

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Mestrado em Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal**

**Isabella de Moura Sant'Anna**

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA,  
ULTRASSONOGRÁFICA E HISTOPATOLÓGICA DOS  
INCIDENTALOMAS ADRENAIS EM CÃES**

**São Paulo  
2018**

**Isabella de Moura Sant'Anna**

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA,  
ULTRASSONOGRÁFICA E HISTOPATOLÓGICA DOS  
INCIDENTALOMAS ADRENAIS EM CÃES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária e Bem Estar Animal.  
Orientador: Profa Dra. Viviani de Marco

**São Paulo  
2018**

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Profa. Dra. Viviani de Marco, primeiramente por ter aceitado me orientar, por ceder tão generosamente os casos atendidos, e principalmente por compartilhar seu conhecimento e ser uma grande inspiração. Sempre serei imensamente grata por toda ajuda e incentivo.

Às amigas que foram construídas ao longo desse período, assim como, ao corpo docente e aos funcionários da UNISA.

À Dra. Márcia Kahvegian e ao Prof. Rodrigo Ubukata, que além de serem os responsáveis pela anestesia e cirurgia respectivamente dos casos incluídos no estudo, me receberam com tanto carinho e paciência quando tive oportunidade de acompanhar o procedimento.

Ao meu amigo, companheiro, namorado, José Francisco de Borges pelo amor, paciência e compreensão. Obrigada por ser tão bom e cuidar de mim com tanto carinho.

À minha amada mãe, Maria da Gloria Dias de Moura, por sempre acreditar em mim mais do que eu mesma, por todo amor e incontáveis ajudas. Sou muito agradecida a Deus por poder ser sua filha.

*“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para vitória é o desejo de vencer.”*

(Mahatma Gandhi)

## RESUMO

Incidentaloma adrenal é uma massa adrenal identificada ao acaso durante exames de imagem que não foram realizados devido à suspeita de doença adrenal. Na maioria das vezes, os incidentalomas são representados por adenomas adrenocorticais não funcionais, sendo considerados incidentalomas verdadeiros; mas também podem incluir tumores que necessitam de intervenção terapêutica ou cirúrgica, a exemplo do carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, adenomas funcionais ou metástases. O objetivo deste trabalho foi caracterizar os incidentalomas adrenais quanto aos aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, hormonais, ultrassonográficos, bem como sua classificação histopatológica. Este trabalho constituiu em um estudo retrospectivo observacional de uma série de vinte casos obtidos a partir de prontuários clínicos de cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia, atendidos no serviço de endocrinologia da clínica NAYA Especialidades entre o período de 2015 a 2018. Os resultados encontrados apontaram uma maior ocorrência em fêmeas (75%), com idade média de  $11 \pm 1,68$  anos. As raças mais acometidas foram o lhasa apso e o maltês, sendo o peso médio dos animais  $12,45 \pm 9,95$  kg. Onze animais (55%) tiveram alterações laboratoriais, sendo a elevação da fosfatase alcalina a mais frequente. Em relação aos testes hormonais, todos os animais que foram submetidos ao teste de supressão com baixa dose de dexametasona tiveram resultados negativos e dois (10%) tiveram o teste de estimulação com ACTH positivo. As adrenais neoplásicas apresentaram comprimento entre 2,29 e 5,6 centímetros (média  $3,20 \pm 0,81$  cm) e largura entre 1,03 e 7,3 centímetros (média  $2,14 \pm 1,33$  cm). Em seis animais (30%) foi observada formação nodular isolada em um dos polos adrenais e os quatorze animais restantes (70%) apresentavam formação difusa na glândula adrenal. Quanto aos achados histopatológicos, os adenomas adrenocorticais tiveram características semelhantes aos dos carcinomas, como por exemplo, padrão de crescimento trabecular, citoplasma eosinofílico, pleomorfismo, hemorragia e necrose fibrinosa, além da presença de hematopoiese e vacuolização citoplasmática, que são frequentemente encontrados nos adenomas. A presença do índice mitótico foi o principal diferencial nos carcinomas. Os feocromocitomas apresentaram necrose tumoral, alta taxa mitótica e alta celularidade como marcadores de malignidade. Ao diagnóstico foram encontrados nove carcinomas adrenocorticais, sete adenomas e quatro feocromocitomas. Em conclusão, os incidentalomas acometeram principalmente fêmeas idosas de pequeno porte, e os carcinomas foram diagnosticados com maior frequência. Por este motivo, sugere-se que o tratamento cirúrgico dos tumores adrenais seja avaliado de forma criteriosa e indicado sempre que possível, visto à grande ocorrência de tumores malignos em animais aparentemente assintomáticos.

**Palavras chave:** canino, neoplasia adrenal, adrenalectomia, epidemiologia.

## ABSTRACT

Adrenal incidentaloma is an adrenal mass identified at random during imaging tests that were not performed due to suspected adrenal disease. In most cases, incidentalomas are represented by nonfunctional adrenocortical adenomas and are considered true incidentalomas; but may also include tumors requiring medical treatment or surgery, such as adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, functional adenomas, or metastases. The objective of this study was to characterize the adrenal incidentalomas in epidemiological, clinical, laboratory, hormonal and ultrasonographic aspects, as well as their histopathological classification. This work constituted a retrospective observational study of a series of twenty cases obtained from clinical records of dogs with adrenal incidentaloma that underwent to adrenalectomy, attended at the endocrinology service of the NAYA Specialties clinic between the period from 2015 to 2018. The results found pointed out a highest occurrence in females (75%), with a mean age of  $11 \pm 1.68$  years. The most affected breeds were lhasa apso and maltese, with the mean weight of animals being  $12.45 \pm 9.95$  kg. Eleven animals (55%) had laboratory abnormalities, with elevation of alkaline phosphatase being the most frequent. Regarding the hormonal tests, all the animals that were submitted to the low dose dexamethasone suppression test had negative results and two (10%) had the ACTH stimulation test positive. Neoplastic adrenals had a length between 2.29 and 5.6 centimeters (mean  $3.20 \pm 0.81$  cm) and width between 1.03 and 7.3 centimeters (mean  $2.14 \pm 1.33$  cm). In six animals (30%) nodular formation was observed isolated in one of the adrenal poles and the remaining fourteen animals (70%) presented diffuse formation in the adrenal gland. As for histopathological findings, adrenocortical adenomas had characteristics similar to those of carcinomas, such as trabecular growth pattern, eosinophilic cytoplasm, pleomorphism, hemorrhage and fibrinous necrosis, as well as the presence of hematopoiesis and cytoplasmic vacuolation, which are frequently found in adenomas. The presence of mitotic index was the main differential in carcinomas. Pheochromocytomas presented tumor necrosis, high mitotic rate and high cellularity as markers of malignancy. At diagnosis, nine adrenocortical carcinomas, seven adenomas and four pheochromocytomas were found. In conclusion, incidentalomas mainly affected small females, and carcinomas were diagnosed more frequently. For this reason, it is suggested that the surgical treatment of adrenal tumors be evaluated in a judicious and indicated whenever possible, given the large occurrence of malignant tumors in apparently asymptomatic animals.

**Keywords:** canine, adrenal neoplasia, adrenalectomy, epidemiology.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1– Critério de Weiss para o diagnóstico de carcinoma adrenocortical</b>	<b>.50</b>
<b>Tabela 2– Escala de pontuação e tipos histológicos de feocromocitoma</b>	<b>.....51</b>
<b>Tabela 3 – Dados epidemiológicos dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)</b>	<b>...59</b>
<b>Tabela 4 - Alterações bioquímicas e teste de supressão com dose baixa de dexametasona dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)</b>	<b>.....61</b>
<b>Tabela 5 – Valores médios, mínimos e máximos do eixo craniocaudal (comprimento) dos incidentalomas adrenais benignos e malignos, identificados em 20 cães (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)</b>	<b>.....62</b>
<b>Tabela 6 – Valores médios, mínimos e máximos do eixo dorsoventral (altura) dos incidentalomas adrenais benignos e malignos, identificados em 20 cães (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)</b>	<b>.....62</b>
<b>Tabela 7 – Valores médios, mínimos e máximos dos nódulos dos incidentalomas adrenais benignos e malignos, identificados em seis cães (Naya Especialidades, São Paulo, 2015 – 2018)</b>	<b>.....62</b>
<b>Tabela 8 – Marcadores histológicos de malignidade dos 20 incidentalomas adrenais de cães submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015 – 2018)</b>	<b>.....66</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1- Manifestações clínicas identificadas no diagnóstico de HAC.....</b>	<b>17</b>
<b>Quadro 2- Principais alterações laboratoriais .....</b>	<b>19</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1- Distribuição sexual dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018) ...59**
- Gráfico 2- Distribuição racial dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018) ...60**
- Gráfico 3 – Classificação histopatológica das glândulas adrenais dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018) .....65**

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Imagem ultrassonográfica representada por uma ecotextura ecogênica e grosseira em polo caudal de um incidentaloma em adrenal esquerda com diagnóstico histológico de adenoma adrenocortical em um animal da espécie canina, fêmea, 11 anos de idade da raça Dachshund (animal 16) .....63**
- Figura 2– Imagem ultrassonográfica representada por um nódulo em polo cranial medindo 2,01, de ecotextura ecogênica e ligeiramente heterogêneo. de um incidentaloma com diagnóstico histológico de carcinoma adrenocortical em um animal da espécie canina, fêmea, 13 anos de idade da raça Lhasa apso (animal 17).....63**
- Figura 3 – Imagem ultrassonográfica representada por ecotextura heterogênea difusa de um incidentaloma com diagnóstico histológico de feocromocitoma em um animal da espécie canina, macho, 9 anos de idade da raça Maltês (animal 3).....64**
- Figura 4 – Imagem ultrassonográfica do Doppler de um trombo neoplásico em veia cava caudal de em um animal da espécie canina, macho, 9 anos de idade da raça maltês com diagnóstico de feocromocitoma (animal 3) .....64**

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>µg</b>	microgramas
<b><sup>131</sup>I-MIBG</b>	iodo-131-metaiodobenzilguanidina
<b>17- OHP</b>	17- hidroxiprogesterona
<b>3 β-HSD</b>	3 beta-hidroxiesteróide desidrogenase
<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrófico
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AST</b>	aspartato aminotransferase
<b>BUN</b>	Nitrogênio uréico sanguíneo
<b>CRH</b>	Hormônio Liberador de Corticotrofina
<b>DHEA</b>	Desidroepiandrosterona
<b>EDP</b>	Etoposido, Doxorrubicina e Cisplatina
<b>FSH</b>	Hormônio Folículo Estimulante
<b>HU</b>	unidades Hounsfields
<b>IM</b>	intramuscular
<b>IV</b>	intravenosa
<b>Kg</b>	quilo
<b>MCR2</b>	melanocortina 2
<b>mg/Kg</b>	miligramas por quilo
<b>mm</b>	milímetros
<b>RIE</b>	radioimunoensaio
<b>SBDD</b>	supressão baixa dose de Dexametasona
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>TPP</b>	tempo de tromboplastina parcial
<b>TSH</b>	Hormônio Estimulante da Tireoide

## SUMÁRIO

1.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
1.1 Tumor produtor de cortisol .....	16
1.1.1 Epidemiologia .....	16
1.1.2 Manifestações clínicas e exame físico.....	17
1.1.3 Alterações laboratoriais .....	17
1.1.4 Diagnóstico por imagem .....	19
1.1.5 Diagnóstico do hipercortisolismo .....	21
1.1.6 Tratamento .....	23
1.1.7 Prognóstico.....	26
1.2 Feocromocitoma .....	26
1.2.1 Epidemiologia .....	27
1.2.2 Manifestações clínicas e exame físico.....	27
1.2.3 Alterações laboratoriais .....	28
1.2.4 Diagnóstico por imagem .....	29
1.2.5 Diagnóstico .....	30
1.2.6 Tratamento .....	32
1.2.7 Prognóstico.....	34
1.3 Neoplasia adrenal secretora de hormônios sexuais.....	35
1.3.1 Epidemiologia .....	36
1.3.2 Manifestações clínicas e exame físico.....	36
1.3.3 Alterações laboratoriais .....	37
1.3.4 Diagnóstico por imagem .....	37
1.3.5 Diagnóstico .....	37
1.3.6 Tratamento .....	39
1.4 Hiperaldosteronismo .....	39
1.4.1 Epidemiologia .....	40
1.4.2 Manifestações clínicas e exame físico.....	40
1.4.3 Alterações laboratoriais .....	40
1.4.4 Diagnóstico por imagem .....	41

1.4.5 Diagnóstico .....	41
1.4.6 Tratamento .....	42
1.4.7 Prognóstico .....	43
1.5 Incidentaloma.....	43
1.5.1 Epidemiologia .....	44
1.5.2 Manifestações clínicas e exame físico.....	45
1.5.3 Alterações laboratoriais .....	46
1.5.4 Diagnóstico por imagem .....	47
1.5.5 Diagnóstico e tratamento .....	48
1.5.6 Prognóstico .....	48
1.6 Análise histopatológica dos tumores adrenais .....	49
1.7 Marcador imunohistoquímico Ki-67 .....	52
2. JUSTIFICATIVA .....	53
3. OBJETIVOS .....	54
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	55
4.1 Prontuário.....	55
4.2 Bioquímicas e exames complementares .....	56
4.3 Exame de imagem .....	56
4.4 Microscopia e histopatologia .....	57
5.0 RESULTADOS.....	58
5.1 Dados epidemiológicos .....	58
5.2 Alterações laboratoriais e hormonais .....	60
5.3 Alterações ultrassonográficas .....	61
5.4 Características microscópicas e diagnóstico histopatológico.....	65
6. DISCUSSÃO .....	67
7 CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	73
APÊNDICE A – Características ultrassonográficas das glândulas adrenais dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018).....	88
APÊNDICE B – Características microscópicas e diagnóstico histopatológico dos 20 incidentalomas adrenais de cães assintomáticos foram submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018).....	91

## 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Técnicas avançadas de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, permitiram um grande avanço no reconhecimento de tumores adrenais e, atualmente, a mensuração e avaliação das glândulas adrenais é considerada parte essencial de qualquer exame ultrassonográfico de rotina. Isso tem levado à crescente identificação de massas adrenais incidentais, uni ou bilaterais, denominadas de incidentalomas, tanto em humanos quanto na espécie canina (ARENA et al., 2013; BEHREND, 2015; COOK et al., 2014).

Segundo a literatura veterinária, tumores adrenais primários são relativamente infrequentes em cães, representando 1 a 2% de todas as neoplasias caninas. No entanto, na prática clínica veterinária, alterações ultrassonográficas nas glândulas adrenais têm sido observadas com cada vez mais frequência, representadas por nódulos, massas ou aumento glandular inespecífico, uni ou bilateral, em animais sintomáticos ou completamente assintomáticos, podendo indicar diferentes processos patológicos (MASSARI, 2011; LUNN; PAGE, 2013).

Vários relatos de série de casos nas duas últimas décadas têm documentado os resultados de adrenalectomias realizadas em cães com tumores adrenais, incluindo os incidentalomas. O diagnóstico histológico de 191 tumores adrenais provenientes dessas publicações combinadas apontou os seguintes resultados: 153 tumores do córtex (80%), 33 da medula (17%), 2 mielolipomas (1%) e 1 fibrossarcoma, linfoma e leiomiossarcoma (0,5% cada). E dentre os tumores do córtex adrenal, 50% (63/125) foram considerados carcinomas, 43% (54/125) adenomas e 6% (8/125) lesões hiperplásicas (KYLES et al., 2003; 2008; LANG et al., 2011; LUNN; PAGE, 2013; MASSARI, 2011).

Por definição, incidentaloma adrenal é uma massa adrenal identificada ao acaso durante exames de imagem que não foram realizados devido à suspeita de doença adrenal. Na maioria das vezes, os incidentalomas são representados por adenomas adrenocorticais não funcionais, sendo considerados incidentalomas verdadeiros; mas também podem incluir tumores que necessitam de intervenção

terapêutica ou cirúrgica, a exemplo do carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, adenomas funcionais ou metástases (FASSNACHT et al., 2016; NIH, 2002; YOUNG, 2007).

Isto porque alguns tumores funcionais secretam hormônios em baixa quantidade, não sendo o suficiente para causar manifestações clínicas (CAETANO et al., 2007), ou porque a secreção hormonal ocorre de forma episódica, como no caso dos feocromocitomas, conferindo manifestação clínica inespecífica e transitória, fazendo com que o animal pareça assintomático para o tutor. Além disso, parece haver uma correlação entre o tamanho da massa adrenal e a capacidade de secreção hormonal (REUSCH, 2015).

