia 03/04/2012. O animal foi internado de forma a fazer fluidoterapia, para controlo da desidratação e perda de eletrólitos, e fez tratamento

com tanato de gelatina (Tanagel Pó[®]) meia colher de sopa de pó BID, benzoilmetronidazol (Flagyl Suspensão Oral 40mg[®]) 120 mg duas vezes ao dia (3 ml BID; 17,14 mg/kg BID), e omeprazol 10 mg uma vez ao dia (1,43 mg/kg), durante 3 dias.

No dia 13/04/2012, é visto pelo endocrinologista. À data pesava 7,9kg, tendo, portanto aumentado de peso cerca de 600gr. Os proprietários referiram que durante tratamento para os vômitos e a diarreia tinham interrompido a medicação com Palladia[®]. No exame físico, análises clínicas e ecografia não foram registadas novas alterações, pelo que foi indicado o reinício do tratamento com a dose de Palladia[®] apenas duas vezes por semana, e reavaliação para dali a 2 meses.

Desde então até ao dia 12/07/13, ou seja mais ou menos durante um ano, foram realizadas reavaliações de 2 em 2 meses até junho de 2012 e depois de 3 em 3 meses. Durante este período de tempo o animal encontrou-se estável, tendo apresentado por vezes alguns distúrbios gastrointestinais, os quais foram facilmente controlados com a gelatina de tanato, benzoilmetronidazol e omeprazol. A PA manteve-se bem controlada, no entanto registou-se um aumento contínuo do tumor adrenal. Em janeiro de 2013 foi registado um DTM de 21,5 mm, em abril 21,9 mm (figura 26(a)) e em julho 24 mm para a glândula adrenal esquerda. A glândula adrenal direita manteve mais ou menos o seu tamanho (figura 26(b)).

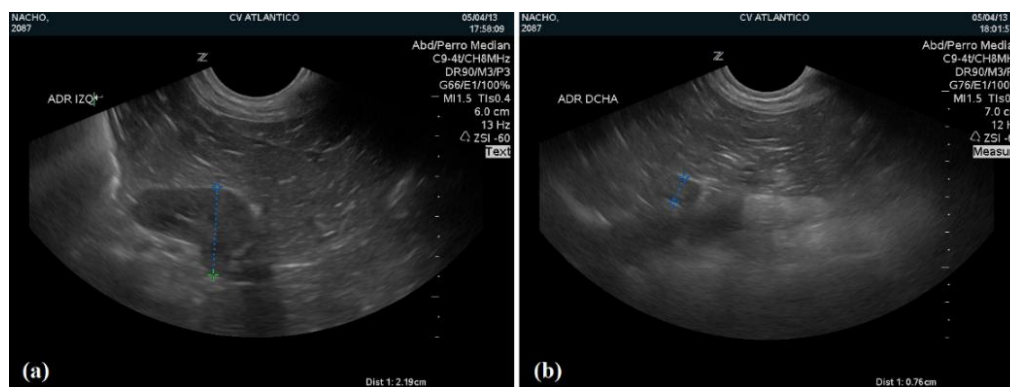


Figura 26 - Imagens ecográficas do animal 3 a 5 de abril de 2013. (a) - Glândula adrenal esquerda; (b) - glândula adrenal direita.

No início do mês de outubro de 2013 o animal apareceu para consulta de urgência devido a episódios de debilidade e letargia. Dada a idade do animal foi realizado um raio-x para descarte de artroses, não se tendo verificado alterações a nível do aparelho locomotor. Todos os outros parâmetros encontravam-se normais, ou dentro do esperado (tendo em conta a história e registos clínicos do animal). Contudo, pela primeira vez, foi medida a concentração

plasmática de metanefrina e normetanefrina (até então o teste não estava disponível). Os valores confirmaram o diagnóstico de feocromocitoma (quadro 17). Os novos sinais clínicos foram associados à senilidade do animal (15 anos de idade), tendo sido mantido o tratamento e acrescentado propentofilina (Karsivan 50 mg[®]) na dose de 25 mg duas vezes ao dia (1/2 comprimido BID; 3,16 mg/kg BID). Passados 15 dias, foi realizada a reavaliação, o animal encontrava-se bem e o proprietário referiu melhoria desde medicação com propentofilina. Foi assim mantido o tratamento (quadro 18) e marcada nova reavaliação para dali a dois meses.

Quadro 17 - Resultados da determinação da concentração plasmática da metanefrina e normetanefrina do animal 3 a 7 de outubro de 2013.

CONC. PLASMÁTICA DE METABOLITOS DAS CATECOLAMINAS		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
Metanefrina (pg/ml)	180	49 - 707
Normetanefrina (pg/ml)	1325	263,95 – 934,01

Quadro 18 - Protocolo terapêutico do animal 3 em outubro de 2013.

PROTOCOLO TERAPÊUTICO A OUTUBRO DE 2013	
Amlodipina	- 2,5 mg BID
Inibidor da tirosina quinase	- 15 mg quartas e sextas-feiras
Omeprazol	- 10 mg SID
Benazepril	- 2,5 mg BID
Propentofilina	- 25 mg BID
Gelatina de Tanato - 1/2 colher de pó BID durante 3 dias (SOS antidiarreico)	

A 16/12/2013 o animal encontra-se bem, apresentando de vez em quando vômitos e diarreias, como já era habitual. Ao exame físico constatou-se que o animal tem vindo a aumentar de peso, pesando na altura 8,1 kg. É realizado um tipo de teste diferente para determinação da concentração plasmática de metabolitos das catecolaminas, tendo ficado novamente registado um grande aumento da normetanefrina (quadro 19). Não foram registadas mais alterações e é marcada reavaliação para dali a 3 meses.

Quadro 19 - Resultados da determinação da concentração plasmática da metanefrina e normetanefrina do animal 3 a 16 de dezembro de 2013.

CONC. PLASMÁTICA DE METABOLITOS DAS CATECOLAMINAS		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
Metanefrina (nmol/l)	1,20	0,68 – 3,08
Normetanefrina (nmol/l)	13,00	1,59 – 4,17

Desde então até fevereiro de 2015 (último registro clínico disponível), foram realizadas consultas de 3 em 3 meses. Durante este período o animal tinha a sua doença controlada, apesar de ter surgido nova sintomatologia, a qual foi associada maioritariamente à idade avançada do animal (15/16 anos). É de salientar o aparecimento de PU/PD, ganho de peso (9 kg, condição corporal 4/5), maior cansaço e relutância ao exercício físico, dor a nível do aparelho locomotor, problemas cardíacos (os quais também podem ser secundários à elevada concentração de aldosterona e consequente hipertensão), problemas gengivais e dentários, problemas neurológicos (fixar olhar na parede por longos períodos de tempo), cataratas. À medida que iam surgindo novos sinais clínicos o plano terapêutico era ajustado, tendo-se portanto adicionado: benazepril (Fortekor 5 mg[®]), indicado para insuficiência cardíaca congestiva, na dose de 2,5 mg/dia (½ comprimido SID; 0,28mg/kg/dia); um analgésico opióide em SOS para situações de dor intensa - tramadol (Adolonta 100 mg[®]) na dose de 25 mg duas vezes ao dia (¼ de comprimido BID; 2,8mg/kg BID); indicada uma dieta light; e interrupção do tratamento com Palladia[®] (quadro 20). A 27/02/2015 registou-se ainda um aumento da massa da glândula adrenal esquerda, a qual possuía um DTM de 25mm, e foi marcada reavaliação para maio de 2015 (data a partir da qual não existe mais informação).

Quadro 20 - Protocolo terapêutico do animal 3 a 27 de fevereiro de 2015.

PROTOCOLO TERAPÊUTICO A OUTUBRO DE 2013
Amlodipina - 2,5 mg BID
Propentofilina - 25 mg BID
Benazepril - 2,5 mg SID
Tramadol - 25 mg em SOS (analgésico)
Gelatina de Tanato - 1/2 colher de pó BID em SOS 3 dias (antidiarreico)

6.4. Caso Clínico Número 4 – Massa Adrenal não Funcional

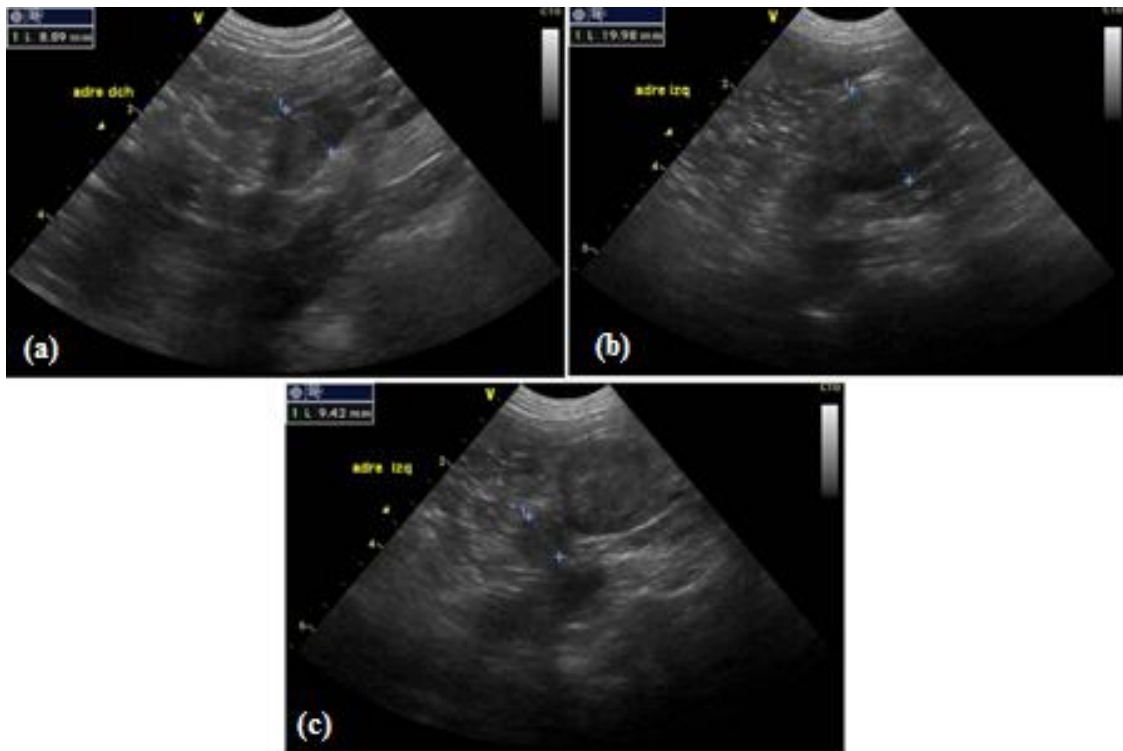
6.4.1. Anamnese

O caso clínico 4 é relativo a um canídeo macho, de raça cão de aponte frisão/stabij. Tinha 11 anos, era castrado e pesava cerca de 10,5 kg. Tratou-se de um caso acompanhado à distância, para auxílio no diagnóstico de uma provável doença endócrina (motivo pelo qual não são apresentados todos os dados clínicos do animal).