Dessa forma, muitos tumores adrenais podem se apresentar inicialmente como incidentalomas, porém somente após a realização dos testes hormonais, do tratamento cirúrgico, da avaliação da histopatologia e/ou imunoistoquímica, é que será possível a classificação de Incidentaloma verdadeiro. Além disso, é a partir de informações de idade e condição geral do paciente, dos achados ultrassonográficos e/ou tomográficos das massas adrenais (como tamanho, invasão vascular, metástases) e de resultados de exames laboratoriais e testes hormonais, que será indicado ou não o tratamento cirúrgico. Por este motivo, a caracterização epidemiológica, clínica e anatomopatológica dos incidentalomas adrenais em cães propostas neste estudo são bastante pertinentes e auxiliarão na abordagem terapêutica desses tumores.

Em humanos a maioria dos incidentalomas está associado com adenoma benigno não funcional, entretanto 20 a 30% desses tumores são ativos, sendo capazes de produzir e secretar hormônios. A produção hormonal por ser, muitas vezes, discreta torna a doença subclínica ou com manifestações clínicas sutis (TERZOLO et al., 2011).

Os tumores adrenais funcionais podem ter origem no córtex ou na medula adrenal, produzindo glicocorticoides, mineralocorticoides, esteroides sexuais e catecolaminas. Dentre estes os de maior incidência são os produtores de glicocorticoides, seguidos dos de catecolaminas. Quanto aos tumores não funcionais, estes podem ser tanto benignos ou malignos. Portanto, a não manifestação de sintomas não está diretamente associada aos tumores benignos (MANTERO; ARNALDI, 2000).

Para melhor compreensão de como deve ser realizado o diagnóstico dos tumores adrenais, será apresentado a seguir uma revisão sobre os aspectos epidemiológicos, características clínicas, diagnóstico e achados histopatológicos dos principais tumores adrenais que acometem a espécie canina, uma vez que somente após a exclusão de todos os tumores funcionais, poderemos concluir que estamos diante de um Incidentaloma verdadeiro.

## **1.1 Tumor produtor de cortisol**

O hiperadrenocorticism, ou síndrome de Cushing, é uma endocrinopatia de alta ocorrência em cães. O hiperadrenocorticism ACTH-dependente representa 80 a 85% dos casos de hipercortisolismo espontâneo, enquanto o ACTH-independente corresponde entre 15 a 20 % (BEHREND, 2015). Entretanto, o mesmo animal também pode apresentar o hiperadrenocorticism tumor pituitário e neoplasia adrenal (GRECO et al., 1999).

A maioria dos tumores adrenais é unilateral, porém os tumores bilaterais podem ocorrer em aproximadamente 20% dos casos (DE MARCO et al., 2015). Taylor et al. em 2014 relatam a ocorrência de carcinoma adrenal ectópico em um cão (TAYLOR et al., 2014).

Histologicamente os tumores adrenais podem ser classificados em adenomas ou adenocarcinomas, todavia a distinção pode ser difícil. Microscopicamente mesmo o tumor benigno pode apresentar invasão para os vasos sanguíneos, apesar deste ser um marcador indicativo de malignidade (LABELLE et al., 2004).

### **1.1.1 Epidemiologia**

O tumor produtor de cortisol tende a ocorrer em animais idosos, entre seis a dezessete anos, e com peso médio de 18 kg. As raças mais frequentemente relatadas são poodle, labrador retriever, terriers, dachshund, pastor alemão e boxer (MOGICATO et al., 2011).

### 1.1.2 Manifestações clínicas e exame físico

A suspeita da ocorrência de hiperadrenocorticismo no paciente é baseada no histórico e exame físico. A primeira investigação para o diagnóstico é a observação da presença de um ou mais sinais clínicos frequentes (Quadro 1) e achados do exame físico. As manifestações clínicas mais frequentemente relatadas são poliúria e polidipsia ou alopecia e mudanças da pele que sugerem endocrinopatia (BEHREND et al., 2013).

**Quadro 1- Manifestações clínicas identificadas no diagnóstico de HAC**

COMUM	RARO	INCOMUM
Polidipsia	Letargia	Tromboembolismo
Poliúria	Hiperpigmentação	Ruptura de ligamento
Polifagia	Comedos	Paralisia do nervo facial
Respiração ofegante	Atrofia cutânea	Pseudomiotonia
Distensão abdominal	Ausência de recrescimento piloso	Atrofia testicular
Alopecia	Incontinência urinária	Anestro persistente
Hepatomegalia	Resistência insulínica	
Fraqueza muscular	Diabetes Mellitus	
Hipertensão arterial sistêmica		

Fonte: BEHREND et al., 2013.

Ao exame físico, as alterações frequentemente notadas são distensão e/ou abdome pendular, que ocorre devido à fraqueza da musculatura abdominal, hepatomegalia, redistribuição do tecido adiposo abdominal; obesidade troncular; respiração ofegante (PETERSON, 2007). As alterações dermatológicas estão relacionadas com a alopecia simétrica bilateral, atrofia do folículo piloso e glândula sebácea, pele adelgada, piodermite bacteriana, comedo, hiperpigmentação, calcinose (ZUR; WHITE, 2011).

### 1.1.3 Alterações laboratoriais

No hemograma a alteração mais frequentemente observada é a presença do leucograma de estresse (linfopenia; neutrofilia sem desvio à esquerda; monocitose; eosinopenia) devido à alta concentração de cortisol. Em geral a contagem de hemácias é normal, porém uma discreta policitemia pode estar presente devido aos efeitos estimulantes à eritropoiese ocasionados pelos glicocorticoides. Por este mesmo motivo pode haver aumento também no número de plaquetas (GILOR; GRAVES, 2011).

Na avaliação bioquímica pode ocorrer o aumento da atividade da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) devido à necrose hepatocelular, acúmulo de glicogênio ou alteração no fluxo sanguíneo hepático (RAMSEY; RISTIC, 2007).

A alteração laboratorial mais comumente encontrada é o aumento da fosfatase alcalina, sendo a isoenzima esteroide-dependente induzida por glicocorticoides a principal responsável por este aumento. A fosfatase alcalina está aumentada em 85% dos cães com hiperadrenocorticismos (KOOISTRA; GALAC, 2010).

A ureia e creatinina apresentam-se normais ou diminuídas em virtude a contínua perda urinária associada à diurese promovida por glicocorticoide (BEHREND et al., 2013).

A hiperlipidemia secundária pode estar presente devido à diminuição da expressão da lipase de lipoproteína e aumento da atividade da lipase hormônio sensível induzida pelo glicocorticoide (THOMASON et al., 2007). Além disso, cães com hiperadrenocorticismos diferem quanto ao metabolismo de colesterol e triglicerídeos. Assim como também pode ocorrer alteração na distribuição lipídica, como por exemplo, a quantidade de colesterol nas frações de lipoproteínas de muito baixa densidade e alta densidade (JERICÓ et al., 2009).

A glicose pode estar no intervalo do limite superior de referência e cerca de 10% dos pacientes desenvolvem diabetes mellitus em decorrência dos efeitos gliconeogênicos ocasionados pelo excesso de glicocorticoide (MICELI et al., 2012).

Quanto aos eletrólitos, as concentrações de sódio, potássio, cálcio e fosfato estão dentro dos intervalos de referência. Todavia, pode ocorrer um aumento da concentração de fosfato (RAMSEY et al., 2005).

A densidade urinária baixa é a alteração mais frequente encontrada no exame de urina. O excesso de cortisol está associado com o comprometimento da osmorregulação do hormônio vasopressina. O sistema osmorreceptor sofre uma privação à reatividade, contribuindo para ocorrência da poliúria, além da resistência à

vasopressina nos rins (BIEWENGA et al., 1991). A infecção do trato urinário é de comum ocorrência nos animais com hiperadrenocorticismo. Todavia, as manifestações clínicas são incomuns e o resultado do exame de urina pode não apresentar alteração. Portanto, é recomendado a cultura da urina como parte da avaliação (FORRESTER et al., 1999).

#### **Quadro 2- Principais alterações laboratoriais**

<b>HEMOGRAMA</b>	<b>BIOQUÍMICAS</b>	<b>EXAME DE URINA</b>
Leucocitose neutrofílica	Hiperfosfataseemia alcalina	Iso ou hipostenúria
Linfopenia	Aumento ALT	Infecção do trato urinário
Eosinopenia	Hipertrigliceridemia	Proteinúria
Trombocitose	Hipercolesterolemia	
Discreta eritrocitose	Hiperglicemia	

Fonte: Behrend et al., 2013

#### **1.1.4 Diagnóstico por imagem**

No exame radiográfico da região abdominal pode haver a presença de massa adrenal. A mineralização na região da glândula adrenal sugere a presença de tumor, porém não distingue entre tumor benigno e maligno (PENNINCK et al., 1988).

O exame radiográfico da região torácica pode sugerir a presença de metástase e nestes casos recomenda-se a realização de três posições. Todavia, a metástase para o tórax é de rara ocorrência (ARENA et al., 2014).

A ultrassonografia é um exame frequentemente utilizado pelos médicos veterinários para distinção entre o hiperadrenocorticismo ACTH-independente do ACTH-dependente, sendo um método prático para propor a etiologia. Porém, os dados obtidos podem ser inequívocos para esta caracterização. Os tumores de adrenal malignos tendem a invadir vasos sanguíneos e tecidos circulantes. Regularmente a mineralização da glândula em cães está associada tanto com tumor benigno quanto maligno e a localização do tumor pode ser auxiliada pela sombra acústica. Todavia, a ultrassonografia não propicia a diferenciação entre neoplasia adrenocortical funcional da não funcional, de feocromocitoma, de lesão metastática ou de granuloma. A avaliação hepática, do baço e rins também se faz adequada para evidências de metástases (PETERSON, 2007).

Benckroun et al. em 2010 compararam os achados ultrassonográficos entre as duas etiologias do hiperadrenocorticismo considerando a assimetria equívoca da glândula com o propósito de se obter um critério válido para distinção. Como resultado foi observado que o valor máximo da espessura dorsoventral da menor glândula variou entre dois a cinco milímetros (mm) no hiperadrenocorticismo ACTH-independente. Com o ponto de corte em cinco milímetros de espessura dorsoventral da menor glândula apresentou a sensibilidade entre 82–100% e a especificidade de 82 – 99% para o diagnóstico. Sendo assim, na presença de assimetria equívoca da adrenal a espessura dorsoventral da menor glândula menor ou igual a cinco milímetros é um valor de corte apropriado para o hiperadrenocorticismo ACTH-independente (BENCHEKROUN et al., 2010).

Pey et al. em 2014 utilizando o contraste para avaliação das características vasculares dos tumores adrenais comprovou que nos carcinomas os vasos de alimentação tortuosos eram visíveis durante a fase arterial e venosa do contraste. A heterogeneidade do contraste foi evidente apenas nos tumores malignos. Comparados ao adenoma, o adenocarcinoma e feocromocitoma tiveram significativamente menor volume sanguíneo regional (PEY et al., 2014).

O exame ultrassonográfico também pode ser feito previamente à adrenalectomia para auxiliar a identificação de tumores com invasão em vasos adjacentes ou de trombo tumoral estendendo-se para a veia cava caudal. O ultrassom abdominal mostrou-se 100% sensível e 96% específico na identificação da presença de trombo tumoral na veia cava caudal. A sensibilidade é de 76% e a especificidade de 96% quando todas as formas de invasão vascular foram avaliadas, incluindo pacientes com invasão de parede vascular sem trombo concorrente (DAVIS et al., 2012).

A tomografia computadorizada (TC) é um exame que contribui para indicar a etiologia do hiperadrenocorticismo, além do auxílio para determinação de metástases (PETERSON, 2007). A mensuração da glândula é a estratégia utilizada, onde glândulas adrenais simétricas são sugestivas do ACTH-dependente enquanto a assimetria é esperada no ACTH-independente promovida pelo tumor funcional unilateral (PIÑEIRO et al., 2011).

### **1.1.5 Diagnóstico do hipercortisolismo**

O diagnóstico presuntivo do hiperadrenocorticismo pode ser feito baseado nos sinais clínicos, exame físico, testes laboratoriais de rotina e achados dos exames de imagem, porém é confirmado apenas utilizando os testes de função pituitária-adrenal. Os testes hormonais de triagem para diagnóstico são o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD), teste de estimulação com ACTH e relação creatinina: cortisol urinário (PETERSON, 2007).

O teste SBDD é considerado por muitos autores a melhor escolha para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo em cães. Normalmente os glicocorticoides, no caso deste exame a dexametasona, promovem a supressão da secreção ACTH pela glândula pituitária e a partir disso a produção pelas glândulas adrenais também é suprimida (PETERSON, 2007).

O método de realização do teste SBDD é feito coletando uma amostra para determinação do cortisol basal. Aplica-se a dose de 0,01 – 0,015 miligramas por quilograma (mg/Kg) de fosfato sódio de dexametasona ou propileno glicol por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) e novas amostras são obtidas quatro e oito horas após esta aplicação. A concentração de cortisol obtida na amostra oito horas após a aplicação que é utilizada para o diagnóstico. Nos cães normais a concentração de cortisol com quatro e oito horas são baixas ou próximas dos limites de detecção do teste. A sensibilidade do teste é de 85 a 100% e a especificidade de 44 – 73%. Ocasionalmente ocorre resultado falso-negativo e falso-positivo, sendo o falso-positivo mais comum (BEHREND et al., 2013).

A limitação do teste SBDD está em não distinguir o hiperadrenocorticismo espontâneo do iatrogênico. Além disso, o estresse, as possíveis flutuações do cortisol e doenças não adrenais podem interferir, pois nestes casos os níveis de cortisol podem não ser suprimidos normalmente levando ao resultado falso. O tempo de teste e as múltiplas amostras são também pontos desfavoráveis. Em contrapartida, é um teste sensível para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo, de fácil desempenho e o resultado do teste é direto (FELDMAN et al., 1996).

No teste de estimulação com ACTH uma amostra de soro ou plasma é coletada antes da aplicação do ACTH e a segunda amostra é obtida uma ou duas horas após

a aplicação, dependendo do tipo de ACTH aplicado. O ACTH utilizado para a realização do teste é disposto comercialmente em duas formas basicamente: ACTH sintético e preparações em gel (KLEIN; PETERSON, 2010).

O protocolo clássico do teste de estimulação com ACTH sintético utiliza duzentos e cinquenta microgramas ( $\mu\text{g}$ ) de ACTH por animal administrado por via endovenosa ou intramuscular, dependendo da apresentação comercial de ACTH empregada. Outra proposta para o teste de estimulação com ACTH apresentada utiliza uma dose de ACTH de cinco  $\mu\text{g}$  por quilo (kg) de peso ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) mostrando-se igualmente eficaz. Após a coleta de sangue para mensuração do cortisol basal e subsequente aplicação do ACTH (IV), a segunda amostra de sangue é coletada uma hora após. Ao comparar o ACTH gel com o sintético na dosagem de uma hora após aplicação, o cortisol apresentou variação de valores nos casos de ACTH gel, então foi recomendado que para esta apresentação o cortisol fosse mensurado uma e duas horas após a aplicação (KLEIN; PETERSON, 2010).

A vantagem do teste de estimulação com ACTH está associada ao menor tempo de realização do exame, menor influência direta causada pelo estresse e por não necessitar nenhuma condição especial de preparo. Além disso, é o único teste que pode ser utilizado para diagnosticar o hiperadrenocorticismismo iatrogênico. Em contrapartida, possui baixa sensibilidade para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo e não deve ser utilizado para exclusão. O resultado falso-negativo ocorre em um terço dos cães com hiperadrenocorticismismo (GILOR; GRAVES, 2011).

O estudo da autonomia hormonal dos tumores adrenocorticais vem sendo realizado através do perfil de expressão e verificou-se que a expressão do gene da enzima esteroidogênica não difere entre os carcinomas adrenocorticais, os adenomas adrenocorticais e o tecido adrenocortical normal. Porém, os carcinomas adrenocorticais apresentam uma menor expressão de receptor de melanocortina 2 (MC2R), que é um receptor específico para o ACTH, comparados com os adenomas. Conseqüentemente, a administração do ACTH provoca um aumento marcado nos níveis séricos de cortisol em cães com adenomas adrenocorticais, mas não em carcinomas. (GALAC; WILSON, 2015).

Os métodos de dosagem laboratoriais do cortisol variam de acordo com o laboratório. A dosagem pode ser feita por radioimunoensaio (RIE) ou quimiluminescência, sendo o intervalo de referência estabelecido por cada laboratório.

O método por RIE é apontado como referência para análise do cortisol (SINGH et al., 1997).

A relação cortisol: creatinina urinária fornece a informação da quantidade de cortisol excretado pela urina. O cortisol e seus metabólitos são excretados normalmente pela urina e quando há o aumento da secreção deste hormônio a excreção também se eleva (GALEANDRO et al., 2014).