Em maio de 2015, tinham já sido identificados três problemas: (1) PU/PD e hipostenúria, (2) massa adrenal na glândula adrenal esquerda, sem alteração da glândula adrenal contralateral e (3) hipercalcemia. Desde abril que o seu médico veterinário andava a acompanhar o animal, tendo já realizado diversos exames, nomeadamente analítica geral, análise de urina tipo II, ecografia abdominal, teste de estimulação com ACTH e prova de SDDB. O hemograma e bioquímica sérica não revelaram grandes alterações, encontrando-se a concentração sérica da FA dentro dos valores normais (ao contrário do que se esperava), tendo-se apenas verificado um ligeiro aumento do colesterol (319 mg/dl); a analítica eletrolítica apenas apontou um aumento do cálcio (13,8 mg/dl) (quadro 21). A análise de urina revelou uma diminuição da densidade (1002), a qual era consistente, pois ao fim de uma semana ainda estava presente (1005). A ecografia abdominal revelou uma glândula adrenal direita normal (DTM de aproximadamente 8 mm) e uma massa no polo caudal da glândula adrenal esquerda, a qual possuía um parênquima heterogêneo e uma área de mineralização; o polo caudal da glândula adrenal esquerda apresentava um DTM de aproximadamente 20 mm, enquanto o do polo cranial era de 8 mm (figura 27). Nos testes endócrinos realizados obtiveram-se valores normais (quadros 22 e 23; gráficos 11 e 12), excluindo, assim, o diagnóstico de tumor produtor de cortisol (HACA).

Quadro 21 - Resultados da bioquímica sérica, eletrólitos e análise de urina do animal 4 a 6 de maio de 2015.

BIOQUÍMICA SÉRICA			
Parâmetro	Valor		Intervalo de Referência
Colesterol (k/µl)	319		116 – 317
ELETROLITOS			
Cálcio total (mg/dl)	13,8		9 – 11
ANÁLISE DE URINA			
Densidade	16/04/15	23/04/15	1,015 – 1,045
	1,002	1,005	

**Figura 27** - Imagens ecográficas das glândulas adrenais do animal 4. (a) - Glândula adrenal direita; (b) – medição do polo caudal da glândula adrenal esquerda; (c) – medição do polo cranial da glândula adrenal esquerda.**Quadro 22** - Resultados do teste de estimulação com ACTH do animal 4.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	1,80 μg/dl	0,5 – 6 μg/dl
1h	17,12 μg/dl	6 – 17 μg/dl 17 – 22 μg/dl - inconclusivo > 22 μg/dl - compatível c/ HAC

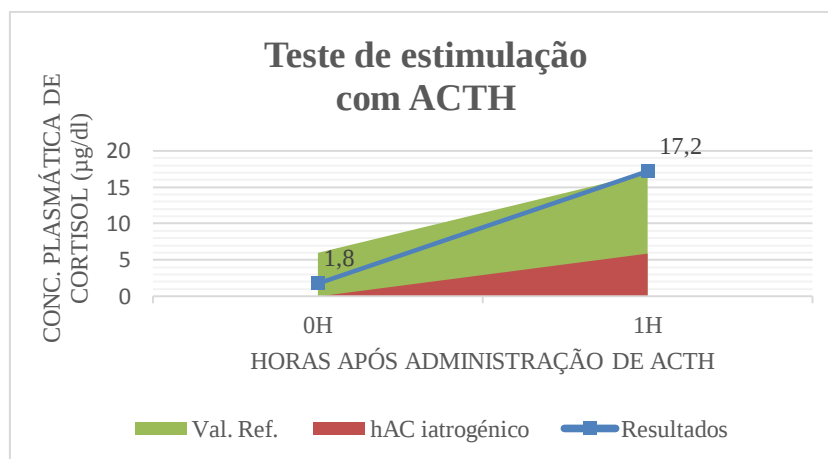


Gráfico 11 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH do animal 4.

Quadro 23 - Resultados da prova de SDDB do animal 4.

PROVA DE SDDB		
Horas	[Cortisol]	Intervalo de Referência
0h	1,47 µg/dl	1.0 – 6.0 µg/dl
4h	0,82 µg/dl	≤1.4 µg/dl
8h	0,73 µg/dl	≤1.4 µg/dl

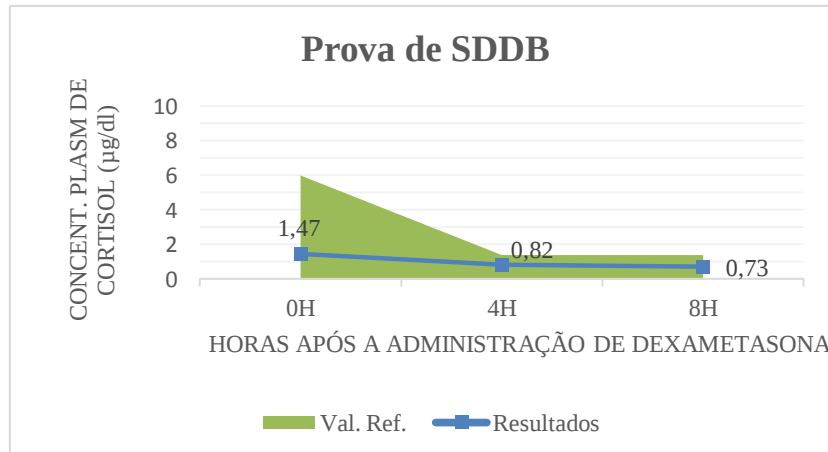


Gráfico 12 - Curva da concentração plasmática de cortisol durante a prova de SDDB do animal 4.

6.4.2. Diagnósticos Diferenciais

Perante o quadro clínico e resultados dos exames, foram ponderados os seguintes diagnósticos: diabetes insípida nefrogênica secundária a hipercalcemia, a qual poderia justificar a presença de PU/PD e de hipostenúria; ou (em caso de não se confirmar hipercalcemia) um feocromocitoma, ou aldosteronoma, ou uma massa adrenal não funcional.

6.4.3. Diagnóstico

Foi primeiro indicada a repetição da mensuração da concentração de cálcio total, devendo-se também medir a do cálcio iônico e fósforo; caso já não se verificasse hipercalcemia, deveriam então ser iniciados os testes para diagnóstico do tipo de tumor adrenal. A concentração de cálcio total e ionizado foi sempre normal nas analíticas que se sucederam (quadro 24), tendo assim sido descartada a diabetes insipidus, e outros problemas endócrinos, como hiperparatireoidismo primário. A análise de urina foi também repetida, não se tendo verificado qualquer alteração, nem mesmo a nível da densidade (quadro 26).

Quadro 24 - Resultados da mensuração do cálcio total e iônico do animal 4.

ELETROLITOS			
Parâmetro	Valor		Intervalo de Referência
Cálcio total (mg/dl)	02/06/15	22/06/15	9 – 11
	10,3	10,3	
Cálcio iônico (mmol/l)	1,21	1,21	1,15 – 1,38
ANÁLISE DE URINA			
Densidade	02/06/15		1,015 – 1,045
	1,026		

Logo após a primeira mensuração da concentração de cálcio, iniciaram-se os restantes testes de diagnóstico, nomeadamente determinação da concentração plasmática de metabolitos das catecolaminas e de aldosterona. Em ambos os exames obtiveram-se valores normais (quadros 25), pelo que se excluiu o diagnóstico de feocromocitoma e aldosteronoma.

Quadro 25 - Concentração plasmática de metabolitos das catecolaminas e de aldosterona do animal 4, para despiste de feocromocitoma e aldosteronoma, respetivamente.

CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA		
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência
Metanefrina (nmol/l)	0,72	0,68 – 3,08
Normetanefrina (nmol/l)	0,83	1,59 – 4,17
Ativ. da renina (ng/ml/h)	0,37	0,4 – 1,9
Aldosterona (pg/ml)	10,83	15 - 102

Uma vez ainda sem diagnóstico do tipo de massa, é indicada a citologia da massa adrenal. Em todas as amostras foi observado um material granular, por vezes translúcido e outras vezes basófilo, entre o qual existiam células de aspeto redondo, núcleo central de cromatina granular

e citoplasma basófilo com vacúolos de variados tamanhos. Foi também possível identificar alguns pequenos *clusters* de células, as quais possuíam vacúolos grandes, não permitindo distinguir o núcleo. Além disso, observaram-se detritos, adipócitos e gotas lipídicas, não se tendo observado agentes infecciosos. As características microscópicas evidenciaram a presença de células uniformes e de citoplasma secretor, provavelmente da zona fasciculada ou reticular do córtex adrenal, pelo que se deve suspeitar de hiperplasia ou adenoma corticoadrenal. No entanto, e embora não se verifiquem nas amostras recebidas alterações sugestivas de malignidade, não se deve excluir a possibilidade de se tratar de um adenocarcinoma.

Assim, e tendo em conta o quadro clínico, todos os resultados dos testes de diagnóstico e imagens ecográficas, diagnosticou-se ao animal 4 uma massa adrenal não funcional.

6.4.4. Tratamento

O endocrinologista recomendou o acompanhamento do crescimento da massa e evolução do quadro clínico através de reavaliações de 2 em 2 meses numa fase inicial (até aos 6 meses) devendo ser ajustada consoante evolução.

7. DISCUSSÃO

A ocorrência de doenças das glândulas adrenais, tal como a sua gravidade, é tanto maior quanto mais velho for o cão. Para além disso, os cães mais afetados são de raças puras (Juodziukyniene, *et al.*, 2014). Os 4 casos aqui apresentados quase que não fogem à regra, pois são todos de animais com mais de 11 anos, sendo dois deles de raça pura e dois de raça indeterminada.