Para realização do exame de relação cortisol: creatinina urinária o tutor é instruído a coletar em seu ambiente doméstico ao menos dois dias após a ida ao veterinário afim de minimizar o estresse (VONDEREN et al., 1998). A urina deve ser coletada preferencialmente pela manhã, pois reflete maior tempo de sua produção. No entanto a amostra pode ser coletada a qualquer hora do dia (ZEUGSWETTER et al., 2011).

A dosagem da concentração de ACTH endógeno não pode ser utilizada para o diagnóstico do hiperadrenocorticismos, porém esta mensuração auxilia na investigação da etiologia uma vez que o diagnóstico é confirmado. A concentração de ACTH nos animais com tumor adrenal encontra-se baixa a indetectável. Aproximadamente 20% dos cães com hiperadrenocorticismos apresentam a concentração de ACTH numa faixa em que se encontra muito baixa para ser classificado com ACTH-dependente e muito alta para ACTH-independente. Nesses casos a recomendação é que ou repita a dosagem de ACTH coletando uma nova amostra basal ou pela estimulação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ou vasopressina. (PETERSON, 2007).

### **1.1.6 Tratamento**

O tratamento de eleição para o tumor adrenocortical em cães é a adrenalectomia. Nos casos de tumor inoperável ou metastático o tratamento medicamentoso com Mitotano (Lysodren, o-p'-DDD; Bristol – Myers – Squibb, Princeton, New Jersey, USA) é indicado. Caso nem a adrenalectomia e nem a administração do Mitotano seja possível o tratamento paliativo com Trilostano (Vetoryl, Dechr Veterinary Products, Overland Park, Kansas, USA) pode ser considerado (GALAC; WILSON, 2015).

O paciente antes de ser submetido à adrenalectomia deve realizar exames para pesquisa de metástase ou invasão tumoral nos tecidos adjacentes. O uso do Trilostano ou Mitotano antes da cirurgia para controle do hipercortisolismo é indicado, pois a estabilização pré-operatória melhora a sobrevida do paciente. Porém, nestes casos o Trilostano se mostrou mais útil do que o Mitotano (SCHWARTZ et al., 2008).

As técnicas cirúrgicas mais comuns utilizadas nas adrenalectomias incluem a laparotomia mediana ventral e laparotomia retrocostal ou no flanco. A decisão para a abordagem é baseada no tamanho da glândula adrenal, da preferência do cirurgião, do lado afetado e a presença de invasão neoplásica na veia cava caudal. A abordagem retroperitoneal via incisão no flanco é geralmente recomendada para pequenas lesões na glândula adrenal direita com ausência de invasão da veia cava caudal. A glândula adrenal esquerda pode ser exposta sem dificuldade pelo flanco ou pela abordagem mediana ventral (PELÁEZ et al., 2008).

A produção de cortisol autônoma do tumor adrenal suprime a liberação de ACTH pela pituitária através do feedback negativo, resultando na atrofia da glândula adrenal contralateral. Portanto, o hipocortisolismo agudo é esperado após a cirurgia. A supressão de ACTH pelo tumor também pode levar à atrofia das células secretoras de aldosterona. Para evitar que ocorra o hipocortisolismo agudo uma vez que o tumor é avistado pelo cirurgião inicia-se a infusão venosa de dexametasona (0,05 – 0,1 mg/Kg) e administrada por seis horas. A cada dia a dose é diminuída em 0,02 mg/Kg, mas não podendo ser inferior à 0,02 mg/Kg. Esta dose é administrada a cada doze horas até que o animal esteja restabelecido o suficiente para receber o medicamento por via oral, sem risco de ocorrer vômitos. A suplementação oral é feita com a prednisona (0,25 – 0,5 mg/Kg a cada doze horas) e a partir do momento que o animal estiver se alimentando e ingerindo água por conta própria a frequência é reduzida para uma vez ao dia, sendo administrada pela manhã. A dosagem é diminuída gradativamente, portanto que o apetite seja mantido e o animal não desenvolva vômito ou letargia, até ficar extremamente baixa. Se a adrenalectomia foi unilateral a suplementação pode ser descontinuada, sendo esta terapia guiada pelo teste de estimulação com ACTH (BEHREND, 2015).

A adrenalectomia apresenta difícil técnica cirúrgica, habitual complicações no intra e pós-operatório e variável mortalidade, que pode chegar aos 25%. Logo, o procedimento deve ser realizado por um cirurgião qualificado, em um hospital bem equipado e com unidade de terapia intensiva, com vinte e quatro horas de observação

e cuidados. Os fatores pré-operatórios que foram associados com uma menor sobrevida foram fraqueza ou letargia, trombocitopenia, uremia, aumento do tempo da tromboplastina parcial (TPP), aumento da atividade da aspartato aminotransferase (AST) e hipocalcemia. Além disso, os animais com massas adrenais que necessitam de nefrectomia concorrente e apresentam hemorragia intra-operatória apresentam prognóstico reservado (SCHWARTZ et al., 2008). Além disso, cães que apresentam tumores adrenais com o eixo maior ou igual a cinco centímetros, metástase documentada, ou trombose venosa apresentam também pior prognóstico. A metástase é mais frequente em cães que apresentam adenocarcinoma com tumores adrenais maiores ou iguais a cinco centímetros de comprimento (MASSARI et al., 2011).

A complicação mais preocupante após a retirada do tumor adrenal produtor de cortisol é o tromboembolismo, que geralmente ocorre durante a cirurgia ou dentro de vinte e quatro horas. No transoperatório é relatado episódios de hipotensão, hipertensão e hipóxia. Outras complicações no pós-operatório são pancreatite, pneumonia, tromboembolismo pulmonar, insuficiência renal aguda, sepse e hipoadrenocorticismo. A recorrência do hiperadrenocorticismo ou a persistência dos sinais clínicos ocorre quando o tumor não é totalmente removido (BARRERA et al., 2013).

O Mitotano causa a destruição seletiva e efeitos citotóxicos no córtex das adrenais, com menor sensibilidade aos seus efeitos na zona glomerulosa (KLEIN; PETERSON, 2010). Isto resulta na necrose e atrofia progressiva da zona fasciculada e reticular, promovendo a resolução das manifestações clínicas que ocorrem devido ao hipercortisolismo, sem que ocorram sinais de deficiência de cortisol (PETERSON; KINTZER, 1997). Os cães com tumor adrenocortical produtor de cortisol tipicamente necessitam de uma maior dose do Mitotano na fase de indução, assim como apresentam um maior período mais longo nesta fase (KINTZER; PETERSON, 1994).

O Trilostano age inibindo reversivelmente a enzima 3 beta-hidroxiesteróide desidrogenase (3  $\beta$ -HSD), diminuindo a síntese dos hormônios esteroides, incluindo o cortisol e a aldosterona (CLEMENTE et al., 2007). Por muitos anos o Mitotano foi descrito como primeira escolha para o tratamento medicamentoso, porém foi relatado que o tipo de medicamento não altera a sobrevida do paciente. Todavia, o Trilostano por apresentar menor frequência e efeitos adversos mais brandos, pode ser utilizado

como primeira escolha de medicamento quando a adrenalectomia não pode ser realizada (ARENAS et al., 2014).

Em humanos os carcinomas adrenocorticais são raros e apresentam prognóstico ruim. O Mitotano é a única medicação aprovada para o tratamento, todavia a resposta ao tratamento com citotóxico é pobre (HAAK et al., 1994). Sendo assim, Fassnacht e colaboradores em 2012 avaliaram a combinação da utilização do Mitotano com Etoposido, Doxorubicina e Cisplatina (EDP) ou Estreptozotocina na tentativa de estabelecer uma diretriz nos casos da doença avançada. Como resultado foi observado que a utilização do EDP com Mitotano não aumentou a taxa de sobrevida global, porém teve maior eficácia antitumoral quando comparada à utilização da Estreptozotocina com Mitotano (FASSNACHT et al., 2012).

### **1.1.7 Prognóstico**

O tempo médio de sobrevida dos animais submetidos à adrenalectomia para retirada de um tumor adrenal produtor de cortisol pode variar entre dezesseis a quarenta e oito meses. E este é significativamente menor em cães com adenocarcinoma, tumores adrenais com cinco ou mais centímetros de diâmetro, metástase e trombo em veia cava. O tempo de sobrevida também foi menor para animais em que a adrenalectomia precisou ser combinada com uma intervenção cirúrgica abdominal adicional (BEHREND, 2015).

## **1.2 Feocromocitoma**

O feocromocitoma é um tumor originado das células cromafins da medula da glândula adrenal e caracteriza-se pela produção excessiva de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) (EISENHOFER et al., 2011).

Em geral o feocromocitoma é unilateral, embora possa acometer as duas glândulas adrenais em 10% dos casos. A invasão local é encontrada em cerca de 56% dos casos de feocromocitoma (BARRERA et al., 2013).

Os feocromocitomas podem estar presentes juntamente com tumores adrenocorticais produtores de cortisol, tumor pituitários produtores de ACTH ou outros tumores endócrinos. Estes podem ser benignos ou malignos, e estão relacionados comumente com a compressão ou invasão ou compressão da veia cava e frenicoabdominal, podendo também atingir a artéria aorta, os vasos renais, adrenais e hepáticos, assim como os rins. A metástase ocorre a nível pulmonar, linfonodos regionais, baço, fígado, coração, ossos, pâncreas e sistema nervoso central (THURÓCZY et al., 1998).

### **1.2.1 Epidemiologia**

O feocromocitoma está mais relacionado a cães idosos, com idade média de onze anos. Aparentemente não há predileção sexual e nem racial. O fato de o animal ser histerectomizado ou orquiectomizado, ou inteiro não apresenta influência, pois todos aparentemente são afetados (REUSCH, 2015).

### **1.2.2 Manifestações clínicas e exame físico**

Os sinais clínicos são decorrentes das ações das catecolaminas secretadas e/ou do espaço ocupado pelo tumor ou pelo comportamento invasivo da neoplasia adrenal. Os feocromocitomas apresentam secreção hormonal episódica e imprevisível (DARR et al., 2014).

Cerca de 50% dos cães com feocromocitoma são aparentemente assintomáticos, sendo nestes casos o diagnóstico casual, quando são investigados para outras doenças ou durante a necropsia. O tamanho do tumor pode estar relacionado com a presença ou não de sinais clínicos, pois grandes massas que comprimem ou invadem as estruturas adjacentes geralmente favorecem as manifestações (WHITTEMORE et al., 2001). Além disso, a liberação de catecolamina pode acontecer alguma vez ao longo do dia ou de forma intervalada entre semanas e meses (REUSCH, 2015). As alterações clínicas quando presentes incluem fraqueza;

letargia; poliúria; polidipsia; colapso; dor; dispneia; vômito; anorexia ou inapetência; convulsão; paraparesia (BARTHEZ et al., 1997).

No exame físico é observado aumento da frequência cardíaca e da contratilidade; hipertensão arterial sistêmica; taquipneia; relaxamento do trato gastrointestinal e vesícula urinária; febre; distensão abdominal; membranas mucosas pálidas (REUSCH, 2015). Foi relatado por Brown et al. em 2007 a ocorrência bloqueio atrioventricular de segundo grau e síncope secundária à hipertensão arterial sistêmica, com presença de bradiarritmia (BROWN et al., 2007).

### **1.2.3 Alterações laboratoriais**

No hemograma pode ter a presença de anemia ou eritrocitose. A anemia quando presente é geralmente não regenerativa relacionando-se principalmente à doença crônica. A eritrocitose quando ocorre pode ser em virtude da diminuição do volume plasmático secundário à vasoconstrição periférica induzida pelas catecolaminas, ou pela liberação de eritropoietina estimulada pelas catecolaminas, ou produção e secreção de peptídeo de eritropoietina semelhante (MANELLI et al., 2012). A leucocitose neutrofílica também pode ocorrer e pode ser resultante da desmarginação de neutrófilos induzida pelas catecolaminas, necrose e inflamação do tumor ou doença não relacionada (MAHER; McNIEL, 1997).

As enzimas hepáticas podem estar aumentadas, mas sem que haja correlação com metástase hepática. A hipercolesterolemia é descrita nos pacientes com feocromocitoma e é decorrente da lipólise induzida pelas catecolaminas com subsequente conversão de ácidos graxos livres a colesterol no fígado, ou pode estar associada a outras doenças, como por exemplo, o hiperadrenocorticismismo (GILSON et al., 1994).

As concentrações de glicose podem estar de normais a aumentadas. Porém, hiperglicemias mais evidentes não devem estar presentes ao menos que o animal tenha diabetes mellitus associado (BARTHEZ et al., 1997).

Na urinálise a proteinúria e hematúria são as anormalidades mais frequentemente observadas, podendo também ocorrer variação da densidade

urinária. Essas alterações são ocasionadas pela secreção de catecolamina e hipertensão que promove uma glomerulopatia secundária (MAHER; McNIEL, 1997).

#### **1.2.4 Diagnóstico por imagem**

A radiografia abdominal é um exame de imagem limitado para o diagnóstico do feocromocitoma (REUSCH, 2015). O tumor é mais frequentemente diagnosticado durante a ultrassonografia devido à ampla abrangência que é realizada. Este exame de imagem também é útil para avaliação dos outros órgãos a cerca da pesquisa de metástases (ROSENSTEIN, 2000).

O feocromocitoma no exame ultrassonográfico pode demonstrar-se como nódulos, com aumento focal de espessura com forma global normal da glândula adrenal, ou como massa, apresentando um aumento difuso da espessura e/ou do comprimento com distorção da forma normal (BESSO et al., 1997). A neoplasia em sua maioria é unilateral e a glândula contralateral não apresenta alteração. No entanto, cerca de 10 % pode ocorrer de forma bilateral. Este exame também é útil para a detecção de metástases, invasão local e trombo tumoral, principalmente na veia cava caudal (KYLES et al., 2003).

A tomografia computadorizada é considerada a melhor técnica para localização de feocromocitoma em humanos. Os pequenos tumores com tamanhos de meio a um centímetro de diâmetro podem ser identificados por este método. Além disso, a presença de metástase e invasão pode ser observada. A tomografia se mostra mais útil para avaliação do tamanho, forma e marginação do tumor, onde os achados para feocromocitoma incluem uma grande massa de forma irregular na parte média do abdome, com múltiplos focos no parênquima de atenuação heterogênea e o tecido altamente vascularizado (ROSENSTEIN, 2000).

O método padrão ouro para cães atualmente é considerada a tomografia computadorizada, além disso, é um pré-requisito para os pacientes que serão submetidos à adrenalectomia (BARRERA et al., 2013).

A ressonância magnética pode ser mais eficaz à tomografia computadorizada na pesquisa de invasão vascular e na determinação da extensão de um trombo

tumoral na veia cava caudal, todavia a sua disponibilidade é muito restrita (ROSENSTEIN, 2000).

A cintilografia nuclear apresenta outra modalidade para detecção do feocromocitoma. O radiofármaco iodo – 123- metaiodobenzilguanadina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) tem a estrutura molecular semelhante à noradrenalina, competindo com sua absorção e armazenamento nos grânulos neurosecretores, localizados no tecido adrenérgico. A cintilografia apresenta elevada sensibilidade (77-88%) e elevada especificidade (88 – 100%) para feocromocitoma. Porém, o  $^{123}\text{I}$ -MIBG também se concentra em outros APUDomas que acumulam e armazenam catecolaminas incluindo neuroblastoma, schwannoma, paraganglioma, carcinoma medular da tiróide, carcinoma broncogênico, corpo dos barorreceptores e tumor carcinóide. A cintilografia nuclear pode ser capaz de prover informações funcionais sobre um tumor que não seria obtida na tomografia computadorizada (ROSENSTEIN, 2000).

### **1.2.5 Diagnóstico**

Nos seres humanos o diagnóstico do feocromocitoma baseia-se principalmente na detecção bioquímica plasmática ou urinária de quantidades excessivas de catecolaminas e dos seus metabólitos (metanefrina e normetanefrina) (LENDERS, 2009).

Nos cães com suspeita de feocromocitoma as mensurações das concentrações de catecolaminas na urina ou no plasma podem auxiliar na confirmação do diagnóstico. A mensuração das catecolaminas urinárias é realizada em amostra única e suas concentrações são avaliadas como razões para a concentração de creatinina nessa mesma amostra (SALESOV et al., 2015).

Quanto à concentração plasmática de catecolaminas, é esperado que estivesse alta nos cães com feocromocitoma funcional secretor, porém os níveis no momento da avaliação podem estar dentro do intervalo de normalidade devido à sua secreção variável. As catecolaminas plasmáticas também podem estar falsamente elevadas devido ao estresse, excitação ou doença concorrente (MAHER; McNIEL, 1997).