Após identificação de uma massa adrenal é necessário investigar as suas características (tumoral ou não, maligno ou não), origem (medular, cortical ou metástases), e se é silenciosa ou hormonalmente ativa (secretora de cortisol, aldosterona, 17-OH progesterona ou outros). Neste sentido, é recomendado seguir um protocolo estruturado com vista a estabelecer um diagnóstico e abordagem terapêutica adequados (Terzolo, *et al.*, 2009). Normalmente, a primeira avaliação inclui uma história e exame físico completos do animal, com especial atenção para as características típicas de uma hiperfunção adrenal. Além disso, um hemograma, bioquímica sérica, mensuração de eletrólitos, análise de urina e determinação da pressão sanguínea são essenciais para a determinação de diagnósticos diferenciais. A avaliação do estado funcional e do risco de malignidade deve ser avaliado através de provas endócrinas (para avaliação da função adrenal) e exames imagiológicos (Loste, *et al.*, 2013). Contudo, não existe um padrão de ecogenicidade ou arquitetura características que permitam diferenciar um tumor adrenocortical funcional de um não funcional, um feocromocitoma, uma lesão metastática ou um granuloma (Terzolo, *et al.*, 2009). Nos casos clínicos apresentados nesta dissertação, houve sempre a tentativa de seguir um protocolo ideal para cada situação, no entanto, na prática, nem sempre é possível, sendo o maior entrave o preço que o proprietário está disposto a pagar. A ecografia abdominal, embora tenha as suas limitações, é indiscutivelmente essencial e primordial tanto no diagnóstico como no acompanhamento de qualquer caso clínico de tumor adrenal. Para além disso, a ecografia e as provas endócrinas, são, normalmente, as únicas armas de diagnóstico.

Em muitos casos, a descoberta de uma massa adrenal é acidental e não existem sinais compatíveis com patologia adrenal, tratando-se, por isso, de incidentalomas silenciosos (Terzolo, *et al.*, 2009; Galac, *et al.*, 2010). O caso 4 é um exemplo disso. Embora o animal apresentasse PU/PD, sinal clínico clássico de patologia adrenal, não tinha qualquer outro dado clínico ou laboratorial sugestivo, tendo por fim sido diagnosticado um tumor cortical não

funcional. No caso 3, a massa adrenal foi também descoberta acidentalmente e o animal na altura também não apresentava qualquer sintomatologia, embora mais tarde tenha desenvolvido e sido diagnosticado um aldosteronoma.

Os tumores adrenocorticais têm sido vulgarmente assumidos como produtores de apenas uma hormona. Contudo, existem relatos de tumores adrenais produtores de mais do que uma hormona (Machida, et al., 2008; Frankot, et al., 2012; Behrend, 2015). A maioria deste tipo de tumor são os produtores de cortisol e hormonas-sexuais (Syme, et al., 2001; Galac, et al., 2010). Os casos aqui reportados foram todos diagnosticados como produtores de apenas um tipo de hormona e não foi apresentado nenhum caso produtor de hormonas sexuais, pelo simples motivo de no HCV nunca ter sido diagnosticado um tumor desse tipo. Este último facto pode ser justificado, por não ser frequente a determinação da concentração de hormonas sexuais, sendo assim subdiagnosticado.

Os tumores adrenocorticais mais frequentes produzem cortisol, o que resulta no desenvolvimento de síndrome de Cushing (Machida, et al., 2008; Frankot, et al., 2012; Behrend, 2015). Os sinais clínicos típicos deste tipo de tumor resultam da exposição prolongada a concentrações plasmáticas de glucocorticoides demasiado elevadas (Kooistra & Galac, 2010). Assim, os sinais clínicos mais característicos são a PU/PD, polifagia, distensão abdominal, atrofia muscular, alopecia bilateral simétrica, hepatomegalia e taquipneia (Peterson, 2007; Kooistra & Galac, 2010). As manifestações cutâneas também são frequentes e incluem pelo fino e ralo, alopecia, comedões, pioderma e seborreia. A hiperpigmentação, atrofia da pele, hematomas e calcinose cútis são menos frequentes (Peterson, 2007). O quadro clínico é variável, dependendo da produção de cortisol pelo tumor adrenal, logo alguns cães apresentam quadros clínicos mais graves que outros (Loste, *et al.*, 2013). O caso 1 (HACA) apresentava vários sinais sugestivos de HAC, tal como distensão abdominal, alopecia do tronco bilateral, calcinose cútis, perda de massa muscular e atrofia dos músculos temporais. No entanto, não apresentava um dos sinais mais comuns, a PU/PD; a qual tem uma incidência de 80% a 91% (Reusch, 2007). Além disso, durante o diagnóstico foi medida a PA, pois a hipertensão é comum em cães com HAC devido ao aumento da sensibilidade aos vasoconstritores endógenos, cujo é provocado pelo excesso de cortisol (Reusch, 2007). Contudo, os valores da PA do animal estavam dentro dos valores normais.

Em relação ao hemograma, este pode revelar uma ligeira eritrocitose ou um leucograma de *stress* (Peterson, 2007); a trombocitose ocorre em 87% dos casos (Reusch, 2007) e a eosinopenia e linfopenia em 80% dos casos (Ramsey & Ristic, 2007). No caso 1 apenas foi identificada uma ligeira neutrofilia no início do processo, não se tendo verificado em mais nenhuma análise.

Na bioquímica sanguínea a alteração mais frequentemente encontrada em cães com HAC é o aumento da concentração sérica da FA (Peterson, 2007), a qual ocorre em 85% a 95% dos casos. No entanto, não há correlação entre a concentração sérica da FA e a gravidade do HAC, resposta ao tratamento, ou prognóstico (Reusch, 2007). De facto foi um dado bastante consistente ao longo do caso 1, mesmo quando o animal apresentava grandes melhorias durante o tratamento médico. Outro dado consistente neste caso, foi o aumento dos triglicéridos e a hiperglicemia, o que está de acordo com a bibliografia, pois entre 50 a 90% dos animais apresentam um aumento leve a moderado do colesterol e triglicérideos e 30 a 40% hiperglicemia. O aumento da ALT ocorre em 50% a 80% dos casos, devendo-se a alterações hepáticas induzidas pelos glucocorticoides, e a diminuição da ureia no sangue em 30% a 50%, como consequência da diurese. Além disso, também podem desenvolver hipernatremia e hipocalemia ligeiras (Reusch, 2007). Nenhuma destas últimas alterações foram verificadas no caso descrito de HACA.

Uma análise de urina o mais completa possível é uma componente importante da avaliação em cães com PU/PD (Melián, *et al.*, 2010). No que respeita à análise de urina, a densidade urinária é geralmente inferior a 1,015 e muitas vezes pode ser menor que 1,008 (Peterson, 2007). Normalmente não ocorre glicosúria, no entanto surge em cerca de 5 a 10% dos cães, os quais apresentam para além de HAC, diabetes mellitus. A proteinúria também pode estar presente e deve alertar o clínico para a avaliação da PA do cão e realização de uma cultura de urina. Além disso, cerca de 40 a 50% dos cães com HAC têm ITU na altura do exame inicial, embora nem sempre seja diagnosticada devido à hipostenúria e efeitos anti-inflamatórios dos glucocorticoides (Melián, *et al.*, 2010). Nenhum dos casos apresentava sinais clínicos de ITU, no entanto nos casos 1 e 3, aquando da suspeita inicial de HAC, foi realizada uma análise de urina tipo II. No caso 1 também foi realizada o UPC, cujo valor (0,35) classificou o animal como proteinúrico *borderline*, e urocultura devido a presença de bactérias ocasionais na urina, tendo o animal sido tratado com cefalexina para infeção urinária. No caso 3 a única alteração foi hipostenúria, a qual foi detetada apenas numa fase inicial. A densidade era inferior a 1,008

e o animal apresentava na altura PU/PD; uma semana mais tarde a densidade urinária era de 1,026, pelo que não foi atribuído grande valor clínico.

Os achados radiográficos mais comuns no HAC são mineralização da parede da traqueia e dos brônquios, hepatomegalia, aumento do contraste radiográfico e distensão vesical (Feldman & Nelson, 2004; Hertrage, 2004; Nelson & Couto, 2006). Além disso, em todos os cães com tumores adrenocorticais devem-se pesquisar metástases pulmonares e procurar sinais de calcificação na área de projeção das adrenais, uma vez que 50% dos tumores adrenais estão calcificados (Reusch, 2007). O raio-x apenas foi realizado com o objetivo de descartar metástases em dois dos quatro casos apresentados (caso 1 e 2), não tendo adiantado qualquer informação em nenhum dos casos. Na verdade, como é um exame de baixa sensibilidade e especificidade muitas vezes é ultrapassado pela ecografia, sendo realizado essencialmente quando suspeita de outras doenças concorrentes (caso 2 e 3). Os sinais radiográficos de calcinose cútis surgem em menos de 5% dos cães com HAC (Feldman & Nelson, 2004) e ao que parece o animal do caso 1 faz parte destes 5%.

Considera-se que a adrenal está aumentada de tamanho quando à ecografia a sua espessura excede os 7,4 mm (Hertrage, 2004). A glândula adrenal de um cão com um tumor adrenal geralmente apresenta forma irregular e ecogenicidade mista (Hill & Scorr-Moncrieff, 2001; Reusch, 2007), já a glândula adrenal contralateral é frequentemente pequena ou indetetável como resultado da atrofia adrenocortical induzida pelo tumor adrenal (Nelson & Couto, 2006). Os dados dos 4 casos clínicos descritos estão de acordo com a bibliografia, pois todas as massas adrenais possuem mais de 15 mm e a glândula contralateral encontra-se dentro dos valores normais, mas próximos do valor mínimo de referência; para além disso é evidente a forma irregular e ecogenicidade heterogénea da glândula tumorizada. Em nenhum dos casos, houve registo de sinais de invasão ou compressão da vasculatura adjacente, não tendo sido, por isso, considerado o diagnóstico de carcinoma adrenal, pois quanto maior for a massa adrenal, maior a probabilidade de se tratar de um tumor maligno (Reusch, 2007), os quais invadem ou comprimem os tecidos adjacentes (Hertrage, 2004). No caso 4 foi também identificada uma área de mineralização sobre a massa adrenal. Esta alteração está geralmente associada a tumores adrenocorticais, ocorrendo com igual frequência em adenomas e carcinomas (Hertrage, 2004). A ecografia abdominal pode revelar outras alterações tais como dilatação da pélvis renal, cálculos urinários ou hepatomegalia (Reusch, 2007). Nos casos 1, 3 e 4 foi identificada hepatomegalia, e lesões nodulares hiperecogénicas hepáticas no caso 3. No

caso 2 foi inicialmente diagnosticada uma piómetra fechada, o que, no entanto, não tem qualquer ligação com o tumor adrenal.

Para determinar se uma massa adrenal é funcional, deve-se avaliar a hiperfunção hormonal (Feldman & Nelson, 2004). As provas de diagnóstico para HAC mais utilizadas são o teste de estimulação com ACTH, prova de SDDB e rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU). E as provas utilizadas para a diferenciação entre HACH e HACA são a prova de SDDB, prova de SDDA, RCCU ampliado e medição da concentração de ACTH endógena (Reusch, 2007; Melián, et al., 2010). A prova de SDDB é considerado por muitos o melhor teste para diagnóstico de HAC em cães (Behrend, *et al.*, 2002). Para além disso, o teste de estimulação com ACTH tem muito baixa sensibilidade em casos de tumor adrenal (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, este teste é frequentemente utilizado para monitorizar a resposta ao tratamento médico, pois é o único que pode diferenciar entre HAC iatrogénico e espontâneo. Cerca de 40% dos animais com HACH e em quase todos os animais com tumor adrenal não há supressão transitória na prova de SDDB (Reusch, 2007). A prova de SDDA pode garantir a diferenciação nestes casos, pois alguns cães com HACH demonstram resistência à supressão da produção de cortisol a baixas doses de dexametasona, mas a altas doses já não (Melián, *et al.*, 2010). A ecografia abdominal, a TC e a RM, também são úteis na distinção entre HACH e HACA, mas como as adrenais são bem visualizadas na ecografia, não é frequente recorrer-se a técnicas de imagem mais avançadas para detetar um tumor adrenal (Reusch, 2007). No caso 1, o endocrinologista optou por fazer de imediato a prova de SDDA, uma vez que já lhe era evidente a presença de um tumor adrenal, necessitando apenas de saber se era produtor de cortisol ou não. O resultado foi altamente compatível com HACA. Durante o tratamento médico, foi então realizado o teste de estimulação com ACTH, tal como refere a bibliografia. No caso 2 foram realizados a prova de SDDB, teste de estimulação com ACTH e prova de SDDA. O resultado do primeiro era sugestivo de HACH, do segundo foi inconclusivo e do terceiro voltou a ser compatível com HACH; contudo, não existiam sinais clínicos compatíveis com este diagnóstico e nenhum dos testes é 100% específico ou sensível, pelo que apenas descartou a possibilidade de se tratar de um tumor adrenal produtor de cortisol. No caso 3, o teste eleito foi também a prova de SDDA, pelos mesmos motivos que no caso 1, tendo assim servido para excluir o diagnóstico de tumor adrenal produtor de cortisol. No caso 4, fez-se o teste de estimulação com ACTH, obtendo-se um valor *borderline*, pelo que

também se realizou a prova de SDDb; neste último o resultado estava dentro dos valores de referência, excluindo assim, o diagnóstico de tumor adrenal produtor de cortisol.

Uma elevada percentagem de animais com HAC apresenta diminuição dos níveis de tiroxina (T4). Contudo, as concentrações destas hormonas deverão voltar aos seus valores normais após tratamento eficaz para o HAC (Reusch, 2007), motivo pelo qual o endocrinologista julgou ser desnecessária a determinação da concentração das hormonas da tiroide durante o acompanhamento da evolução clínica do caso 1.

O hiperaldosteronismo primário é raro nos cães (Rijneberk, et al., 2001; Behrend, et al., 2005; Johson, et al., 2006; Machida, et al., 2008) e inclui sinais de PU, PD, nictúria e debilidade episódica. A alteração laboratorial mais consistente é a hipocalemia; e em alguns casos, pode haver hipofosfatemia, hipomagnesemia e aumento da concentração sérica da FA. A hipertensão arterial sistémica é também geralmente observada. No entanto, o diagnóstico de hiperaldosteronismo é, idealmente, realizado com base na elevada concentração plasmática de aldosterona, presença de hipocalemia e concentração plasmática de renina dentro ou acima do intervalo de referência (Behrend, *et al.*, 2005; Rijnberk & Kooistra, 2010; Frankot, *et al.*, 2012). O animal do caso 2 apresentou debilidade episódica, a qual também poderia estar relacionada com outros fatores (p.ex., idade). O sinal clínico de PU/PD esteve presente no início do caso, no entanto não estava a ser causado pelo tumor adrenal, pois após tratamento para piómetra, o animal deixou de o apresentar, não tendo sido mais referenciado. Uma PA elevada nunca esteve presente e o aumento da concentração sérica da FA não foi consistente ao longo do caso. Além disso, o animal apresentava sintomatologia cardíaca, a qual poderia estar relacionada com o tumor adrenal caso houvesse história de hipertensão e/ou hipernatremia, no entanto não foi o caso. O diagnóstico foi baseado na hipocalemia, aumento da concentração plasmática de aldosterona e valor normal da concentração plasmática de renina, encontrando-se de acordo com a bibliografia.

Aproximadamente metade dos feocromocitomas são aparentemente inativos e descobertos acidentalmente em cães sem sinais clínicos; além disso, são considerados malignos (Spall, *et al.*, 2011). Cerca de 48 a 80% nos pequenos animais, e 30 a 76% nos humanos só são diagnosticados *post mortem* (Santoro-Beer & Mandell, 2014). Acredita-se que a maioria dos sinais clínicos relacionados com o excesso de catecolaminas ocorra em consequência da hipertensão sistémica. No entanto, dependendo do padrão de libertação de catecolaminas, a

hipertensão pode ser constante ou paroxística (Loste, *et al.*, 2013). O quadro clínico é muito vago e pode incluir debilidade, colapso, taquipneia, taquicardia, PU/PD, hipertensão, vômitos e diarreia. Os resultados dos exames complementares também são inespecíficos, o que torna o seu diagnóstico difícil (Kook, *et al.*, 2007; Quante, *et al.*, 2010). Todavia, animais com feocromocitoma têm concentrações plasmáticas de metanefrinas claramente elevadas (Green & Frank, 2013), sendo a normetanefrina o melhor parâmetro para diagnosticar feocromocitoma nos cães (Salesov, *et al.*, 2015). Além disso, o seu diagnóstico também pode ter por base a determinação da concentração plasmática da inibina, pois ao contrário dos tumores adrenocorticais, os feocromocitomas possuem níveis plasmáticos muito baixos de inibina (Bromel, *et al.*, 2013). No caso 3, o quadro clínico era inespecífico, sendo a debilidade o sinal mais consistente. Assim, o feocromocitoma foi inicialmente diagnosticado por exclusão de partes e essencialmente com base na hipertensão sistêmica, pois o teste para determinação dos níveis plasmáticos da normetanefrina e metanefrina não estavam ainda disponíveis na altura. No entanto, aquando da disponibilidade do mesmo, o teste foi realizada e confirmou o diagnóstico, tal como sugere a bibliografia. Durante o acompanhamento do animal do caso 3, foram detetados novos problemas, um deles do foro cardíaco. Diversos problemas cardiovasculares podem surgir devido a efeitos diretos dos elevados níveis sanguíneos de catecolaminas, bem como devido ao (consequente) aumento da PA (Zuber, *et al.*, 2011), pelo que se concluiu que se tratava, muito provavelmente, de uma complicação fruto da presença de feocromocitoma.

Uma massa adrenal é considerada não funcional quando não existe evidências clínicas e os níveis de hormonas adrenais estão todos dentro dos valores de referência (Melián & Alenza, 2008). No caso 4, existia a suspeita de PU/PD sem presença de qualquer outro sintoma. Contudo, a prova de SDDA foi negativa para tumor adrenal produtor de cortisol, o valor plasmático de aldosterona foi reduzido e a concentração plasmática de metanefrinas foi baixa, o que excluiu, respetivamente, HAC, aldosteronoma e feocromocitoma. A medição da concentração de hormonas sexuais não foi concretizada, todavia, teria sido mais fidedigno ter tido também em conta este resultado. A origem do tumor adrenal pode ser facilmente determinada através de citologia (Bertazzolo, *et al.*, 2014), tendo sido por isso realizada através de punção aspirativa por agulha fina ecoguiada, com consequente classificação do tumor em adrenocortical. Quanto à sua malignidade, existem critérios morfológicos e citológicos associados a malignidade, tais como: diâmetro maior que 20 mm, fibrose

periférica, invasão capsular, padrão de crescimento trabecular, hemorragia, necrose das células; já a hematopoiese, trombos de fibrina e vacuolização citoplasmática foram significativamente associados com adenomas adrenocorticais (Labelle, *et al.*, 2004). No caso descrito, embora as características morfológicas tenham sido sugestivas de adenoma adrenocortical, não foi possível o seu diagnóstico através da citologia (Bertazzolo, *et al.*, 2014).

O diagnóstico correto de tumores da glândula adrenal deve idealmente basear-se na conjugação dos sinais clínicos, análises laboratoriais e ecografia abdominal com os resultados da avaliação histológica do tumor (Labelle, *et al.*, 2004; Davis, *et al.*, 2012). A avaliação citológica e/ou histológica do tumor pode ser conseguida através de punção aspirativa por agulha fina ecoguiada ou intraoperatória, ou através de biopsia cirúrgica ou necropsia (Bertazzolo, *et al.*, 2014). Além disso, a associação da citologia com a avaliação imunohistoquímica pode ser extremamente útil para a diferenciação entre adenomas e carcinomas adrenocorticais em cães (Labelle, *et al.*, 2004). Contudo, devem ser ponderados riscos e desvantagens vs. potenciais benefícios (Galac, *et al.*, 2010). Apenas um dos animais foi submetido a citologia (caso 4); nos outros casos o facto dos resultados dos testes de diagnóstico terem deixado pouca margem para dúvidas e a citologia representar sempre risco de vida para o animal e custos acrescidos para o proprietário, esta análise não foi concretizada.