No intuito de estabelecer a sensibilidade e a especificidade das concentrações plasmáticas de metanefrina livre e normetanefrina livre para o diagnóstico de

feocromocitoma, foram comparados estes metabólitos em cães com feocromocitoma, tumores adrenocorticais, doenças não adrenais e animais saudáveis por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa. A concentração plasmática da normetanefrina livre apresentou excelente sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de feocromocitoma enquanto a concentração plasmática de metanefrina livre teve moderada sensibilidade e excelente especificidade (GOSTELOW et al., 2013).

A proporção normetanefrina:creatinina urinária se mostrou útil no diagnóstico do feocromocitoma em cães. Para tal resultado foi comparada as proporções urinárias de adrenalina, noradrenalina, dopamina, metanefrina e normetanefrina com a creatinina sendo obtidas através de amostras pontuais de pacientes com diagnóstico histológico de feocromocitoma. A proporção adrenalina e noradrenalina:creatinina apresentaram-se altas também em cães com feocromocitoma quando comparadas com os grupos controles, mas esta proporção é menos pronunciada do que a da normetanefrina: creatinina quando também comparada a estes grupos (KOOK et al., 2010).

O valor de corte geralmente utilizado para a proporção normetanefrina:creatinina urinária é de quatro vezes o normal para o diagnóstico de feocromocitoma. No entanto os valores mais baixos não podem excluir a doença e podem ser necessários testes repetitivos. A coleta da amostra e o processamento da urina estão sujeitos a determinadas condições, como por exemplo, proteção contraluz, refrigeração ou armazenamento congelado. O estresse associado à hospitalização do paciente assim como os procedimentos para obtenção das amostras de urina ocasiona o aumento da excreção de catecolamina e metanefrina. Logo, a coleta da urina para diagnóstico deve ser realizada no próprio domicílio após a adaptação do procedimento de amostragem (KOOK et al., 2007).

Salesov e colaboradores em 2015 compararam amostras urinárias e plasmáticas de catecolaminas e metanefrina em cães com feocromocitoma, hipercortisolismo, doença não adrenal e cães saudáveis. Neste estudo a proporção normetanefrina: creatinina urinária diferenciou o feocromocitoma do hipercortisolismo e de doenças não adrenais sem sobreposição no resultado, enquanto a mensuração plasmática da normetanefrina apresentou sobreposição dentre os grupos. Porém, em estudos anteriores a sobreposição ocorreu também para a análise urinária e isto foi associado devido à utilização de um grupo maior. Sendo assim, a mensuração da

normetanefrina é o teste bioquímico preferido para auxiliar no diagnóstico do feocromocitoma. Como as diferenças entre o teste de urina e o plasmático são pequenas a decisão sobre qual teste utilizar deve ser baseada nas instalações técnicas disponíveis e a disponibilidade de faixas de referências específicas (SALESOV et al., 2015).

A concentração sérica da inibina é mencionada para diferenciação do feocromocitoma de outros tumores adrenocorticais. A inibina é uma glicoproteína sintetizada predominantemente nas células granulosas dos ovários e nas células de Sertoli nos testículos, tendo papéis fisiológicos na supressão da liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela glândula pituitária e na regulação celular nas gônadas. As glândulas adrenais são fontes extragonadais de inibina. A inibina sérica foi mensurada por radioimunoensaio antes e após a estimulação por ACTH antes e após o tratamento de animais com diagnóstico de hiperadrenocorticismos ACTH dependente, tumor adrenocortical (hipercortisolismo ou não secretor de cortisol), feocromocitoma e animais sadios inteiros ou castrados. Como resultado obteve-se que as concentrações séricas de inibina estavam altas nos cães castrados e que tinham hiperadrenocorticismos (tumor adrenal; tumor hipofisário) e tumores adrenocorticais não produtores de cortisol do que em cães com feocromocitoma ou saudáveis, onde nestes se encontrar indetectável. Portanto, a concentração sérica de inibina pode ser útil para a diferenciação de tumores adrenocorticais do feocromocitoma uma vez que se esta for detectada no soro é mais provável que o tumor da glândula adrenal seja cortical. Assim sendo a inibina não detectável no soro de um cão com tumor adrenal é altamente favorável ao feocromocitoma principalmente se houver a associação dos sinais clínicos, podendo este ser utilizado como biomarcador indireto para feocromocitoma em cães castrados (BRÖMEL et al., 2013).

### **1.2.6 Tratamento**

O tratamento de eleição para o feocromocitoma é a adrenalectomia, pois ao cessar a liberação excessiva de catecolaminas haverá o controle dos sinais e manifestações clínicas e também evitará complicações resultantes do crescimento do

tumor (PACAK, 2007). O êxito na adrenalectomia está associado com o tratamento medicamentoso prévio, um anestesista experiente, a habilidade do cirurgião e cuidados intensivos no pós-operatório (LENDERS et al., 2005).

A adrenalectomia via laparoscopia é um método que vem despontando na medicina veterinária e está relacionada em menores períodos de recuperação, com hospitalização mais curta, menos complicações na ferida cirúrgica e menor tempo de cirurgia (PITT et al., 2016). Os critérios utilizados para indicação entre laparoscopia ou laparotomia aberta são principalmente o tamanho da neoplasia e a presença de invasão vascular, onde massas com até 5 cm de diâmetro e sem invasão na veia cava caudal podem ser ressecionadas por laparoscopia. Nos casos onde ocorre a invasão vascular a laparotomia é preconizada (MASSARI et al., 2011).

A fenoxibenzamina é uma droga  $\alpha$ -adrenérgica que é não seletiva, não competitiva,  $\alpha_1$ -antagonista. A dose recomendada é de 0,2 a 1,5 mg/Kg a cada doze horas, por via oral podendo iniciar com a menor dose com aumento gradual até que a pressão normalize. É indicado o início de sua utilização duas semanas antes da cirurgia. Outra droga alternativa à fenoxibenzamina é a prazosina, que é seletiva, competitiva,  $\alpha_1$ -antagonista, utilizando na dose de 0,5 a 2,0 mg/Kg a cada doze ou oito horas. As medicações têm o intuito de evitar complicações, como por exemplo, crise hipertensiva, arritmias cardíacas, edema pulmonar e isquemia cardíaca (HERRERA et al., 2008). O tratamento prévio também previne os quadros de hipotensão e hipovolemia no pós-operatório (PACAK, 2007).

Os agentes  $\beta$ -bloqueadores são indicados nos pacientes com arritmias cardíacas ou nas taquicardias severas. Porém, estes não devem ser utilizados se não houver a estabilização pelo  $\alpha$ -bloqueador porque a hipertensão severa pode ser desenvolvida, pois os  $\beta$ -bloqueadores levam a uma resposta exacerbada dos receptores adrenérgicos à ação das catecolaminas. O Propanolol pode ser administrado por via oral na dose de 0,15 a 0,5 mg/Kg a cada oito horas (MAHER; McNIEL, 1997).

Os episódios hipertensivos no transoperatório podem ser tratados com infusão de fentolamina (0,02 – 0,1 mg/Kg; IV) ou nitroprussiato de sódio (5 a 15  $\mu$ g/Kg/minuto por infusão). Após a ressecção do tumor pode ocorrer hipovolemia secundária à vasoconstrição induzida cronicamente pelas catecolaminas. Porém, esta condição é revertida com incisiva fluidoterapia endovenosa. A pressão venosa central deve ser acompanhada durante a cirurgia para avaliação do volume sanguíneo. As drogas

vasopressoras só devem ser utilizadas se a hipotensão não for revertida com volume previamente. Nas arritmias cardíacas e taquicardia a administração do propanolol (0,02 a 0,1 mg /Kg IV ) ou o esmolol (bolus lento 500 mg/Kg ou 50 a 200 µg/Kg/minuto) podem ser utilizados para reversão (LOCKE-BOHANNON; MAULDIN, 2002).

Para os pacientes com tumores não operáveis ou metástases existem poucas opções de tratamentos disponíveis. O manejo medicamentoso com  $\alpha$  e  $\beta$  antagonistas adrenérgicos podem ajudar a controlar os sinais clínicos relacionados com a liberação de catecolamina, porém não influenciará na secreção de catecolaminas e assim como o crescimento do feocromocitoma (HERRERA et al., 2008).

O tratamento utilizando o radiofármaco iodo-131-metaiodobenzilguanidina ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) em um feocromocitoma maligno não operável foi relatado. Pela metaiodobenzilguanidina ser um derivado alquil-guanidina com estrutura molecular similar à norepinefrina, pode ser captado pelo feocromocitoma. Quando rotulado com partículas  $\beta$  emissoras, como o  $^{131}\text{I}$ -MIBG, pode ser utilizado para fins terapêuticos. Porém, são necessários mais estudos para melhor determinar esta opção de tratamento (BOMMARITO et al., 2011).

### **1.2.7 Prognóstico**

O prognóstico do feocromocitoma vai depender da existência de doenças concomitantes, do volume da massa adrenal, presença de metástases e invasão local do tumor, assim como complicações no perioperatório. Os tumores que são susceptíveis à excisão cirúrgica apresentam prognóstico de reservado a bom. Já os tumores invasivos, principalmente os que envolvem veia cava posterior, têm prognóstico reservado. A presença de sinais neurológicos, distensão abdominal foram frequentemente associados com tumores mais avançados e um pior prognóstico (LOCKE-BOHANNON; MAULDIN, 2002).

Nos animais que são submetidos à adrenalectomia os fatores prognósticos associados com a sobrevida correlacionam com ausência de arritmias no transoperatório, o tratamento prévio com a fenoxibenzamina, idade do animal e tempo de cirurgia (HERRERA et al., 2008).

Os cães que não são submetidos à adrenalectomia e são tratados com a fenoxibenzamina podem ter sobrevida por mais um ano após o diagnóstico. Em sua maioria esses animais morrem devido às complicações causadas pelo excesso de catecolaminas, trombose tumoral, invasão tumoral, ruptura do tumor ou metástase (REUSCH, 2015).

### **1.3 Neoplasia adrenal secretora de hormônios sexuais**

O tumor adrenocortical é capaz de sintetizar e secretar hormônios esteroides diferentes que o cortisol, sendo assim o córtex da adrenal anormal consegue secretar 11-desoxicortisol, desoxicorticosterona, aldosterona, progesterona, estrógenos ou andrógenos em excesso. A denominação proposta para os animais que apresentam alterações clínicas que remetem ao hiperadrenocorticismismo, mas que apresentam elevação de hormônios sexuais e de hormônios intermediários adrenais é de hiperadrenocorticismismo atípico, pois todos os testes de triagens padrões apresentam o cortisol dentro da faixa de referência (BEHREND; KENNIS, 2010).

O desequilíbrio dos hormônios sexuais pode ser ocasionado tanto pela hiperplasia adrenal, tumores adrenais (malignos ou benignos), ou tumor pituitário. O excesso desses hormônios é mais frequentemente causado por tumores adrenais, geralmente benignos (GRECO, 2007).

Os hormônios sexuais que podem estar envolvidos são a androstenediona, estradiol, progesterona, 17- hidroxiprogesterona (17-OHP) e aldosterona (BEHREND; KENNIS, 2010). Alguns cães ou com tumor pituitário ou tumor adrenal podem apresentar aumento das concentrações de esteroides adrenais além do cortisol no teste de função adrenal, mas em alguns casos a concentração de cortisol não aumenta. A explicação para tal acontecimento pode ser que na neoplasia ou na hiperplasia adrenal ocorra uma atividade defeituosa das enzimas esteroidogênicas. Por exemplo, pode ocorrer a deficiência das enzimas 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase ambas necessárias para a produção do cortisol a partir da 17-OHP. Sendo assim, na deficiência dessas enzimas o cortisol teria a sua concentração diminuída e a concentração da 17-OHP aumentaria (MONROE et al., 2012).

Quanto às manifestações clínicas semelhantes ao hiperadrenocorticismo pressupõe-se que os hormônios sexuais possam competir pela mesma proteína de ligação do cortisol, levando ao aumento do cortisol na forma livre que pode se ligar ao receptor de cortisol. Outra teoria é que os próprios hormônios sexuais possam se ligar ao receptor de cortisol (BEHREND; KENNIS, 2010).

### **1.3.1 Epidemiologia**

O desequilíbrio dos hormônios sexuais dependentes da adrenal já foi identificado em muitas raças, mas especialmente no lulu da pomerânia, chow chow, keeshond e samoyedo. Ambos os sexos são acometidos, mas os machos são mais frequentes (GRECO, 2007).

### **1.3.2 Manifestações clínicas e exame físico**

As manifestações clínicas são semelhantes aos do hiperadrenocorticismo e estão relacionados principalmente com poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso, respiração ofegante, letargia e doença dermatológica. As alterações dermatológicas geralmente presentes são alopecia, comedos, hematoma, hiperpigmentação cutânea, calcinose cutânea, piodermite, atrofia dérmica, demodicose secundária e seborreia. As alterações reprodutoras geralmente citadas são adenoma perianal em fêmeas ou machos orquiectomizados, hipertrofia de clitóris em fêmeas, comportamento estral em fêmeas histerectomizadas, atrofia testicular, aumento da próstata em machos orquiectomizados ou comportamento ou sinais clínicos de excesso de testosterona. O exame físico pode revelar abdome distendido, fraqueza, atrofia muscular e hipertensão (BROWNLEE, 2011).

### **1.3.3 Alterações laboratoriais**

O hemograma é caracterizado pela evidência de regeneração, como por exemplo, eritrocitose, glóbulos vermelhos nucleados e leucograma de estresse. A basofilia é ocasionalmente observada (GRECO, 2007).

As alterações bioquímicas regularmente verificadas são aumento moderado a alto da fosfatase alcalina, hipercolesterolemia, aumento da ALT, hiperglicemia e diminuição do nitrogênio uréico sanguíneo (BUN). Aumentos inconclusivos das enzimas hepáticas sem correlação com sintomatologia hepática devem-se descartar os desequilíbrios dos hormônios sexuais (SYME et al., 2001).

O perfil tireoidiano frequentemente é alterado nos pacientes com hiperadrenocorticismo, com redução da tiroxina basal (T<sub>4</sub>) e da triiodotironina (T<sub>3</sub>) causada pela síndrome do eutireoidiano doente e diminuição endógena do hormônio estimulante da tireoide (TSH). O mesmo pode ser observado na presença de excesso de hormônios sexuais (GRECO, 2007).

### **1.3.4 Diagnóstico por imagem**

As alterações relatadas no exame radiográfico consistem com massa mineralizada próxima ao rim e osteopenia do esqueleto axial. O exame radiográfico da região torácica pode ser utilizado para descartar metástase (SYME et al., 2001).

O exame ultrassonográfico evidencia alterações no formato e tamanho da glândula adrenal acometida. O tumor adrenal tende a ser unilateral e a contralateral mantém o tamanho e a forma habitual (YOON, 2017).

### **1.3.5 Diagnóstico**

O diagnóstico deve ser baseado na combinação dos sinais clínicos, alterações laboratoriais de rotina e análises específicas dos testes hormonais. No entanto todos os testes têm limitações importantes, portanto há sempre a possibilidade de resultados falso-negativo e falso-positivo, logo todos os dados devem ser avaliados em conjunto para um consenso diagnóstico (BROWNLEE, 2011).

Os animais com excesso de hormônios sexuais podem apresentar o teste SBDD e o teste de estimulação com ACTH negativos, pois as concentrações séricas de cortisol são normais. Isto pode ocorrer devido ao excesso de precursores do cortisol. O aumento da 17-OHP, androstenediona, testosterona e estrógenos são realizados através da estimulação com ACTH medindo os hormônios sexuais, além do cortisol (GRECO, 2007). O teste de estimulação com ACTH para dosagem dos precursores esteroides, em particular a 17-OHP, é o de escolha para comprovar o excesso de esteroides sexuais. A confirmação do diagnóstico é obtida com uma resposta exacerbada após a estimulação hormonal (PETERSON, 2007).

O indicado é que outras doenças não adrenais sejam descartadas previamente, pois existe uma significativa sobreposição nos resultados das concentrações dos hormônios sexuais, doenças não adrenais e doenças adrenais, assim como ciclos normais em cadelas (FECTEAU et al., 2011).

O estradiol é encontrado frequentemente aumentado quando o painel esteroidal é realizado e isso ocorre possivelmente pela sua produção nas glândulas adrenais por precursores, como por exemplo, a androstenediona, através da ação da enzima aromatase. Por esta condição é utilizado para diagnóstico do hiperadrenocorticismos atípico. Porém, o excesso de estradiol não apresenta manifestação clínica semelhante ao hipercortisolismo. Logo, a sua importância no hiperadrenocorticismos atípico é desconhecida (FRANK, 2010).

O trabalho de Syme et al. em 2001 relata o caso de tumor adrenal com sinais clínicos compatíveis com hiperadrenocorticismos, porém a concentração sérica de cortisol após a estimulação com ACTH foi suprimida. Na averiguação diagnóstica constatou-se após a estimulação com ACTH que o tumor secretava progesterona, 17-OHP, testosterona e desidroepiandrosterona (DHEA) (SYME et al., 2001).

A secreção de hormônios sexuais em cães com disfunção adrenal é descrita por Hill e colaboradores em 2005. Foram separados grupos de cães saudáveis, com hiperadrenocorticismos adrenal independente (incluindo adenocarcinoma e outros tumores), hiperadrenocorticismos ACTH dependente e de tumores adrenais não produtores de cortisol. Foram obtidas as concentrações de cortisol, androstenediona, estradiol, progesterona, testosterona e 17-OHP antes e após a estimulação com ACTH. A diferença absoluta (valor obtido após a administração do ACTH menos a concentração basal) para a progesterona, 17-OHP e testosterona foi significativamente maior nos animais com adenocarcinoma quando comparado com

os outros três grupos. A diferença absoluta para androstenediona foi significativamente maior nos animais adenocarcinoma quando comparados com os tumores adrenais e animais saudáveis. Portanto, os animais com adenocarcinoma têm maior secreção de hormônios sexuais quando comparados com os que com hiperadrenocorticismos ACTH dependente, tumores adrenais não produtores de cortisol e cães saudáveis. Os cães com tumores adrenais não produtores de cortisol também apresentaram aumento da concentração de hormônios sexuais. Dentre os animais com adenocarcinoma houve uma grande variabilidade nas concentrações dos hormônios sexuais após a estimulação com ACTH (HILL et al., 2005).

### **1.3.6 Tratamento**

O tratamento indicado para os tumores adrenais é a ressecção cirúrgica sempre que possível. Apesar de alguns tumores adrenais apresentarem boa resposta ao tratamento medicamentoso seja com o Mitotano ou Trilostano, os tumores não secretores de cortisol tendem a responder mal às duas medicações (BROWNLEE, 2011).

## **1.4 Hiperaldosteronismo**

O hiperaldosteronismo primário, ou síndrome de Conn, corresponde a uma alta concentração de aldosterona circulante secretada por um tumor funcional proveniente da zona glomerular. Esses tumores também são denominados aldosteronomas. Normalmente é causado por um adenoma ou carcinoma unilateral, mas há relato de hiperplasia adrenocortical idiopática bilateral (RIJNBERK et al., 2001; FRANKOT et al., 2012).

### **1.4.1 Epidemiologia**

O hiperaldosteronismo é considerado raro em cães. Geralmente são cães de idade média a idosos. As raças relatadas incluem o pastor alemão, pointer de pelo curto alemão, springer spaniel e husky siberiano, sendo deste último a única fêmea relatada entre os demais (GÓJSKA-ZYGNER et al., 2012; JOHNSON et al., 2006; NAVALÓN et al., 2009; RIJNBERK *et al.*, 2001;).

### **1.4.2 Manifestações clínicas e exame físico**

As manifestações clínicas mais descritas são a poliúria e polidipsia, que são acompanhados de fraqueza muscular, letargia e anorexia (JOHNSON et al. 2006). O mecanismo pelo qual a poliúria e polidipsia ocorrem não é bem definido, mas provavelmente os mineralocorticoides induzem à resistência renal à vasopressina, além dos distúrbios da sua osmorregulação (RIJNBERK et al., 2001).

No exame físico pode ser observada fraqueza, tremores dos membros, hiperestesia muscular, taquicardia, taquipneia e hipertensão. A hipertensão no hiperaldosteronismo primário é ocasionada pela expansão do volume plasmático e do fluido extracelular, e aumento da resistência vascular periférica (GÓJSKA-ZYGNER et al., 2012).

### **1.4.3 Alterações laboratoriais**

No hemograma o aumento da contagem dos glóbulos brancos e de plaquetas pode estar presente (MACHIDA et al., 2007).

Na análise bioquímica é encontrado aumento da ALT, AST, fosfatase alcalina e da ureia (GÓJSKA-ZYGNER et al., 2012). A albumina pode estar baixa (JOHNSON et al., 2006). Foi observada hipoglicemia por Reine e colaboradores no relato de um carcinoma adrenocortical secretando desoxicorticosterona (REINE et al., 1999).

Quanto aos eletrólitos o principal achado é a hipocalcemia. As concentrações de sódio, que podem estar ligeiramente ou marcadamente aumentadas. A hipofosfatemia e alcalose metabólica também podem estar presentes, e esta ocorre devido ao aumento da excreção de hidrogênio ocasionado pela aldosterona (RIJNBERK et al., 2001).

O exame de urina geralmente vai apresentar baixa densidade e aumento da excreção de sódio, além de proteinúria, com aumento da relação proteína: creatinina urinária (GÓJSKA-ZYGNER et al., 2012). A relação cortisol: creatinina urinária pode ser realizada no intuito de descartar a influência dos glicocorticoides (RIJNBERK et al., 2001).

#### **1.4.4 Diagnóstico por imagem**

O exame radiológico da região abdominal pode evidenciar a presença de massa próxima ao rim (JOHNSON et al., 2006).

Na ultrassonografia a citação mais frequente é de massa em adrenal esquerda, podendo apresentar imagem hipoecoica quando comparada com os tecidos adjacentes (NAVALÓN et al., 2009). A glândula adrenal direita é relatada como visível e sem alteração na maioria dos trabalhos, onde apenas na publicação de Reine e colaboradores, esta não foi visualizada ao exame ultrassonográfico (REINE et al., 1999). Os focos de metástase hepática podem estar presentes (JOHNSON et al., 2006). Todavia, os tumores produtores de aldosterona podem ser muito pequenos e não visualizados ao ultrassom. Então, a não visualização de massa adrenal não pode excluir a presença de massa (BEHREND, 2015).

#### **1.4.5 Diagnóstico**

A confirmação do tumor produtor de aldosterona é feita pelo aumento da concentração de aldosterona e supressão da atividade da renina, dada pelo aumento da proporção aldosterona: renina plasmática, além da exclusão de outras causas de hipocalcemia (FRANKOT et al., 2012).

Apesar da maioria dos casos de excesso de mineralocorticoide seja decorrente de tumores adrenais produtores de aldosterona, seu efeito pode ser mimetizado pela alta concentração de desoxicorticosterona. Logo, este precursor deve ser avaliado em casos de suspeita de aldosteronoma, mas com concentrações plasmáticas de aldosterona abaixo ou dentro do intervalo de referência (REINE et al., 1995). Para a constatação do aumento da aldosterona e/ou seus precursores é feito o teste de estimulação com ACTH (MACHIDA et al., 2008).

#### **1.4.6 Tratamento**

O tratamento de escolha para a massa solitária em adrenal é a adrenalectomia, principalmente se não houver evidência de metástase, invasão vascular ou infiltração da massa no rim (SYWAK; PASIEKA, 2002). O acesso cirúrgico é descrito tanto pela linha mediana abdominal com incisão estendida até o paracostal pelo músculo reto do abdome, quanto pela laparotomia com acesso paracostal (NAVALÓN et al., 2009; RIJNBERK et al., 2001).

No pós-cirúrgico é necessária a terapia para manutenção do balanço hídrico-eletrolítico através de fluidoterapia IV e suplementação de potássio (NAVALÓN et al., 2009). Em teoria a secreção autônoma de aldosterona pode suprimir as células da zona glomerular da glândula adrenal contralateral ocorrendo o hipoaldosteronismo no pós-operatório. Sendo assim, se houver o desenvolvimento e sustentação de hipercalemia e hiponetremia por mais de setenta e duas horas é indicada a suplementação de mineralocorticoide. Nos casos de hipocalemia refratária à suplementação deve-se investigar a presença de hipomagnesemia, e caso se confirme é feita a suplementação de magnésio. Os distúrbios eletrolíticos geralmente se cessam no período de vinte e quatro a setenta e duas horas após a adrenalectomia (BEHREND, 2015).

A terapia medicamentosa com suplementação oral de potássio através dos bloqueadores dos receptores de mineralocorticoides, como por exemplo, a espironolactona, e drogas anti-hipertensivas podem ser indicadas previamente à cirurgia. Estas terapias também são indicadas em longo prazo nos casos em que a adrenalectomia não é realizada (BEHREND, 2015).

Em um caso de tumor adrenocortical produtor de aldosterona, corticosterona e cortisol foi relatado o tratamento utilizando o Trilostano devido à presença de metástase em fígado e veia cava caudal. O cão inicialmente demonstrou melhora nos sinais clínicos devido à regulação da secreção hormonal. Porém, tempo depois veio a óbito e tendo no resultado histopatológico a confirmação de carcinoma adrenocortical (MACHIDA et al., 2008).

#### **1.4.7 Prognóstico**

O prognóstico do hiperaldosteronismo primário é semelhante aos outros tumores adrenais. Os adenomas com ressecção completa implicam num excelente prognóstico. Para os carcinomas o prognóstico é reservado. Nos casos de metástase, o aumento da aldosterona, a hipocalemia e os sinais clínicos irão ocorrer, porém o tumor pode ter crescimento lento tendo recorrência mais do que um ano após a cirurgia (FRANKOT et al., 2012).

#### **1.5 Incidentaloma**

Incidentalomas são definidos como presença de nódulo ou massa na glândula adrenal com dimensão maior ou igual a 1 cm de diâmetro em pacientes sem histórico prévio de doença adrenal (COOK et al., 2014; FASSNACHT et al., 2016).

A identificação de incidentalomas adrenais deve levar aos questionamentos a respeito de sua atividade hormonal ou não, se é benigno ou maligno, ou se é uma lesão metastática (REUSCH, 2015).

Na maioria dos casos os incidentalomas adrenais são adenomas adrenocorticais não funcionais, mas também podem estar relacionados com carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, adenoma produtor de hormônio ou metástases (FASSNACHT et al., 2016).

A constatação de que uma massa adrenal é neoplásica, maligna ou benigna, antes da remoção cirúrgica e exame histopatológico é de difícil avaliação. Todavia,

um diâmetro da massa igual ou maior a dois centímetros, são altamente sugestivos de malignidade. A invasão em tecidos adjacentes e identificação de outras massas no ultrassom abdominal ou na radiografia torácica sugestivas de metástases também sugere malignidade (ARENA et al., 2013).

Nos seres humanos as lesões adrenais definidas como benignas ao diagnóstico possuem 1/1000 o risco de se tornarem malignas, embora 5 a 25% das massas aumentem de tamanho durante o acompanhamento. A hiperfunção hormonal pode se desenvolver em 1,7% dos casos, sendo este risco maior nos indivíduos com lesões maiores do que três centímetros (BARZON et al., 2003).

De acordo com a Sociedade Europeia de Endocrinologia para o manejo do incidentaloma é importante basear-se em quatro fatores determinantes: (1) Como avaliar o risco de malignidade?; (2) Como definir e manejar baixos níveis de secreção autônoma de cortisol?; (3) Quem deve ser submetido ao tratamento cirúrgico e como este deve ser realizado?; (4) Qual o acompanhamento mais adequado nos casos em que o incidentaloma adrenal não puder ser removido cirurgicamente? (FASSNACHT et al., 2016).

### **1.5.1 Epidemiologia**

As lesões incidentais das glândulas adrenais são mais frequentes em animais com nove anos ou mais, com média de 11,2 anos, e com peso corporal médio de 21 quilos, porém este dado teve grande sobreposição sobre o grupo controle. Não foi observada predileção sexual e nem racial, porém as raças mais citadas foram labrador retriever, dachshund miniatura e golden retriever, além dos animais sem raça definida (COOK et al., 2014).

Um estudo epidemiológico retrospectivo de 49 cães com tumores adrenais (DE MARCO et al., 2015) identificou uma ocorrência maior em cães de pequeno porte, onde 70% dos animais apresentavam peso inferior a 10 kg. Além disso, as fêmeas representaram 76% da casuística (n = 37/49), com idade média de 11,3 ± 2.5 anos, sendo 89,8% dos animais com raça definida, principalmente o shih-tzu (11/49; 22,5%), lhasa apso (6/49; 12,25%) e dachshund (6/49; 12,25%). Cerca de 57% (n = 28/49) dos animais apresentavam diagnóstico de HAC e os demais foram considerados

incidentalomas inicialmente (42%). Dentre os animais submetidos à adrenalectomia, foi constatado diagnóstico de adenoma em 65% dos casos, carcinoma em 20% e feocromocitoma em 15%.

Em humanos a prevalência de incidentalomas adrenais é de 2 a 4 % podendo esta estimativa aumentar de acordo com a idade (TERZOLO et al., 2011). Em um estudo retrospectivo de Sahni e colaboradores 20 incidentalomas adrenais foram encontrados em 723 tomografias computadorizadas abdominais resultando na incidência de 2,76% (SAHNI et al., 2016). No entanto a prevalência pode aumentar em 7% para quem tem mais de 70 anos (ZEIGER et al., 2011). No exame ultrassonográfico a prevalência é de 0,1 a 0,5% sendo citada maior ocorrência no lado direito (MASUMORI et al., 1998). Os dados epidemiológicos citados nos trabalhos, em sua maioria, são de estudos retrospectivos e podem apresentar o viés de reduzido número de pacientes e de aparelhos com qualidade inferior aos que se tem atualmente (FERREIRA et al., 2005).

Os registros médicos de cães que foram submetidos à tomografia computadorizada abdominal dentre o período de um ano foram revisados e o incidentaloma adrenal foi constatado em 25 dos 270 cães (9,3%) (BAUM et al., 2016). Já em um estudo retrospectivo de série de casos a prevalência de lesão adrenal detectada pelo exame de ultrassonografia abdominal foi de 4% representando 151 casos dentre 3.748 (COOK et al., 2014).

### **1.5.2 Manifestações clínicas e exame físico**

Na presença do tumor adrenal não funcional os animais permanecem assintomáticos, normotensos e apresentam resultados de achados clinicopatológicos dentro do intervalo de referência (MELIAN, 2015). As manifestações mais frequentes quando presentes são letargia, fraqueza e hipertensão, sendo as alterações relacionadas com o crescimento do tumor podendo ser utilizada como mecanismo adicional para avaliação da capacidade potencial do crescimento tumoral (ARENAS et al., 2013).

A secreção autônoma de cortisol não relacionada à síndrome de Cushing endógena pode ocorrer em até 9% dos pacientes humanos. Nesses casos há uma

atividade anormal do cortisol e ausência de fenótipo relacionado ao hipercortisolismo (ARNALDI et al., 2003; FINDLING; RAFF, 2006). Anteriormente essa condição era denominada de síndrome de Cushing subclínica e era associada aos incidentalomas adrenais, justificando as alterações laboratoriais desses pacientes que seriam condizentes com o hipercortisolismo, mas que não apresentavam manifestações clínicas referentes a ele (DEKKERS et al. 2013). Em 2016 através dos *guideline* para o manejo dos incidentalomas adrenais desenvolvido pela Sociedade Europeia de Endocrinologia juntamente com a Rede Europeia para Estudos de Tumores Adrenais foi recomendado a adoção do termo de secreção autônoma de cortisol (FASSNACHT et al., 2016).

O estudo de Caetano e colaboradores em 2007 evidenciou que os incidentalomas e a secreção autônoma de cortisol em humanos podem estar correlacionados aos componentes da síndrome metabólica, principalmente o diabetes tipo 2. Estes pacientes ao serem comparados ao grupo controle em relação à idade e índice de massa corporal ainda apresentaram maiores níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, além de maiores glicemias quando submetidos ao teste de sobrecarga oral de glicose, assim como menor sensibilidade insulínica (CAETANO et al., 2007).

### **1.5.3 Alterações laboratoriais**

Os pacientes com neoplasias não funcionais devem apresentar função pituitário-adrenal normal quando avaliados para hiperadrenocorticismos, hiperaldosteronismo e hipersecreção de hormônio sexual (MELIAN, 2015). Logo, a presença de atividade hormonal deve ser descartada através de uma detalhada revisão do histórico, exame físico e achados laboratoriais e mensuração da pressão arterial. Se alguma alteração endócrina for suspeitada as avaliações se fazem necessárias através da realização do teste SBDD; proporção cortisol:creatinina urinária; mensuração do ACTH endógeno para investigar lesões adrenais produtoras de cortisol; metanefrinas urinárias ou plasmáticas para feocromocitoma; renina plasmática e aldosterona para hiperaldosteronismo primário, onde a sequência dos testes dependerá dos achados clínicos e probabilidade. Nos cães o

hiperadrenocorticismo, por exemplo, é descartado antes do que o feocromocitoma (REUSCH, 2015).