São muitos os fatores que determinam a “agressividade” da abordagem de diagnóstico e terapêutica de uma massa adrenal, incluindo a gravidade de problemas concomitantes, o motivo original para a realização de ecografia abdominal, a idade do cão, a massa ser hormonalmente ativa, a probabilidade de se tratar de um tumor maligno ou benigno, o tamanho e a capacidade de invasão da massa, e vontade e possibilidade do cliente para prosseguir para a resolução do problema (Nelson & Couto, 2009). Quando, durante a abordagem diagnóstica, não é revelada a presença de metástases e o diagnóstico mais provável é um tumor adrenal, o tratamento de eleição é a adrenalectomia. No entanto, é necessário avaliar cuidadosamente a história, exame físico, análises laboratoriais, função hormonal e exames imagiológicos como um todo, antes de tomar uma decisão terapêutica (Kyles, *et al.*, 2003; Schwartz, *et al.*, 2008; Lang, *et al.*, 2011; Massari, *et al.*, 2011). Em nenhum dos casos aqui apresentados foi realizado adrenalectomia, tendo sido comum aos proprietários o medo de ocorrerem riscos secundários e o fator económico, dado tratar-se de

um procedimento dispendioso. Assim no caso 1 e 3 foi instituída medicação própria para o tumor em causa; no caso 1 mitotano e no caso 3 tratamento com inibidores da tirosina quinase. Durante muitos anos, o mitotano foi considerado o tratamento médico de escolha para cães com HACA. No entanto, hoje em dia sabe-se que o tratamento com trilostano, droga com efeitos secundários menos frequentes e mais suaves, pode ser usado como tratamento médico primário quando a adrenalectomia não pode ser realizada. O tempo de sobrevivência em cães com HACA é mais ou menos o mesmo quando comparação entre o tratamento com mitotano e com trilostano (Arenas, *et al.*, 2014). O mitotano pode causar hipoadrenocorticismio iatrogénico primário, devido à destruição do córtex adrenal, havendo assim a necessidade de administração de fludrocortisona e prednisona (Melián & Alenza, 2008). De facto, o animal do caso 1 apresentou resultados compatíveis com hipoadrenocorticismio iatrogénico, tendo sido por isso administrados corticosteroides, cujas doses foram sendo ajustadas conforme os resultados dos testes endócrinos. No caso 3, o tratamento com inibidores da tirosina quinase, nomeadamente Palladia[®], teve como objetivo a redução do tamanho do tumor, pois a bibliografia refere que existem estudos que demonstram que os feocromocitomas são tumores sensíveis a inibidores da tirosina quinase, podendo ser uma alternativa adequada para o tratamento desse tipo de tumor (Cassol, *et al.*, 2014; Ye, *et al.*, 2010). Além disso, como também apresentava hipertensão arterial, foi-lhe medicado amlodipina, tal como refere a bibliografia. Também foi indicada a administração de protetores gástricos (omeprazol e sucralfato), devido à medicação com Palladia[®]. O animal com aldosteronoma (caso 2) foi medicado apenas com espironolactona, e segundo a bibliografia o tratamento médico com espironolactona ou eplerenona parece ser tão eficaz sobre a função renal e PA quanto a adrenalectomia (quando respeitadas as doses mínimas diárias) (Fourkiotis, *et al.*, 2012). O animal acabou por morrer, o que, no entanto, não deve ser diretamente associado ao diagnóstico de tumor produtor de aldosterona, até porque em consulta anterior a doença parecia estar controlada. No caso 4, uma vez que o animal era assintomático, apenas foi indicado o acompanhamento do crescimento da massa, tal como é sugerido pela bibliografia, pois em animais com uma massa adrenal pequena e não funcional, é aconselhada uma abordagem conservativa (Melián, 2012), sendo muito importante o acompanhamento médico do animal, por ser possível o surgimento de complicações (Scott-Moncrieff, 2011). Em todos os casos, aquando do surgimento de problemas secundários ou concorrentes, foi também instituída terapia adequada para resolução ou controlo dos sinais clínicos.

8. CONCLUSÃO

A revisão dos casos clínicos apresentados neste trabalho permite concluir que a ecografia abdominal e as provas endócrinas são, realmente, preponderantes no diagnóstico de tumor adrenal. É de destacar o valor da ecografia abdominal, dado que esta, por si só, é esclarecedora quanto à presença de doença adrenal. Por este motivo, raramente se sente necessidade de recorrer a outras técnicas imagiológicas. Quanto às provas endócrinas, é importante ter em consideração que não existe nenhum teste infalível e que, por isso, os falsos positivos/negativos são possíveis. Nenhum resultado deve ser interpretado isoladamente. Vem daí a importância de uma abordagem diagnóstica minuciosa e interpretação cuidada de todos os dados clínicos e laboratoriais, e da história pregressa do animal.

Na prática clínica veterinária, é muito frequente o fator económico influenciar (negativamente) o diagnóstico e tratamento. Quando a massa adrenal é funcional, as provas endócrinas da função adrenal, normalmente, são esclarecedoras quanto à origem e tipo de tumor adrenal. O mesmo não acontece para massas não funcionais, sendo imprescindível a realização da citologia para determinação da sua origem. A classificação do tumor quanto à sua malignidade é também exigente e geralmente só é estabelecida através de biopsia após adrenalectomia ou necropsia.

No que respeita ao tratamento, idealmente deve-se proceder à remoção cirúrgica, exceto em casos assintomáticos. Na impossibilidade, por implicar elevado risco de vida para o animal ou por preferência do proprietário, deve ser estabelecido tratamento médico com o principal objetivo de controlar o tamanho da massa adrenal e/ou sintomatologia. Este, embora não permita a cura, garante, geralmente, resultados (minimamente) satisfatórios. Além disso, o acompanhamento do animal é de extrema importância para controlo da doença adrenal.

Este trabalho permite-me, assim, concluir que este tipo de estudo contribui para a evolução do diagnóstico e tratamento de tumores adrenais, na medida em que proporciona a combinação de diversa informação acerca de sinais clínicos e resultados de testes indicativos de cada tipo de tumor, o estabelecimento de resultados padrão mais exatos, avaliação das melhores estratégias terapêuticas e desenvolvimento de estratégias combinadas.

9. BIBLIOGRAFIA

- Anderson, K. (2011). *Ultrasonography of the Adrenal Glands*. Obtido em 26 de Junho de 2015, de www.academic-server.cvm.umn.edu/radiology/CVM6105/2011/Anderson/pdf/USofAdrenal.pdf
- Arenas, C., Melián, C., & Pérez-Alenza, M. (2014). Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 28 (2), 473-80.
- Bailey, D., & Page, R. (2007). Tumors of the Endocrine System. Em S. Withrow, & D. Vail (Edits.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (pp. 584-592). St. Louis, Missouri: SAUNDERS ELSEVIER.
- Beerda, B., Schilder, M., Janssen, N., & Mol, J. (1996). The use of saliva cortisol, urinary cortisol, and catecholamine measurements for a noninvasive assessment of stress responses in dogs. *Horm Behav*, 30, 272-279.
- Behrend, E. (2015). Canine Hyperadrenocorticism. Em E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott-Moncrieff, & E. Behrend (Edits.), *Canine and Feline Endocrinology, Fourth Edition* (pp. 377-451). United States of American: Elsevier.
- Behrend, E., Kemppainen, R., Clark, T., Salman, M., & Peterson, M. (2002). Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists. *Journal American Veterinary Medical Association*, 220, 1643-1649.
- Behrend, E., Weigand, C., Whitley, E., Refsal, K., Young, D., & Kemppainen, R. (2005). Corticosterone- and aldosterone-secreting adrenocortical tumor in a dog. *Journal American Veterinary Medical Association*, 226, 1662-1666.
- Benigni, L. (2011). Adrenal glands. Em F. Barr, & L. Gaschen (Edits.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography* (pp. 147-154). BSAVA.
- Bertazzolo, Walter; Didier, Martine; Gelain, Maria Elena; Rossi, Silvia; Crippa, Luca; Avallone, Giancarlo; Roccabianca, Paola; Bonfanti, Ugo; Fracassi, Frederico (2014). Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Veterinary Clinical Pathology*, 43 (3), 453-459.
- Beuschlein, F., Galac, S., & Wilson, D. (2012). Animal models of adrenocortical tumorigenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 351, 78-86.
- Bommarito, D., Lattimer, J., Selting, K., Henry, C., Cohen, M., & Johnson, G. (2011). Treatment of a malignant pheochromocytoma in a dog using Imetiadobenzylguanidine. *American Animal Hospital Association*, 47, 188-194.
- Bondy, P., & Cohn, L. (2002). Physiological effects and pharmacologic considerations of glucocorticoids. *Veterinary Medicine*, 98 (6), 836-840.

- Bromel, C.; Nelson, R.W.; Feldman, E.C.; Munro, C.J.; Kass, P.H.; Vico, A.E.; Labelle, P.; Conley, A.J. (2013). Serum Inhibin Concentration in Dogs with Adrenal Gland Disease and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 76-82.
- Brown, A., Alwood, A., & Cole, S. (2007). Malignant pheochromocytoma presenting as a bradyarrhythmia in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(2), 164-169.
- Bruyette, D., & Bisignano, J. (2012). *Feline hyperaldosteronism: Treatment and prognosis*. Obtido em 20 de Outubro de 2015, de <http://veterinarymedicine.dvm360.com/feline-hyperaldosteronism-treatment-and-prognosis>
- Capen, C. (1993). The Endocrine Glands. Em Jubb, Kennedy, & Palmer (Edits.), *Pathology of Domestic Animals*. ed 4. Vol. 3 (pp. 267-347). New-York: Academic Press.
- Cassol, C., Winer, D., Liu, W., Guo, M., Ezzat, S., & Asa, S. (2014). Tyrosine kinase receptors as molecular targets in pheochromocytomas and paragangliomas. *Modern Pathology Journal*, 27 (8), 1050-1062.
- Connel, J., & Davies, E. (2005). The new biology of aldosterone. *J Endocrinol*, 185, 1-20.
- Costa, N. d. (s.d.). *Glândulas supra-renais*. Obtido em 9 de Julho de 2015, de http://www.uff.br/fisiovet/Conteudos/supra_renais.htm
- Cunningham, J. (1999). *Tratado de fisiologia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Davidson, M. (1998). *Manual of small animal clinical pathology*. London: British Small Animal Veterinary Association.
- Davis, H., Schochet, R., & Wringley, R. (2012). Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 53, 442-445.
- Elliott, J. (1996). *Manual of canine and feline nephrology*. Bainbridge: British Small Animal Veterinary Association.
- Endocrine Disorders. (2006). Em R. Nelson, & C. G. Couto (Edits.), *Medicina interna de pequenos animais* (3 ed., pp. 810-849). Rio de Janeiro: Mosby-Elsevier Editora Ltda.
- Feldman, E. (1983). Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 182, 506-510.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3 ed.). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Fitzgerald, P., & Goldfien, A. (2004). Adrenal Medulla. Em F. Greenspan, & D. Gardner (Edits.), *Basic & Clinical Endocrinology* (pp. 439-477). New York: Lang Medical Books/McGraw-Hill.
- Fleming, B. (2010). <http://www.endocrinesurgery.net.au>. Obtido em 20 de junho de 2015, de <http://www.endocrinesurgery.net.au/adrenal-history/>