#### **1.5.4 Diagnóstico por imagem**

No exame ultrassonográfico os tumores malignos relatados tiveram dimensão máxima variando entre 20 a 46 mm enquanto nas lesões benignas a dimensão foi menor do que 20 mm. Sendo assim, a malignidade deve ser suspeitada lesões adrenais incidentais maiores de 20 mm de diâmetro (COOK et al., 2014). A massa benigna é pequena, hormonalmente inativa e não se infiltra nas estruturas adjacentes. Porém, é difícil determinar se a massa adrenal é neoplásica e maligna ou benigna antes da remoção cirúrgica e exame histopatológico (BEHREND, 2015).

O exame radiológico pode ser utilizado na investigação de metástase, porém não é frequente a ocorrência (ARENAS et al., 2013).

Menos comumente os tumores não funcionais são descobertos durante a tomografia computadorizada ou ressonância magnética (BEHREND, 2015). Na medicina humana quando o tumor adrenal visualizado na tomográfica computadorizada sem contraste apresentar unidades Hounsfields (HU) menor do que dez e for menor do que quatro centímetros é considerado benigno e não há necessidade de mais nenhum estudo de imagem. Nos casos em que o tumor adrenal é indeterminado no exame de tomografia computadorizada sem contraste e os resultados hormonais não indicam excesso significativo três opções podem ser consideradas: (1) Utilizar outro método de avaliação de exame de imagem; (2) Realizar nova tomografia computadorizada sem contraste ou ressonância magnética dentro de seis a doze meses; (3) Intervenção cirúrgica (FASSNACHT et al., 2016).

### **1.5.5 Diagnóstico e tratamento**

O diagnóstico é feito através do exame ultrassonográfico juntamente com a ausência de sinais clínicos ou achados no exame físico e nos exames de sangue e de urina para exclusão de um tumor funcional (BEHREND, 2015).

A biopsia adrenal não é considerada um procedimento de auxílio ao diagnóstico ao menos que seja parte de um estadiamento de um tumor maligno diagnosticado previamente. O feocromocitoma deve ser excluído antes do procedimento (ARON et al., 2012).

Nos pacientes que apresentam neoplasia adrenal pequena e que provavelmente seja não funcional é adotada uma abordagem conservadora e o desenvolvimento do tumor será avaliado através da repetição do exame ultrassonográfico em quatro a seis semanas e caso não apresente alteração na aparência o paciente é avaliado por mais três meses. Caso o tamanho do tumor da adrenal permaneça o mesmo o tempo entre as avaliações ultrassonográficas pode ser aumentada para cada quatro a seis meses. Se for averiguado aumento da neoplasia adrenal a adrenalectomia é recomendada (REUSCH, 2015).

Nos cães em que a massa não funcional é grande a adrenalectomia deve ser considerada, pois a probabilidade de a massa ser maligna aumenta com o tamanho e massas maiores do que quatro centímetros são quase sempre malignas (BESSO et al., 1997).

Em humanos submetidos à adrenalectomia com evidência de possível secreção autônoma de cortisol o tratamento perioperatório com glicocorticoide é recomendado pelas diretrizes (FASSNACHT et al., 2016).

### **1.5.6 Prognóstico**

O tempo médio de sobrevivência para cães com tumores adrenais não secretores de cortisol foi de  $29,8 \pm 8,9$  meses. Os animais com metástase e com grandes tumores adrenais apresentam pior prognóstico e estão associados com menor tempo de sobrevivência (ARENAS et al., 2013).

## 1.6 Análise histopatológica dos tumores adrenais

Os adenomas adrenocorticais encontram-se constantemente envolvidos por tecido conjuntivo fibroso de forma parcial ou completa. Os adenomas maiores tendem a serem parcialmente ou completamente encapsulados, já os menores podem ter difícil diferenciação das áreas de hiperplasia. As células tumorais estão arranjadas em trabéculas ou ninhos, com citoplasma abundante e na maioria das vezes vacuolado. As áreas de hematopoiese extramedular, calcificação e acúmulo de células adiposas podem estar presentes (CAPEN, 2007). Os adenomas maiores podem apresentar áreas de necrose e hemorragia (ROSOL; MEUTEN, 2017).

Na avaliação histopatológica os carcinomas frequentemente apresentam padrão de crescimento trabecular, fibrose periférica, invasão capsular, necrose e/ou hemorragia. Cerca de 20% desses tumores invadem a veia frênico-abdominal estendendo-se para veia renal e/ou veia cava caudal (ANDERSON et al., 2001; LABELLE et al., 2004). Estes tumores possuem elevado número de células pleomórficas quando comparados aos adenomas, além do marcado aumento da taxa mitótica. As células tumorais regularmente são grandes e poliédricas com núcleo vesicular, nucléolos proeminentes e citoplasma eosinofílico ou vacuolado (ROSOL; MEUTEN, 2017).

Os feocromocitomas podem apresentar células cuboides ou poliédricas, sendo semelhante às células da medula adrenal normal, ou grandes células pleomórficas com núcleos hipercromáticos. O citoplasma é levemente eosinofílico e granular. As células tumorais são subdivididas em lóbulos por tecido conjuntivo e capilares. Nos casos de neoplasia maligna pode haver invasão através da capsula adrenal estendendo-se às estruturas adjacentes ou metastizam-se para alvos distantes, como por exemplo, fígado e pulmões. Os tumores malignos maiores frequentemente apresentam áreas de necrose de coagulação e hemorragia. Nos estágios mais avançados as células neoplásicas podem ser maiores apresentando alto grau de pleomorfismo e com maior índice mitótico do que os feocromocitomas benignos (ROSOL; MEUTEN, 2017).

Em humanos a utilização do critério de Weiss é o método padrão para determinar a malignidade nos pacientes com tumores adrenais. Este consiste na verificação da presença de nove critérios histológicos sendo associados a escores para o diagnóstico de carcinoma adrenal: (1) grau nuclear; (2) índice mitótico elevado (>5 mitoses em campo de 50 X de aumento); (3) figuras atípicas; (4) citoplasma

eosinofílico das células tumorais (> 75% das células tumorais); (5) arquitetura difusa (> 33% do tumor); (6) necrose; (7) invasão venosa; (8) invasão sinusoidal; (9) invasão capsular (Tabela 1) (WEISS, 1984).

**Tabela 1– Critério de Weiss para o diagnóstico de carcinoma adrenocortical**

<b>Critério histopatológico</b>	<b>Pontuação</b>
(1) Grau nuclear	1
(2) Índice mitótico elevado (> 5 mitoses em campo de 50 X de aumento)	1
(3) Figuras de mitoses atípicas	1
(4) Citoplasma eosinofílico das células tumorais (> 75% das células tumorais)	1
(5) Arquitetura difusa (> 33% do tumor)	1
(6) Necrose	1
(7) Invasão venosa	1
(8) Invasão sinusoidal	1
(9) Invasão capsular	1
<b>Total</b>	<b>9</b>

Fonte: Weiss, 1984.

A presença de cada critério histológico na análise microscópica compreende o escore de um ponto. Os tumores com escores de 0 a 2 não metastizam e são classificados como adenoma adrenocortical, de 3 a 6 é suspeito de malignidade e maior do que 6 é definido como carcinoma adrenocortical (AUBERT et al., 2002).

Para uma melhor compreensão dos feocromocitomas foi proposta uma escala de pontuação combinando os critérios histológicos, de imunoistoquímica e características bioquímicas. Os tumores foram avaliados e pontuados quanto aos seus padrões histológicos, celularidade, presença de necrose de coagulação, invasão capsula/vascular, imunorreatividade ao Ki-67 e tipos de catecolaminas produzidas. O escore total é indicativo de neoplasia bem diferenciada, moderada ou pouco diferenciada (Tabela 2) (KIMURA et al., 2005).

**Tabela 2 – Escala de pontuação e tipos histológicos de feocromocitoma**

	Ponto	Bem diferenciado	Moderado	Pouco diferenciado
<b>Padrão</b>				
Ninho de células tumorais cercado por rede vascular	0	X	X	
Ninho grande e irregular	1		X	X
Aglomerado de células tumorais circundando vaso sanguíneo	1		X	X
<b>Celularidade</b>				
Baixa (menos de 150/62,5 mm <sup>2</sup> )	0	X		
Moderada (150 - 250/62,5 mm <sup>2</sup> )	1		X	
Alta (> 250/62,5 mm <sup>2</sup> )	2			X
<b>Necrose de coagulação</b>				
Presente	2			X
Ausente	0	X	X	
<b>Invasão vascular/capsular</b>				
Presente	1	X	X	X
Ausente	0	X	X	X
<b>Imunorreatividade Ki-67</b>				
Mais de 30% ou 50 células no campo médio	2			X
Mais de 1% ou 20 células no campo médio	1		X	
Poucas células	0	X		
<b>Tipos de catecolaminas</b>				
Norepinefrina	1	X	X	X
Adrenalina	0	X	X	
Não funcional	0	X	X	X
<b>Total (pontuação máxima)</b>		<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Classificação histológica: Bem diferenciado: 1; Moderada diferenciação: 3 – 6; Pouco diferenciado:7-10</b>				

Fonte: Kimura et al., 2005.

### **1.7 Marcador imunoistoquímico Ki-67**

O carcinoma adrenocortical é uma neoplasia com uma ampla heterogeneidade histológica, portanto é sugerida a utilização dos marcadores imunoistoquímicos, como por exemplo, o Ki-67 para uma diferenciação mais precisa desses tumores, sendo este um dos mais eficazes. O Ki-67 é um antígeno expressor de células em proliferação, sendo um indicador do estágio de proliferação celular, estando elevado nos carcinomas adrenocorticais (YAMAZAKI et al., 2016).

Em pacientes humanos a diferenciação entre carcinoma e adenoma através da utilização do Ki-67 tem o seu valor de corte relatado em torno de 2,5 a 5%, todavia um índice maior do que 5% fornece uma alta sensibilidade (87,5%) e especificidade (97,5%) (SCHMITT et al., 2006). Este ponto de corte é adotado porque incomumente mais do que 5% das células dos adenomas são coradas positivamente pelo Ki-67 (ELSE et al., 2014). Em cães o índice de proliferação do Ki-67 para diferenciação entre carcinoma e adenoma adrenal tem como ponto de corte o valor de 2,4 % (LABELLE et al., 2004).

## 2. JUSTIFICATIVA

A realização deste estudo tem como importância elucidar a necessidade de investigação diagnóstica frente às lesões adrenais, visto que essas são comumente negligenciadas. Frequentemente, tumores adrenais identificados ao acaso em cães assintomáticos (incidentalomas) não são tratados cirurgicamente; apenas acompanhados por exames de imagem esporadicamente, independente do seu tamanho. No entanto, o fato de um tumor adrenal não causar manifestações clínicas em um animal não indica que seja um tumor benigno; pelo contrário, na prática clínica, incidentalomas removidos cirurgicamente tem apresentado diagnóstico histológico de carcinomas e feocromocitomas. Dessa forma, é importante alertar os médicos veterinários a real incidência desses tumores para que os mesmos sejam tratados com mais seriedade, pois quanto maior o tumor maior a chance dele ser maligno, de desenvolver trombo metastático e de dificultar sua remoção cirúrgica.

### 3. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

- Estudar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, hormonais e ultrassonográficos de cães com incidentalomas adrenais;
- Avaliar a frequência de adenomas, adenocarcinomas e feocromocitomas dentre os incidentalomas adrenais removidos cirurgicamente.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Prontuário

O trabalho constituiu-se em um estudo clínico observacional retrospectivo de uma série de casos obtidos a partir de prontuários clínicos dos animais com diagnóstico de incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia, atendidos no serviço de endocrinologia da clínica NAYA Especialidades<sup>1</sup> entre o período de 2015 a 2018. A revisão dos prontuários de cães com tumores adrenais resultou em vinte casos classificados como incidentaloma adrenal. A análise de prontuários decorreu-se a partir de registro manual realizado por um profissional<sup>2</sup> da clínica Naya Especialidades.

O tumor adrenal foi considerado um *incidentaloma*, quando o mesmo foi encontrado casualmente durante um exame de ultrassom abdominal de rotina ou solicitado por outro motivo. O nódulo ou massa adrenal identificados ao ultrassom foram classificados como tumores se apresentasse ao menos 1,0 (um) centímetro de diâmetro, com formato irregular ou bem delimitado, e ecogenicidade diferente do tecido normal (COOK et al., 2014). Como critério de inclusão o animal deveria apresentar-se assintomático no momento do diagnóstico e apresentar teste de supressão com baixa dose de dexametasona negativo.

As informações coletadas dos prontuários foram aquelas relacionadas à anamnese, principalmente às manifestações clínicas associadas ao hipercortisolismo endógeno, como poliúria, polidipsia, polifagia, abdômen distendido.

---

<sup>1</sup> Naya Especialidades, Rua Conde de Porto Alegre, n. 1761, Campo Belo, São Paulo.

<sup>2</sup> Viviani de Marco Bernardes

## 4.2 Bioquímicas e exames complementares

Os exames laboratoriais, como glicemia, ALT, fosfatase alcalina, triglicérides, colesterol e glicose foram analisados em busca de alterações que pudessem sugerir distúrbios metabólicos. A funcionalidade do tumor foi determinada a partir dos testes hormonais empregados, tais como teste de supressão com dexametasona ou teste de estimulação com ACTH, além dos exames de ecodopplercardiografia, eletrocardiografia e/ou pressão arterial.

## 4.3 Exame de imagem

Foram coletadas informações dos laudos ultrassonográficos quando disponíveis, atentando-se às dimensões do nódulo ou alteração difusa na glândula e presença de trombo vascular. Quanto aos nódulos, considerou-se o valor do maior diâmetro e diante de uma formação difusa em adrenal considerou-se as medidas do eixo craniocaudal (comprimento) e a maior medida do eixo dorsoventral (altura).

As mensurações foram realizadas por um único observador experiente<sup>3</sup> utilizando o aparelho Ge Logic e com transdutor linear12L-RS de 7 a 12 MHZ (GE Healthcare Japan Corporation).

Os cães foram colocados em decúbito dorsal para avaliação das glândulas no plano longitudinal por acesso ventral mensurando o eixo craniocaudal (comprimento) e o eixo dorsoventral (altura). Estes foram mensurados a partir de imagens estáticas na visão longitudinal.

Como critério de inclusão também foram excluídos neoplasias prévias através da realização do raio-X da região torácica. A tomografia computadorizada foi realizada em todos os animais para estadiamento e obtenção de margem cirúrgica.

---

<sup>3</sup> Médico Veterinário Nilson Kage, Naya Especialidades, São Paulo.

#### 4.4 Microscopia e histopatologia

Também foram descritas as características microscópicas e a classificação histopatológica dos tumores em adenomas, adenocarcinomas e feocromocitomas, pontuando os indicadores de malignidade, tais como a presença de anisocitose, anisocariose, alta taxa mitótica e de invasão vascular e/ou capsular (FRIEDRICHS; YOUNG, 2013; LAM, 2017) Este exame também foi encaminhado sempre para o mesmo local<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Provet Medicina Veterinária Diagnóstica, Av Aratãs, 1009, Moema, São Paulo

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Dados epidemiológicos

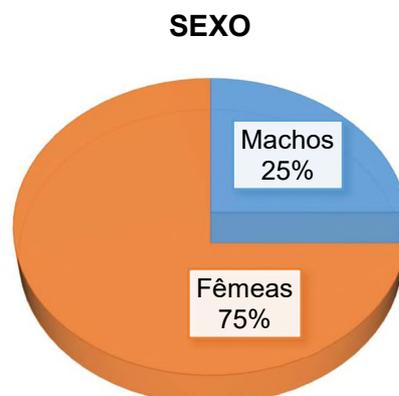
Durante o período de três anos e seis meses, foi possível compilar os dados clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológico de vinte animais com incidentalomas adrenais submetidos à adrenalectomia em uma clínica especializada em Endocrinologia na cidade de São Paulo. Outros trinta animais foram diagnosticados com incidentaloma adrenal nesse período, porém os prontuários não estavam completos e, por este motivo, não puderam ser inclusos.