- Forrester, S., Martinez, N., Panciera, D., Moon, M., Pickett, C., & Ward, D. (2003). Absence of urinary tract infection in dogs with experimentally induced hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 74, 179-182.
- Fourkiotis, V; Vonend, O; Diederich, S; Fischer, E; Lang, K; Endres, S; Beuschlein, F; Willenberg, HS; Rump, LC; Allolio, B; Reincke, M; Quinkler, M; Mephisto, Study Goup (2012). Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *European Journal of Endocrinology*, 168 (1), 75-81.
- Frankot , J., Behrend, E., Sebestyen, P., & Powers, B. (2012). Adrenocortical carcinoma in a dog with incomplete excision management long-term with metastasectomy alone. *Journal American Animal Hospital Association*, 48, 417-423.
- Frankot, J., Behrend, E., Sebestyen, P., & Powers, B. (2012). Adrenocortical carcinoma in a dog with incomplete excision management long-term with metastasectomy alone. *Journal American Animal Hospital Association*, 48, 417-423.
- Galac, S., Reusch, C. E., Kooistra, H. S., & Rijnberk, A. (2010). Adrenals. Em A. Rijnberk, & H. S. Kooistra (Edits.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (2 ed., pp. 93-154). Hannover: Schlütersche.
- Gayrard, V., Alvinerie, M., & Toutain, P. (1996). Interspecies variations of corticosteroid-binding globulin parameters. *Domestic Animal Endocrinology*, 13, 35-45.
- Getty, R. (1986). *Sisson/Grossman Anatomia dos Animais Domésticos* (5 ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Ghizzoni, L., & Vottero, A. (2004). Adrenal Androgens. Em L. Martini (Ed.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 45-49). Milan, Italy: Elsevier.
- Glandula Adrenal. (2008). Em C. Melián, & M. Alenza (Edits.), *Manual de Endocrinología de Pequeños Animales* (pp. 295-375). Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Gostelow, R., Bridger, N., & Syme, H. (2013). Plasma-Free Metanephrine and Free Normetanephrine Measurement for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 83-90.
- Graham, J. (2008). Adrenal Glands. Em D. Penninck, & M.-A. d'Anjou (Edits.), *Atlas of Small Animal Ultrasonography* (pp. 385-396). Blackwell Publishing.
- Greco, D. (2007). Hyperadrenocorticism Associated with Sex Steroid Excess. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 12-17.
- Green, B., & Frank, E. (2013). Comparison of plasma free metanephrines between healthy dogs and 3 dogs with pheochromocytoma. *Veterinary Clinical Pathological*, 42 (4), 499-503.
- Guyton, A., & Hall, J. (2000). *Textbook of medical physiology* (10 ed.). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Hall, J. (2011). *Guyton & Hall Tratado de fisiología médica* (12 ed.). Barcelona: ELSEVIER SAUNDERS.

- Havelock, J., Auchus, R., & Rainey, W. (2004). The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche. *Semin Reprod Med*, 22(4), 337-47.
- Hertrage, M. (2004). Canine hyperadrenocorticism. Em C. T. Mooney, & M. E. Peterson (Edits.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3 ed., pp. 159-171). Gloucester: BSAVA.
- Hill, K., & Scorr-Moncrieff, J. (2001). Tumors of the adrenal cortex causing hyperadrenocorticism. *Veterinary Medicine*, 96(9), 686-706.
- Joffe, H., Williams, G., & Adler, G. (2007). Aldosterone and vascular damage. Em R. Carey (Ed.), *Contemporary endocrinology: Hypertension and hormone mechanisms* (pp. 111-126). Totowa NJ: Humana Press Inc.
- Johson, K., Henry, C., McCaw, D., Turnquist, S., Stoll, M., Kiupel, M., & Bondy, P. (2006). Primary hyperaldosteronism in a dog with concurrent lymphoma. *Journal Veterinary Medicine*, 53, 467-470.
- Junqueira, L., & Carneiro, J. (2008). *Histologia Básica* (11 ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Juodziukyniene, N., Aniulienė, A., Sabeckienė, J., & Valanciute, A. (2014). The histopathological evaluation of dogs adrenal glands. *Veterinary medicine and zootechnics*, 66 (88).
- Kealy, J. K., McAllister, H., & Graham, J. P. (2004). *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat* (5 ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Kemppainen, R., Peterson, M., & Sartin, J. (1991). Plasma free cortisol concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res*, 52, 682-686.
- Kidd, R. (2006). Canine Adrenal Glands. *The Whole Dog Journal*.
- Kooistra, H., & Galac, S. (2010). Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Veterinary Clinical Small Animal Surgery*, 40, 259-267.
- 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 Veterinary Internal Medicine*, 21, 388-393.
- Kyles, AE; Feldman, EC; De Cock, HE; Kass, PH; Mathews, KG; Hardie, EM; Nelson, RW; Ilkiw, JE; Gregory, CR (2003). Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994–2001). *Journal American Veterinary Medical Association*, 223, 654–662.
- Labelle, P., Kyles, A., Farver, T., & De Cock, H. (2004). Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Veterinary Pathology*, 41, 490-497.
- 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 American Animal Hospital Association*, 47, 428-435.

- Leal, R. (2008). *Abordagem ao diagnóstico do hiperadrenocorticismo canino: a importância dos testes funcionais - estudo retrospectivo de 8 casos clínicos. (Tese de Mestrado)*. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa.
- Loste, A., Borobia, M., Borobia, M., Lacasta, D., Carbonell, M., Basurco, A., & Marca, M. (2013). Adrenal gland tumours. Different clinical presentations in three dogs. *Veterinari Medicina(Case Report)*, 577-584.
- Love, N., & Berry, C. (2002). Interpretation paradigms for the abdomen - canine and feline. Em D. E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (pp. 483-292). Philadelphia: WB Saunders.
- Lunn, K., & Page, R. (2013). Tumors of the Endocrine System. Em S. Withrow, D. Vail, & R. Page (Eds.), *SMALL ANIMAL Clinical Oncology* (pp. 504-531). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Machida, T., Uchida, E., Matsuda, K., Hyarayma, K., Yoshii, K., Takiguchi, M., & Taniyama, H. (2008). Aldosterone-, Corticosterone- and Cortisol-Secreting Adrenocortical Carcinoma in a Dog: Case Report. *Journal Veterinary Medical Science*, 70, 317-320.
- Mahoney, P. (2009). The adrenal glands. Em R. O'Brien, & F. Barr (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging* (pp. 177-186). BSAVA.
- Martin, J. F., Vicente, A. R., Cury, P. M., Dib, J. A., & Cipullo, J. P. (2004). Adenoma de Conn. Uma Causa de Hipertensão e Hipocalcemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 83(Relato de Caso), 83-86.
- Massari, F., Nicoli, S., Romanello, G., Buracco, P., & Zini, E. (2011). Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002–2008). *Journal American Veterinary Medical Association*, 239, 216-221.
- McGavin, M., & Zachary, J. (2007). *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (4 ed.). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Meij, B., & Mol, J. (2008). Adrenocortical function. Em J. Kaneko, J. Harvey, & M. Bruss (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (pp. 605-622). Amsterdam: Elsevier.
- Melián, C. (2012). Investigation of Adrenal Masses. Em C. Mooney, & M. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology* (pp. 272-277). Philadelphia: BSAVA.
- Melián, C. (2014). *Diagnóstico del Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing)*. Obtido em Setembro de 2014, de http://www.avepa.org/pdf/Vocalias/1.%20Diagnostico_%20del_%20Sindrome_de_Cushing_Vitoria_2014.pdf
- Melián, C., & Arnolds Ltd, J. (s.d.). Revista publicitária: Vetoryl TRILOSTANO. Barcelona: veterinaria ESTEVE.

- Melián, C., & Peterson, M. (1996). Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 37, 268-275.
- Melián, C., Pérez-Alenza, M. D., & Peterson, M. E. (2010). Hyperadrenocorticism in Dogs. Em S. Ettinger, & E. Feldman (Edits.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Seventh Edition* (pp. 1511-1548). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Meyer, H., & Rothuizen, J. (1993). Determination of the percentage of free cortisol in plasma in the dog by ultrafiltration /dialysis. *Domest Anim Endocrinol*, 10, 45-53.
- Moore, A., & Ogilvie, G. (2008). Tumores del Sistema Endocrino. Em G. Ogilvie, & A. Moore (Edits.), *Manejo del Paciente Canino Oncologico* (pp. 622-653). Buenos Aires: Inter-Médica Editorial.
- Neiger, R., Ramsey, I., O'Conor, J., Hurley, K., & Mooney, C. (2002). Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec.*, 150(26), 799-804.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger principles of biochemistry* (4 ed.). New York: W. H. Freeman.
- Nelson, R., & Couto, C. (2009). *Small Animal Internal Medicine* (4 ed.). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Nussey, S., & Whitehead, S. (2001). *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers.
- Peterson, M. (2007). Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 2-11.
- Quante, S; Boretti, FS; Kook, PH; Mueller, C; Schellenberg, S; Zini, E; Sieber-Ruckstuhl, N; Reusch, CE (2010). Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma and in healthy dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 24, 1093-1097.
- Ramsey, I., & Ristic, J. (2007). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Companion Animal Practice*, 29, 446-454.
- Reece, W. O. (2015). *Dukes' Physiology of Domestic Animals* (13 ed.). Puducherry, India: Wiley Blackwell.
- Reine, N. (2007). Medical Managment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 18-25.
- Reusch, C. (2007). Hiperfunción corticosuprarrenal. Em S. Ettinger, & E. Feldman (Edits.), *Tratado de Medicina Interna* (pp. 1592-1610). Madrid, Espanha.
- Rijnberk, A., & Kooistra, H. (2010). *Clinical Endocrinology* (2 ed.). Hannover, Germany: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.