Os vinte cães com incidentaloma adrenal incluídos neste estudo tinham entre 8 a 13 anos com idade média  $11 \pm 1,68$  anos e mediana de 11,5 anos (Tabela 3). Quanto ao sexo, quinze eram fêmeas (75%) e cinco machos (25%) (Gráfico 1). As fêmeas e machos já haviam sido submetidos previamente à histerectomia e orquiectomia respectivamente. O peso médio dos animais foi de  $12,45 \pm 9,95$  kg apresentando valores de mediana, mínimo e máximo de 6,5, 4,3 e 30 kg, respectivamente. Doze (60%) cães tinham peso inferior ou igual a 10 kg. Dezenove animais (95%) apresentavam raça definida, sendo as raças mais acometidas o lhasa apso (35%) e o maltês (15%) (Gráfico 2). Os tumores adrenais foram identificados ao acaso durante exames de “check up” em associação a perfis geriátricos laboratoriais ou como avaliação pré-anestésica para realização de outros procedimentos cirúrgicos como tratamento de doença periodontal, esplenectomia ou neoplasias cutâneas.

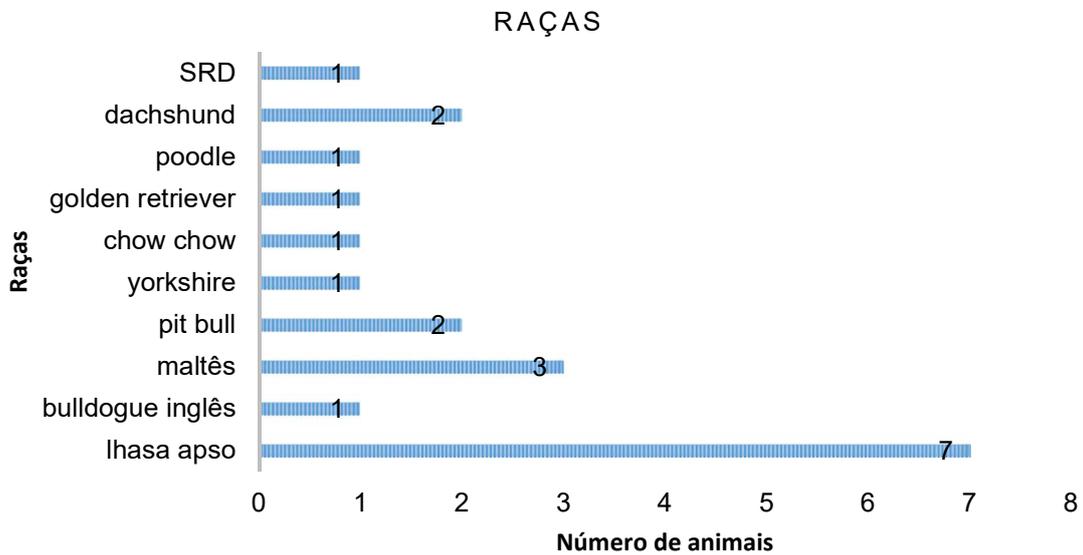
**Tabela 3 – Dados epidemiológicos dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**

Animal	Sexo	Idade (anos)	Raça	Peso (Kg)
1 Catharina	Fêmea	10	lhasa apso	5,5
2 George	Macho	9	buldogue inglês	28
3 Gigio	Macho	9	maltês	4,5
4 Iron	Macho	13	pit bull	29,6
5 Joey	Macho	12	yorkshire	6,5
6 Kyra	Fêmea	9	chow chow	25,3
7 Luma	Fêmea	12	lhasa apso	10,4
8 Luna	Fêmea	12	golden retriever	29,9
9 Max	Macho	13	pit bull	30
10 Filó	Fêmea	9	maltês	5
11 Meg	Fêmea	10	maltês	5,1
12 Mel	Fêmea	13	lhasa apso	5,6
13 Mel	Fêmea	10	poodle	4,3
14 Mel	Fêmea	8	lhasa apso	10
15 Nina	Fêmea	10	dachshund	5
16 Nina	Fêmea	11	dachshund	10,6
17 Sofia	Fêmea	13	lhasa apso	6,2
18 Susi – Paulo Souza/ Eliana	Fêmea	13	SRD	15,5
19 Susi – Simone Rosa	Fêmea	12	lhasa apso	6,5
20 Suzi – José Conrado	Fêmea	12	lhasa apso	5,65
<b>Média</b>		11		12,45
<b>Desvio padrão</b>		1,68		9,95
<b>Mediana</b>		11,5		6,5
<b>Valor mínimo</b>		8		4,3
<b>Valor máximo</b>		13		30

**Gráfico 1- Distribuição sexual dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**



**Gráfico 2- Distribuição racial dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**



## 5.2 Alterações laboratoriais e hormonais

Alterações laboratoriais estavam presentes em 55% (n = 11/20) dos animais (Tabela 4). A hiperfosfataseemia alcalina foi a principal alteração observada estando presente em 45 % (n = 9/20) dos animais. 20% (n = 4/20) apresentaram aumento da ALT (20%) e 15 % (n = 3/20) hipertrigliceridemia. Dezenove animais (95%) apresentaram densidade urinária dentro do parâmetro de normalidade. Nenhum animal que foi submetido ao teste de supressão com dexametasona apresentou resultado positivo.

**Tabela 4 - Alterações bioquímicas e teste de supressão com dose baixa de dexametasona dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**

Animal		Coolesterol (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	Fosfatase alcalina (UI/L)	ALT (UI/L)	Glicose (mg/dL)	Cortisol pós- dexta (µg/dL)
1	Catharina	286	87	208	34	97	0,65
2	George	200	62,19	630,7	46,77	114,1	0,15
3	Gigio	247	180,7	547	240	85	0,74
4	Iron	219,7	148,8	96,6	38,5	62,4	0,23
5	Joey	203	48	90	75	95	0,32
6	Kyra	210	122	252	33	100	0,30
7	Luma	224	176	254	295	80	0,24
8	Luna	280	91,5	189	82	94,2	0,15
9	Max	238,8	141,6	38	39,3	90	0,48
10	Filó	212	75	151	134	100	0,60
11	Meg	186	77,3	265	34	75	0,70
12	Mel	233	57,2	862	137	88	0,47
13	Mel	170	88	140	55	70	
14	Mel	134	60	63	20	71	0,72
15	Nina	181	89	69	43	78	0,35
16	Nina	167	106	50	30		0,87
17	Sofia	260	42	71	87	80	0,50
18	Susi	197	66	116	83	99	0,44
19	Susi	165	220	132	45	83	0,53
20	Suzi	182	110	391	46	75	0,50
<b>Valor de referência</b>		<b>116 a 300</b>	<b>15 a 150</b>	<b>95 a 160</b>	<b>7 a 92</b>	<b>60 a 120</b>	<b>&lt;1,0</b>

### 5.3 Alterações ultrassonográficas

A presença de formação nodular isolada em um dos polos da glândula foi observada em seis animais e formação difusa acometendo toda a glândula adrenal em quatorze animais. Dentre os animais com nódulos isolados na adrenal, 4 (66,66%) eram tumores benignos e 2 (33,33%) malignos; e dentre os animais com formação generalizada 11 (78,57%) tiveram diagnóstico de tumor maligno.

A maioria dos incidentalomas foi de ocorrência unilateral (80%), acometendo a adrenal esquerda em onze (55%) cães e a direita em nove (45%). Os valores médios, mínimo e máximo do eixo craniocaudal (comprimento) e do maior eixo dorsoventral (altura) das glândulas adrenais neoplásicas avaliadas ultrassonograficamente, foram respectivamente:  $3,20 \pm 0,81$  cm, 2,29 e 5,6 cm de comprimento e  $2,14 \pm 1,33$  cm, 1,03 e 7,3 cm de altura. Dentre os animais com diagnóstico de neoplasia benigna

pelo exame histopatológico, os valores médios, mínimo e máximo do comprimento e altura da glândula foram:  $2,92 \pm 0,56$  cm, 2,29 e 3,6 cm (comprimento) e  $1,58 \pm 0,55$  cm, 1,03 e 2,6 cm (largura), respectivamente. Os mesmos resultados para as neoplasias malignas foram:  $3,36 \pm 0,90$  cm, 2,57 e 5,6 cm (comprimento) e  $2,44 \pm 1,54$  cm, 1,07 e 7,3 cm (altura) (Tabela 5; Tabela 6).

Quanto aos nódulos adrenais os valores médios, mínimo e máximo do diâmetro das neoplasias benignas foram  $1,65 \pm 0,72$  cm, 1,03 e 2,6 cm, respectivamente. Enquanto as neoplasias malignas obtiveram valores médios, mínimo e máximo respectivamente de  $2,65 \pm 0,91$  cm, 2,01 e 3,3 cm (Tabela 7).

**Tabela 5 – Valores médios, mínimos e máximos do eixo craniocaudal (comprimento) dos incidentalomas adrenais benignos e malignos, identificados em 20 cães (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**

Tumores benignos			Tumores malignos		
Valor médio (cm)	Valor mínimo (cm)	Valor máximo (cm)	Valor médio (cm)	Valor mínimo (cm)	Valor máximo (cm)
$2,92 \pm 0,56$	2,29	3,6	$3,36 \pm 0,90$	2,57	5,6

**Tabela 6 – Valores médios, mínimos e máximos do eixo dorsoventral (altura) dos incidentalomas adrenais benignos e malignos, identificados em 20 cães (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**

Tumores benignos			Tumores malignos		
Valor médio (cm)	Valor mínimo (cm)	Valor máximo (cm)	Valor médio (cm)	Valor mínimo (cm)	Valor máximo (cm)
$1,58 \pm 0,55$	1,03	2,6	$2,44 \pm 1,54$	1,07	7,3

**Tabela 7 – Valores médios, mínimos e máximos dos nódulos dos incidentalomas adrenais benignos e malignos, identificados em seis cães (Naya Especialidades, São Paulo, 2015 – 2018)**

Tumores benignos			Tumores malignos		
Valor médio (cm)	Valor mínimo (cm)	Valor máximo (cm)	Valor médio (cm)	Valor mínimo (cm)	Valor máximo (cm)
$1,65 \pm 0,72$	1,03	2,6	$2,65 \pm 0,91$	2,01	3,3

**Figura 1 – Imagem ultrassonográfica representada por uma ecotextura ecogênica e grosseira em polo caudal de um incidentaloma em adrenal esquerda com diagnóstico histológico de adenoma adrenocortical em um animal da espécie canina, fêmea, 11 anos de idade da raça Dachshund (animal 16)**



Fonte: KAGE N., 2017 (Naya Especialidades)

**Figura 2 – Imagem ultrassonográfica representada por um nódulo em polo cranial medindo 2,01, de ecotextura ecogênica e ligeiramente heterogêneo. de um incidentaloma com diagnóstico histológico de carcinoma adrenocortical em um animal da espécie canina, fêmea, 13 anos de idade da raça Lhasa apso (animal 17)**



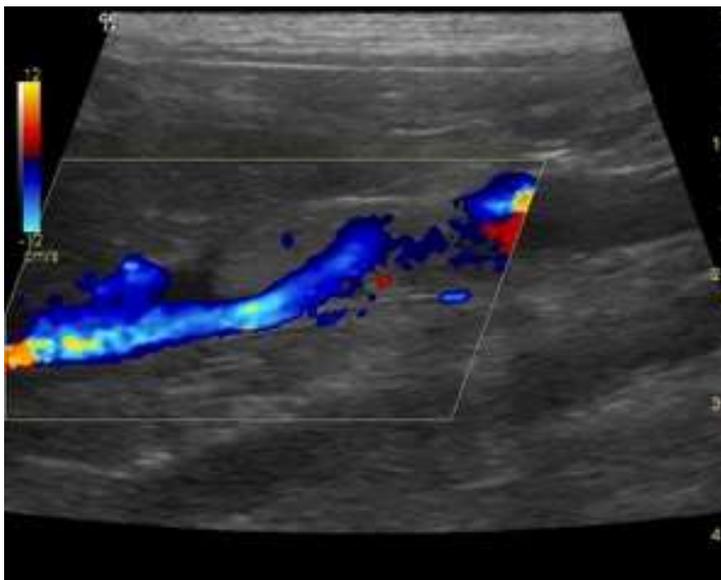
Fonte: KAGE N., 2018 (Naya Especialidades)

**Figura 3 – Imagem ultrassonográfica representada por ecotextura heterogênea difusa de um incidentaloma com diagnóstico histológico de feocromocitoma em um animal da espécie canina, macho, 9 anos de idade da raça Maltês (animal 3)**



Fonte: KAGE N., 2015 (Naya Especialidades)

**Figura 4 – Imagem ultrassonográfica do Doppler de um trombo neoplásico em veia cava caudal de em um animal da espécie canina, macho, 9 anos de idade da raça maltês com diagnóstico de feocromocitoma (animal 3)**



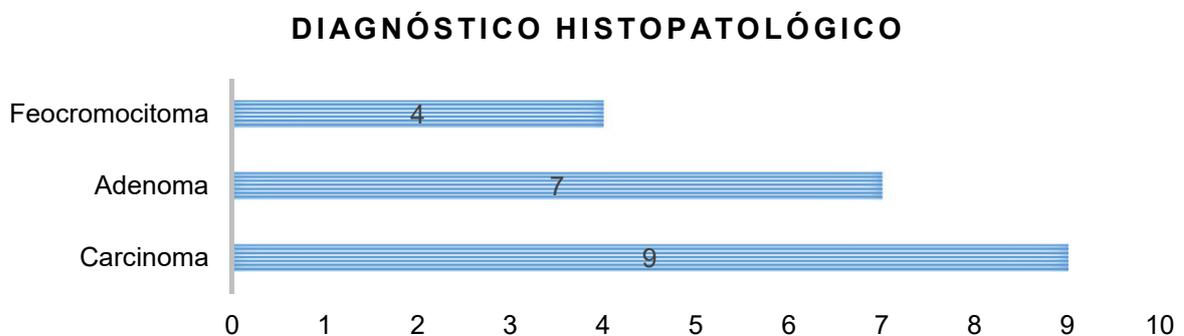
Fonte: KAGE N., 2015 (Naya Especialidades)

#### 5.4 Características microscópicas e diagnóstico histopatológico

O exame ultrassonográfico verificou a presença de trombo neoplásico em três pacientes, entretanto ao exame histopatológico evidenciou a presença de invasão vascular em cinco pacientes.

Quanto ao diagnóstico histológico, 45% dos casos eram adenocarcinomas (n= 9/20), 35% adenomas (n = 7/20) e 20% feocromocitomas (n = 4/20) (Gráfico 3), portanto a representatividade de neoplasia maligna encontrada foi de 65%. Todos os animais diagnosticados com feocromocitoma foram classificados como neoplasia maligna.

**Gráfico 3 – Classificação histopatológica das glândulas adrenais dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**



**Tabela 8 – Marcadores histológicos de malignidade dos 20 incidentalomas adrenais de cães submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015 – 2018)**

Animal	Pleom.	IM	Aniso	IV	IC	Ki-67.	Diag.
1. Catharina	X (discreto)		X (discreta)			NR	Adenoma
2. George	X (acentuado)	X (intenso)	X (acentuada)	X		NR	Feocromocitoma maligno
3. Gigio						NR	Feocromocitoma maligno
4. Iron		X (intenso)	X (moderada)	X	X		Carcinoma
5. Joey	X (moderado)		X (moderada)	X		NR	Feocromocitoma maligno
6. Kyra						NR	Adenoma
7. Luma						NR	Carcinoma
8. Luna		X (discreto)	X (acentuada)	X	X	5%	Carcinoma
9. Max	X (moderado)		X (moderada)		X	NR	Carcinoma
10. Filó	X (moderado)	X (intenso)				NR	Carcinoma
11. Meg						NR	Adenoma
12. Mel (R)						NR	Adenoma
13. Mel (A)	X (acentuado)	X (raras)		X	X	NR	Feocromocitoma maligno
14. Mel (M)	X (discreto)		X (discreta)			NR	Adenoma
15. Nina (J)		X (raras)				NR	Adenoma
16. Nina (R)	X (discreto)	X (raras)				2,6%	Adenoma
17. Sofia	X (discreto)	X (raras)				8%	Carcinoma
18. Susi (P)	X (discreto a moderado)	X	X (discreta)		X	NR	Carcinoma
19. Susi (S)	X (discreto)	X (raras)	X (discreta)			5%	Carcinoma
20. Suzi (C)	X (moderada)	X (raras)			X	5%	Carcinoma

Legenda: Pleom. = pleomorfismo; IM = índice mitótico; Aniso. = anisocariose; IV = invasão vascular; IC = invasão capsular; Diag. = diagnóstico; NR = não realizado

## 6. DISCUSSÃO

No presente estudo, cães com incidentalomas adrenais, eram na sua maioria fêmeas, com idade superior a 10 anos em 80% dos casos, sendo a maioria de pequeno porte e com raça definida, assintomáticos e com discretas alterações laboratoriais, sendo a forma histológica mais prevalente o carcinoma adrenocortical, seguido de adenoma e feocromocitoma maligno.

Embora os estudos na veterinária não apontem predileção sexual para os animais com tumores adrenais, no presente trabalho a maior ocorrência foi em fêmeas (ARENAS et al., 2013; COOK et al., 2014; NAAN et al., 2013).