- Rijneberk, A.; Kooistra, H.S.; van Vonderen, I.K.; Mol, J.A.; Voorhout, G.; van Sluijs, F.J.; IJzer, J.; van den Ingh, T.S.; Boer, P.; Boer, W.H. (2001). Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. *Domestic Animal Endocrinology*, 20, 227-240.
- Salesov, E.; Boretti, F.S.; Sieber-Ruckstuhl, N.S.; Rentsch, K.M.; Riond, B.; Hofmann-Lehmann, R.; Kircher, P.R.; Grouzmann, E.; Reusch, C.E. (2015). Urinary and Plasma Catecholamines and Metanephrines in Dogs with Pheochromocytoma, Hypercortisolism, Nonadrenal Disease and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 597-602.
- Santen, R., Samojlik, E., Demers, L., & Badder, E. (1980). Adrenal of male dog secretes androgens and estrogens. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 239 (2), 109-112.
- Santoro-Beer, K., & Mandell, D. (2014). Pheochromocytoma. Em D. Silverstein, & K. Hopper (Edits.), *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 371-375). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Scott-Moncrieff, J. (2011). Endocrine tumours. Em J. Dobson, & B. Lascelles (Edits.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (pp. 309- 328). Gloucester: BSAVA.
- Scott-Moncrieff, J., Koshko, M., Glickman, N., Nelson, R., Blevins, W., & Oliver, J. (2005). Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226 (4), 556-61.
- Swartz, P., Kovak, J., Koprowski, A., Ludwig, L., Monette, S., & Bergman, P. (2008). Evaluation of prognosis factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999–2005). *Journal American Animal Hospital Association*, 232, 77-84.
- Sjaastad, O., Hove, K., & Sand, O. (2004). The endocrine system. Em O. Sjaastad, K. Hove, & O. Sand (Edits.), *Physiology of Domestic Animals* (pp. 200-234). Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Spall, B., Chen, A., Tucker, R., Lahmers, K., Richter, D., & Hayles, J. (2011). Imaging diagnosis-metastatic adrenal pheochromocytoma in a dog. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 52, 524-527.
- Stowasser, M. (2001). New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 28 (10), 783-791.
- Syme, H., Scott-Moncrieff, J., Treadwell, N., Thompson, M., Snyder, P., White, M., & Oliver, J. (2001). Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*, 219, 1725-1728.
- Terzolo, M., Boris, S., & Reinondo, G. (2009). Management of adrenal incidentaloma. *Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 23, 233-243.
- 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. *The Veterinary Quarterly*, 20:2, 56-61.

- Willeberg, P., & Priester, W. (1982). Epidemiological aspects of clinical hyperadrenocorticism in dogs (canine Cushing's syndrome). *Journal American Animal Hospital Association*, 18, 717-724.
- Ye, L., Santarpia, L., & Gagel, R. (2010). The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocrine Reviews*, 31 (4), 578-99.
- Zuber, S., Kantorovich, V., & Pacak, K. (2011). Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 40 (2), 295-311.

10. ANEXOS

ANEXO I - Apresentação clínica clássica e resultados espectáveis dos testes de diagnóstico em cães e gatos com uma massa adrenal (Adaptado de Melián, 2012).

DOENÇA	HISTÓRIA CLÍNICA	EXAME FÍSICO	RESULTADOS ESPECTÁVEIS DOS TESTES DE DIAGNÓSTICO
Tumor Produtor de Cortisol	PU/PD, polifagia, taquipneia, respiração ofegante, letargia, debilidade, distensão abdominal	Hepatomegalia, alopecia	Hipertensão. Aumento da concentração sérica da FA, ALT e colesterol. Sem supressão nas provas de SDDB/A. Aumento dos valores no teste de estimulação com ACTH só em 50% dos pacientes. Possível aumento da concentração de hormonas sexuais ou mineralocorticoides.
Aldosteronoma	Polimiopatia (gatos), debilidade e dor, PU/PD	Debilidade severa	Hipertensão. Hipercalemia. Elevada concentração plasmática de aldosterona.
Tumor Produtor de Hormonas Sexuais	Assintomático ou sinais clínicos semelhantes aos do HAC ou sintomatologia comportamental	Assintomático ou sinais clínicos similares aos do HAC	Resultados normais na prova SDDB. Teste de estimulação com ACTH normal ou subnormal. Elevada concentração sérica das hormonas sexuais pré e/ou pós-estimulação com ACTH
Feocromocitoma	Assintomático ou letargia, perda de peso, respiração ofegante, anorexia, PU/PD	Taquipneia e taquicardia	Hipertensão. Elevadas concentrações das catecolaminas e seus metabolitos

ALT – alanina aminotransferase; FA – fosfatase alcalina hepática; HAC – hiperadrenocorticism; PD - polidipsia; PU – poliúria; SDDB/A – supressão com dexametasona a doses baixas/altas.

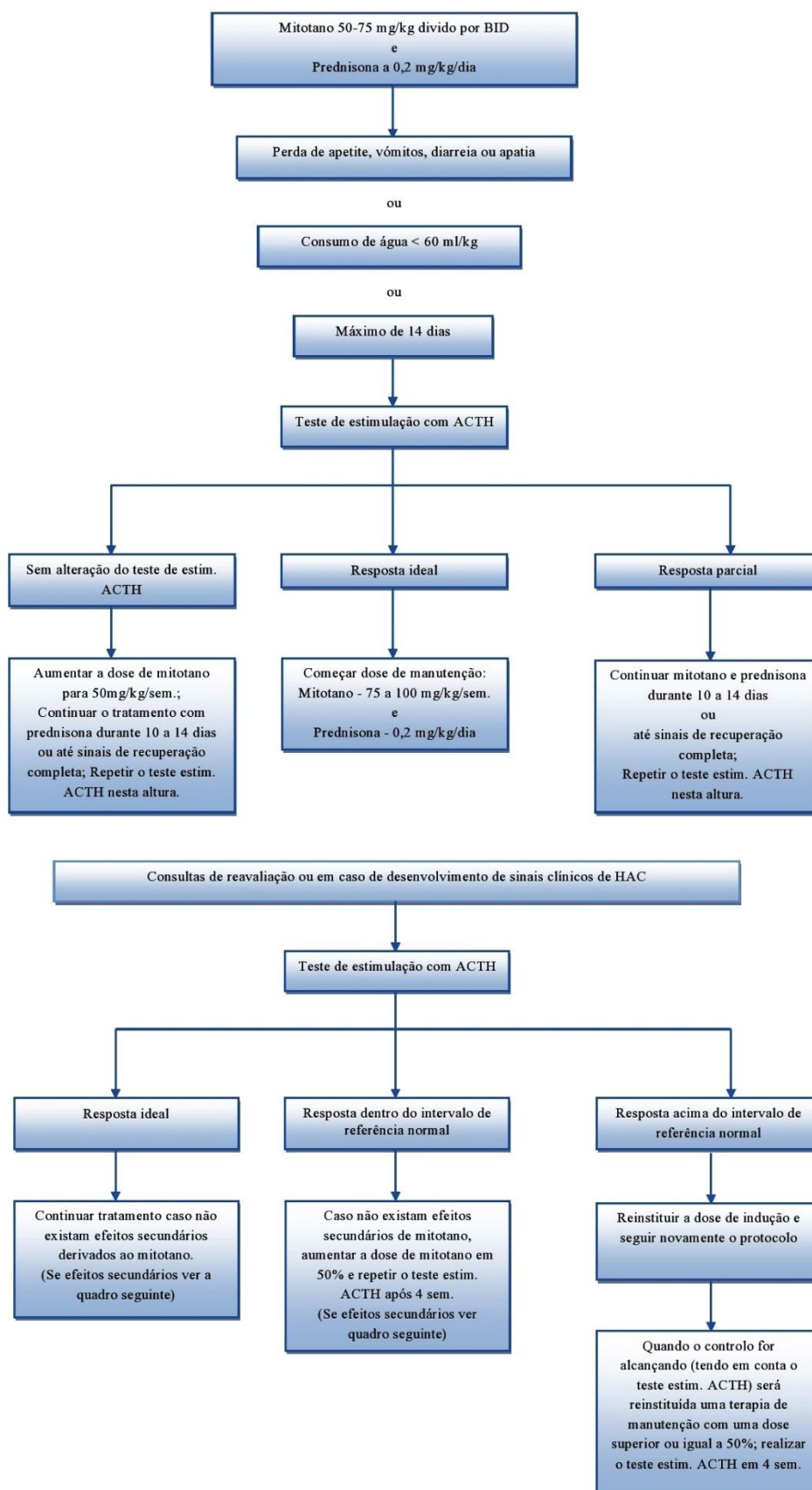
ANEXO II – Testes de diagnóstico para diagnosticar HAC e a sua origem hipofisária ou adrenal (Adaptado de Nelson & Couto, 2009).

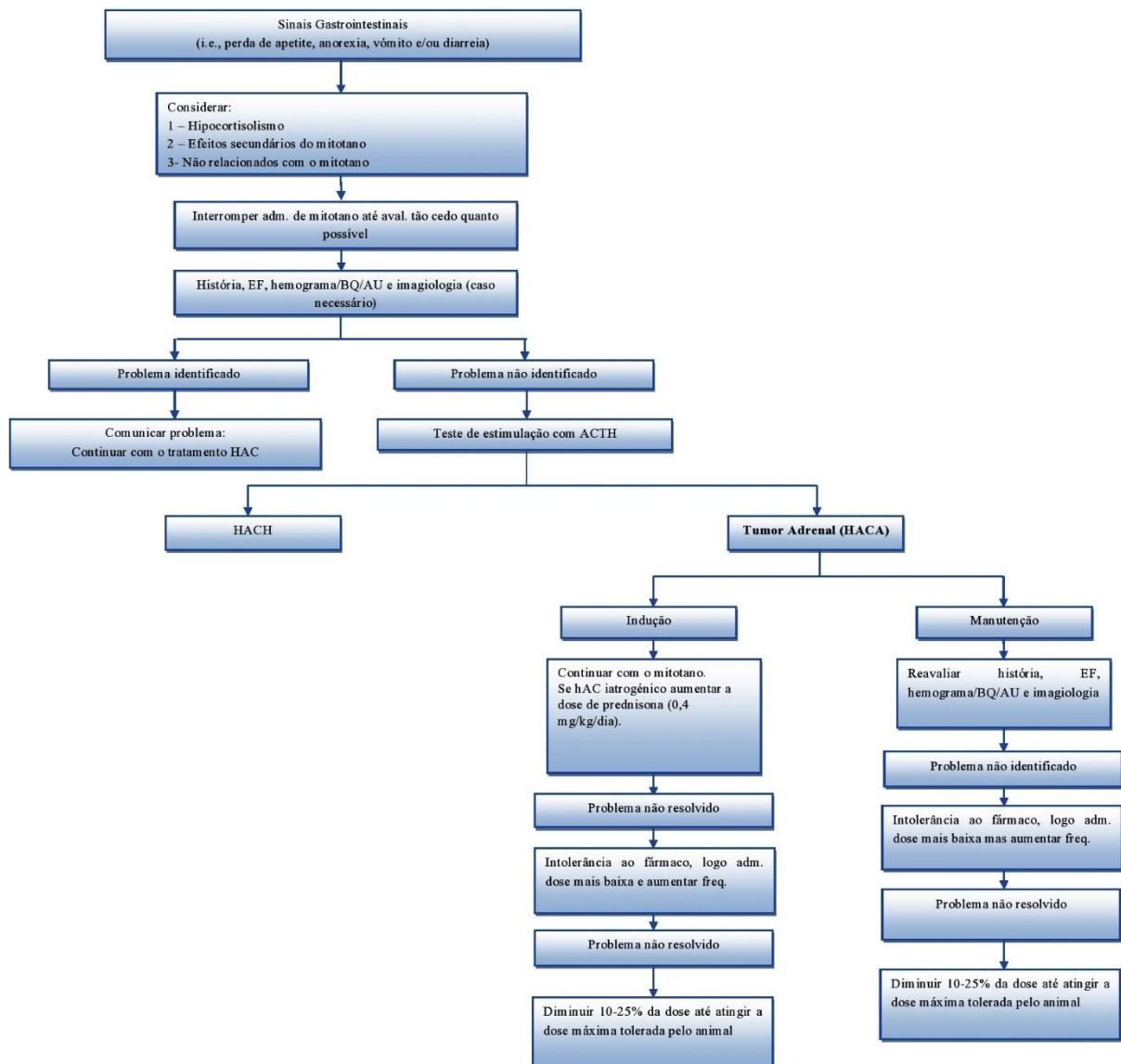
TESTE	OBJETIVO	PROTOCOLO	RESULTADOS		INTERPRETAÇÃO
RCCU	Descartar HAC	Recolha de urina em casa	Normal		Não compatível com HAC
			Aumentado		Realizar testes adicionais
Prova de SDDB	Diagnosticar HAC e diferenciar HACH de HACA	Administração de 0.01 mg dexametasona/kg IV e medição da concentração plasmática de cortisol pré 4 e 8 horas pós administração	4h	8h	
				< 1.5 µg/dl	Normal
			<1.5 µg/dl	> 1.5 µg/dl	HACH
			<50% do valor basal	> 1.5 µg/dl	HACH
				> 1.5 µg/dl and <50% do valor basal	HACH
			>1.5 µg/dl e >50% do valor basal	> 1.5 µg/dl	HACH ou HACA
Teste de estimulação com ACTH	Diagnosticar HAC	Administração de 2.2 U.I. ACTH gel*/kg IM e medição da concentração plasmática de cortisol pré e 2h pós administração	2h		
			>24 µg/dl		Altamente sugestivo
			19-24 µg/dl		Sugestivo
			8-18 µg/dl		Normal
			<8 µg/dl		hAC iatrogénico
Prova de SDDA	Diferenciar HACH de HACA	Administração de 0.1 mg de dexametasona/kg IV e	8h		
			<50% do valor basal		HACH

TESTE	OBJETIVO	PROTOCOLO	RESULTADOS	INTERPRETAÇÃO
		medição da concentração plasmática de cortisol pré e 8h pós administração	< 1.5 µg/dl	HACH
			>50% do valor basal	HACH ou HACA
Prova de SDPO	Diferenciar entre HACH e HACA	Recolha de urina para RCCU em duas manhãs consecutivas - 0.1 mg de dexametasona/kg PO TID até 3 administrações - Recolha de urina para RCCU na manhã seguinte	Valor do RCCU após dexametasona	
			<50% dos valores pré dexametasona	HACH
			≥50% dos valores pré dexametasona	HACH ou HACA
[ACTH] Endógena	Diferenciar entre HACH e HACA	Recolha de sangue obtida entre as 8 e as 10 da manhã	<2 pmol/L	HACA
			2-10 pmol/L	Inconclusivo
			>10 pmol/L	HACH

HAC – hiperadrenocorticismo; HACA – hiperadrenocorticismo adrenal; HACH – hiperadrenocorticismo hipofisário; IM – intramuscular; IV – intravenoso; PO – per os; RCCU – rácio cortisol-creatinina urinário; SDDA – supressão com dexametasona a doses altas; SDDB – supressão com dexametasona a doses baixas; SDPO – supressão com dexametasona per os; TID – três vezes ao dia.

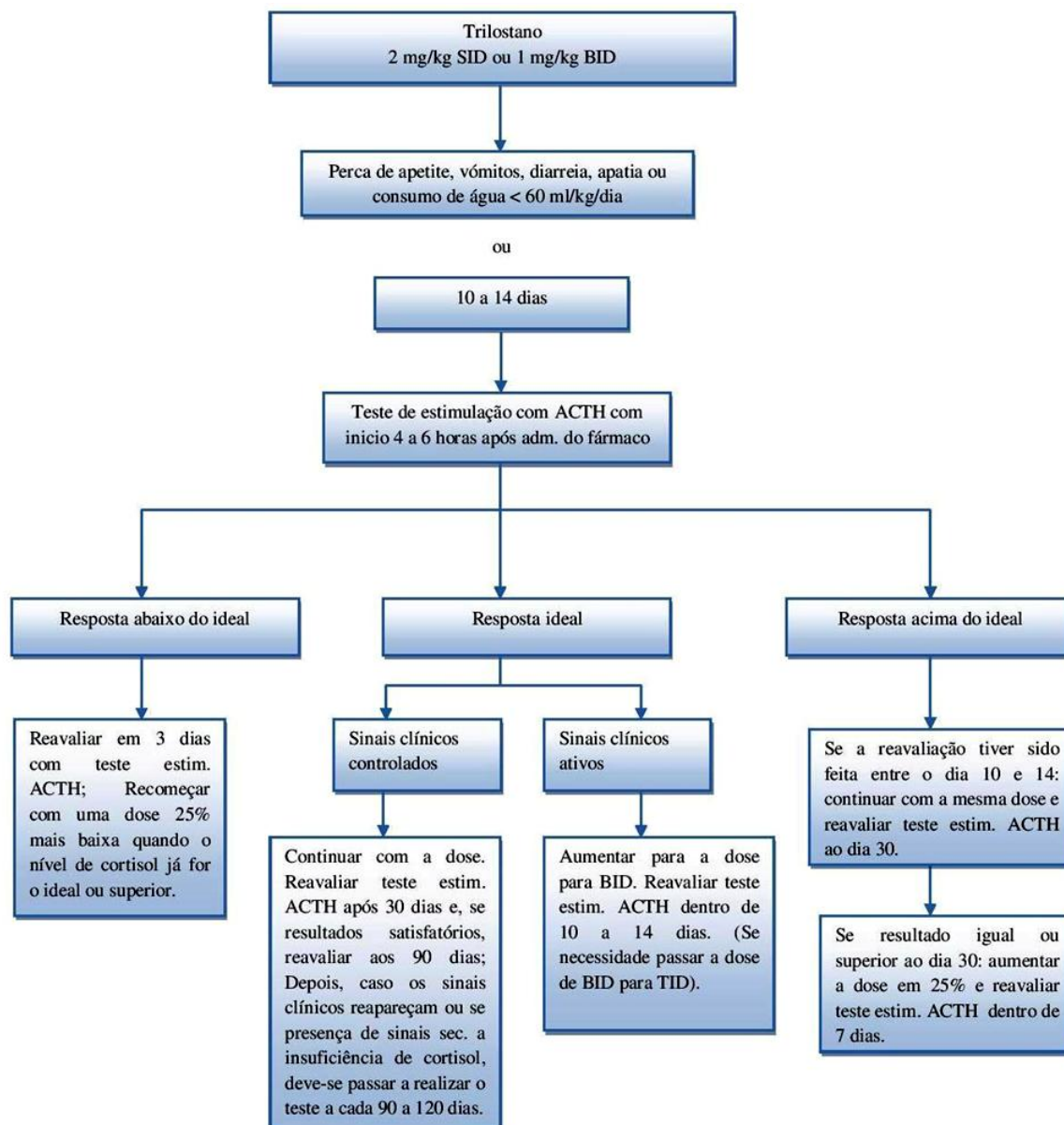
ANEXO III – Protocolo terapêutico com mitotano (Adaptado de Feldman & Nelson, 2004).





AU – análise de urina; BID – duas vezes ao dia; BQ – bioquímica sérica; EF – exame físico; HAC – hiperadrenocorticismo; HACA – hiperadrenocorticismo adrenal; HACH – hiperadrenocorticismo hipofisário; TA – tumor adrenal.

ANEXO IV – Protocolo terapêutico com trilostano (Adaptado de Feldman & Nelson, 2004).



BID – duas vezes ao dia; SID – uma vez ao dia; TID – três vezes ao dia.

ANEXO V – Tratamento médico do Hiperaldosteronismo Primário (Adaptado de Bruyette & Bisignano, 2012).

FÁRMACO	DOSE	INDICAÇÕES
Espironolactona	2-4 mg/kg PO SID	Hipocalemia
Gluconato de Potássio	2-6 mEq PO SID-BID	Hipocalemia refrataria ao tratamento apenas com espironolactona
Amlodipina	0,625-1,25 mg/gato PO ou SID	Hipertensão

BID – duas vezes ao dia; PO – per os; SID – uma vez ao dia.