A prevalência do incidentaloma adrenal é maior em cães idosos (COOK et al., 2014; BAUM et al., 2016) e o mesmo pode ser observado em humanos onde esta aumenta significativamente quando comparado pessoas de meia idade a idosos (MANSMANN et al., 2004). No entanto, foi observado nesta casuística que nove animais (45%) tinham idade inferior ou igual a 10 anos, não sendo considerado idoso, uma vez que os animais de pequeno porte entram nesta classificação acima dos 10 anos de idade (COZZI et al., 2017).

Também com relação ao peso, 70% dos animais tinham peso menor ou igual a 10 kg, contrapondo-se à média de peso reportada em outros estudos que costuma ser superior a 20 kg (BESSO et al., 1997; MASSARI et al., 2011). Isso pode ser explicado em parte pela diferença de popularidade de raças caninas nos diferentes países. No Brasil, é notável a predileção por raças pequenas, devido ao fato dos tutores residirem mais frequentemente em apartamentos nas grandes cidades.

A ausência de manifestações clínicas ou a sua expressão de forma sutil é amplamente referida tanto na medicina veterinária quanto na humana. Isto é explicado devido à ausência de secreção hormonal ou uma secreção sutil ou episódica, não significativa para causar sintomas evidentes (MELIAN, 2015; TERZOLO et al., 2011).

Mesmo em animais assintomáticos, as alterações laboratoriais podem estar presentes, pois apesar do incidentaloma adrenal ser na maioria das vezes não funcional, pode ocorrer secreção autônoma de cortisol e a mesma ser insuficiente para levar à positividade de um teste hormonal, porém suficiente para causar distúrbios

metabólicos (LINOS, 2003). Um exemplo clássico dessa situação é a Síndrome de Cushing *subclínica* ou secreção autônoma de cortisol observada em casos de incidentalomas adrenais e hiperplasia macronodular adrenal primária em humanos, onde a produção autônoma de cortisol, considerada de leve intensidade é insuficiente para causar sinais clínicos específicos de hipercortisolismo, porém suficiente para suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e levar a alterações bioquímicas relacionadas à síndrome metabólica, como hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade central (AKEHI et al., 2013; FASSNACHT et al., 2016).

A hiperfosfataseemia alcalina foi a alteração de maior frequência, embora não tenha sido reportada em outros estudos (BAUM et al., 2016). Seu valor diagnóstico é restrito, já que se trata de uma enzima hepática de baixa especificidade, podendo estar elevada em doenças hepáticas, ósseas e também em associação ao hipercortisolismo (LAWRENCE; STEINER, 2017).

Nos pacientes humanos a resistência insulínica e intolerância à glicose são frequentemente observados (MIDORIKAWA et al., 2001; TERZOLO et al., 2000), no entanto todos os cães mantiveram-se euglicêmicos neste estudo.

O hipercortisolismo concomitante ao quadro de incidentaloma adrenal pode ser observado em humanos, e por este motivo, os pacientes sempre são submetidos à investigação hormonal para exclusão da Síndrome de Cushing (FASSNACHT et al., 2016). Tanto a espécie canina quanto humana, o teste de eleição utilizado é o teste de supressão com baixa dose de dexametasona devido à sua elevada sensibilidade e especificidade (GRUMBACH et al., 2003; KLOSS et al., 1995; PECORI et al., 2007). Todos os animais que foram submetidos a esse teste tiveram resultados negativos.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, um fator limitante foi a não determinação da relação normetanefrina/creatinina urinária para a exclusão do feocromocitoma (REUSCH, 2015) no período pré-operatório. No entanto, essa atitude é compreensível, uma vez que o custo do exame é extremamente elevado e realizado nos Estados Unidos, levando em média quatro semanas para se obter o resultado. Além disso, como se tratavam de animais assintomáticos que seriam invariavelmente submetidos à adrenalectomia, tal informação não alteraria a conduta, embora certamente auxiliaria o anestesista em seus protocolos anestésicos. Outro fato é que esse teste só se tornou disponível no Brasil no final de 2017. Porém, nos animais em que a cirurgia não pudesse ser realizada, como por exemplo, em alguns casos de

trombo, metástase, doenças concomitantes, ou limitações financeiras, seria importante a dosagem mesmo nos animais assintomáticos, pois a casuística aponta uma porcentagem de 50% para ausência de manifestações clínicas (GOSTELOW et al., 2013). Para estes animais se houvesse evidência de elevação das normetanefrinas o tratamento seria realizado com a fenoxibenzamina (HERRERA et al., 2008).

Na maioria dos casos, a lesão adrenal foi unilateral sendo a glândula esquerda mais acometida, à semelhança de outros estudos (BESSO et al., 1997; COOK et al., 2014).

Com relação aos achados ultrassonográficos, todos os nódulos cujo o diagnóstico foi de lesão maligna apresentaram diâmetro superior a 2 cm corroborando os achados de Labelle et al. (2004). No entanto, dentre as quatorze formações adrenais difusas, apenas cinco apresentaram o eixo dorsoventral maior do que 2 cm, embora a dimensão da glândula fosse superior ao que é esperado para o peso do animal. Na literatura veterinária, não há trabalhos que apontem a partir de qual medida dorsoventral de formações adrenais difusas que sejam sugestivas de malignidade.

A variação em relação a dimensão das glândulas foi semelhante ao relatado por Cook et al., porém a comparação entre neoplasias malignas e benignas não pode ser abordada no estudo dele, pois o exame histopatológico só foi realizado em 8% dos animais. No entanto, as lesões com tamanho maior ou igual a 2,0 cm de diâmetro e/ ou as que faziam invasão em tecido adjacente tenderam a serem malignas (COOK et al., 2014).

A presença de neoplasia adrenal sob a forma de nódulos isolados em algum dos polos está muitas vezes correlacionada às lesões benignas, enquanto o aumento generalizado e irregular da glândula sugere mais lesões malignas (PAGANI et al., 2016). Dentre os animais que apresentaram nódulos isolados, dois tiveram laudo histopatológico de tumor maligno, mas de fato, em todas as lesões malignas as glândulas apresentaram perda do formato, contornos irregulares, sendo heterogêneas.

Os três animais que tinham trombo neoplásico todos tiveram diagnóstico de malignidade. Esta ocorrência é apontada tanto em humanos quanto em cães como um indicador sugestivo de malignidade, mas é um preditor com alta especificidade e baixa sensibilidade (BESSO et al., 1997; FAN et al., 2014; LYON; LEE, 2002).

Goldstein e colaboradores relatam que apesar da invasão vascular ser um critério histológico preditivo de comportamento metastático, não é patognômico para malignidade em pacientes com feocromocitoma/ paraganglioma. Além disso, estes tumores, mesmo quando não invadem os vasos, podem apresentar metástases à distância (GOLDSTEIN et al., 1999). Da mesma forma, Eisenhofer (2004) afirma que invasão local não estaria obrigatoriamente associada à doença maligna.

A Organização Mundial de Saúde em tumores domésticos formulou uma classificação TNM para os tumores que se baseia em um sistema de avaliação da extensão do tumor primário (T), presença ou ausência de metástase em linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M) (OWEN, 1980). Dois amplos estudos aplicaram a classificação TNM para feocromocitoma e os tumores foram estagiados em T0 quando o tumor não era macroscopicamente visível, T1 quando o tumor era visível macroscopicamente e confinado na glândula adrenal, T2 quando estava presente invasão local de estruturas adjacentes (excluindo invasão vascular) e T3 quando havia invasão vascular; N0 sem metástase para linfonodos regionais e N1 quando há metástases para linfonodos regionais; M0 sem metástase à distância e M1 quando há metástase à distância. Nesses estudos foram relatados altas frequências para o comportamento invasivo local (39 e 52%) dentre os quais as metástases à distância foram observadas (13 e 24% respectivamente) (BARTHEZ et al., 1997; GILSON et al., 1994). Portanto, o crescimento tumoral invasivo pode ser uma característica de malignidade nos feocromocitomas em cães, porém não é preditivo para a presença de metástase. A porcentagem de tumor maligno encontrada se mostrou mais expressiva das apontadas pela literatura, nas quais estão entre 14 a 30% (COOK et al., 2014). Mesmo em humanos, o maior achado está correlacionado com os adenomas adrenocorticais não funcionais (70 – 80%), feocromocitoma (1,1 – 11%); secreção autônoma de cortisol (5 – 20%); aldosteronismo primário (1 – 2%); carcinomas adrenocorticais primários (<5%) e metástases (2,5%) (KIM et al., 2005; KIM et al., 2013; YOUNG, 2000). Talvez isso se deva ao fato de os casos de tumor adrenal serem encaminhados pelos colegas veterinários mais tardiamente, quando as formações apresentam dimensões maiores e, portanto, com maior chance de serem malignos. Além disso, muitos trabalhos que relatam a classificação histológica dos tumores adrenais são referentes a achados de necropsia (LABELLE; DE COCK, 2005)

Os carcinomas adrenocorticais são caracterizados por grande quantidade de células com pleomorfismo; variado padrão de crescimento, podendo originar em

formações trabeculares, ninhos ou lóbulos de células tumorais; núcleos proeminentes e eosinofílico; além da invasão capsular e índice mitótico elevado (ROSOL; MEUTEN, 2017). Os nove animais com diagnóstico de carcinoma apresentaram os critérios histológicos usualmente utilizados para esta classificação.

Os adenomas adrenocorticais podem apresentar características semelhantes aos carcinomas, como por exemplo, padrão de crescimento trabecular, citoplasma eosinofílico, pleomorfismo, hemorragia, e necrose fibrinosa, apesar de elas estarem presentes mais frequentemente nos carcinomas. Ao menos uma dessas descrições foram encontradas em todos os resultados de adenoma adrenocortical. A presença de hematopoiese e a vacuolização citoplasmática foram os critérios morfológicos relacionados aos adenomas mais relatados dentre os casos (LABELLE et al., 2004).

Os feocromocitomas possuem como indicadores de malignidade a presença de necrose tumoral, alta taxa mitótica e alta celularidade, e estas foram encontradas dentre os animais relatados aqui (STRONG et al., 2008). Estes tumores também possuem características histopatológicas indicativas de células neoplásicas basofílicas poligonais com núcleos arredondados estando arrumados em ninhos (GALAC; KORPERSHOEK, 2017). Outros achados incluíram o pleomorfismo, o padrão de crescimento trabecular, citoplasma eosinofílico e a hemorragia também estavam presentes.

Em humanos altos índices do Ki-67 estão diretamente relacionados a uma menor sobrevida (MCNICOL et al., 1997), pois pode ocorrer recidiva dos carcinomas adrenocorticais mesmo após a completa ressecção. Nos humanos um percentual de Ki-67 menor do que 10 tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 53,2 meses e uma sobrevida global de 180, 5 meses. Nos casos em que o marcador esteve entre 10 a 19% os tempos respectivos para as mesmas análises foram de 31,6 e 113,5 meses, e mais do que 20% 9,4 e 42 meses (BEUSCHLEIN et al., 2015).

Por se tratar de um estudo retrospectivo a partir de 2015, muitos tumores não puderam ser submetidos ao exame de imunoistoquímica, o qual se tornou disponível a partir de 2017. Mas, em todos os animais em que o Ki-67 foi realizado e tiveram diagnóstico de carcinoma apresentaram o índice superior a 2,5% (LABELLE et al., 2004).

## 7. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo conferem as seguintes conclusões:

1. Os cães com incidentalomas adrenais compreenderam em sua maioria fêmeas, com idade superior a 10 anos, peso inferior ou igual a 10 kg, e com raça definida, notadamente o lhasa apso, maltês e dachshund;
2. Os animais apresentaram discretas alterações laboratoriais no momento da identificação do tumor, sendo a mais frequente a elevação da fosfatase alcalina;
3. A classificação histopatológica dos tumores adrenais mais frequente foi carcinoma, seguido de adenoma e feocromocitoma;
4. Os adenomas, carcinomas e feocromocitomas podem ter características histológicas e microscópicas semelhantes, devendo ser realizado o estudo imunoistoquímico sempre que possível para o correto diagnóstico e prognóstico;
5. E, por fim, os incidentalomas adrenais devem sempre ser investigados de forma criteriosa, mesmo em animais assintomáticos e sem alterações laboratoriais ou hormonais, pois neste estudo os tumores malignos representaram 65% da casuística e, felizmente, os animais foram submetidos ao tratamento cirúrgico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKEHI Y, KAWATE H, MURASE K, NAGAISHI R, NOMIYAMA T, NOMURA M; TAKAYANAGI, R.; YANASE, T. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. **Endocrine Journal**, v. 60(7), p. 903 – 912, 2013.

ANDERSON, C.; BICHARD, S.; POWERS, B.; BELANDRIA, G.; KUNTZ, C.; WITHROW, S. Surgical Treatment of Adrenocortical Tumors: 21 Cases (1990–1996). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37(1), p. 93 – 97, 2001.

ARENAS, C.; PÉREZ-ALENZA, M; MELIAN, C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994 – 2009). **Veterinary Record**, v. 173, p. 501, 2013.

ARENAS, C.; MÉLIAN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. Long-Term Survival of Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism: A Comparison between Mitotane and Twice Daily Trilostane Treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 473 – 480, 2014.

ARON, D.; TERZOLO, M.; CAWOOD, T. Adrenal Incidentalomas. **Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 26(1), p. 69 – 82, 2012.

AUBERT, S.; WACRENIER, A.; LEROY, X.; DEVOS, P.; CARNAILE, B.; PROYE, C.; WEMEAU, J.; LECOMTE-HOUCKE, M.; LETEURTRE, E. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 26(12), p. 1612 – 1619, 2002.

BAILY, M. Use of x-raycomputed tomography as na aid in localization of adrenal masses in dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 188, p. 1046 – 1049, 1986.

BARRERA, J.; BERNARD, F.; EHRHART, E.; WITHROW, S.; MONNET, E. Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993–2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242(12), p. 1715 – 1721, 2013.

BARTHEZ, P.; MARKS, S.; WOO, J.; FELDMAN, E.; MATTEUCCI, M. Pheochromocytoma in Dogs: 61 Cases (1984 – 1995). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, p. 272 – 278, 1997.

BARZON, L.; SONINO, N.; FALLO, F.; PALÙ, G.; BOSCARO, M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. **European Journal of Endocrinology**, v. 149, p. 273 – 285, 2003.

BAUM, J.; BOSTON, S.; CASE, J. Prevalence of adrenal gland masses as incidental findings during abdominal computed tomography in dogs: 270 cases (2013–2014). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 249(10), p. 1165 – 1169, 2016.

BEHREND, E.; KENNIS, R. Atypical Cushing's Syndrome in Dogs: Arguments For and Against. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p. 285 – 296, 2010.

BEHREND, E.; KOOISTRA, H.; NELSON, R.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1292 – 1304, 2013.

BEHREND, E. Canine Hyperadrenocorticism. In: **Canine & Feline Endocrinology**, 4 th ed, St Louis, Missouri: Elsevier, p. 378 – 417, 2015.

BENCHEKROUN, G.; FORNEL-THIBAUD, P.; PIÑEIRO, M.; RAULT, D.; BESSO, J.; COHEN, A.; HERNANDEZ, J.; STAMBOULI, F.; GOMES, E. GARNIER, F.; BEGON, D.; MAUREY-GUENEC, C.; ROSENBERG, D. Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independence in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 1077 – 1085, 2010.

BESSO, J.; PENNINCK, D.; GLIATTO, J. Retrospective Ultrasonographic Evaluation of Adrenal Lesions in 26 Dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 38(6), p. 448 – 455, 1997.

BIEWENGA, W.; RIJNBERK, A.; MOL, J. Osmoregulation of systemic vasopressin release during long-term glucocorticoid excess: A study in dogs with hyperadrenocorticism. **Acta Endocrinologica**, v. 124 (5), p. 583 – 588, 1991.

BOMMARITO, D.; LATTIMER, J.; SELTING, K.; HENRY, C.; COHEN, M.; JOHNSON, G. Treatment of a Malignant Pheochromocytoma in a Dog Using <sup>131</sup>I Metaiodobezylguanidine. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47(6), p. 188 – 194, 2011.

BEUSCHLEIN, F.; WEIGEL, J.; WOLFGANG, S.; KROISS, M.; WILD, V.; DAFFARA, F.; LIBE, R.; ARDITO, A.; GHUZLAN, A.; QUINKLER, M.; OBWALD, A.; RONCHI, C.; et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100(3), p. 841 – 849, 2015.

BRÖMEL, C.; NELSON, R.; FELDMAN, E.; MUNRO, C.; KASS, P.; VICO, A.; LABELLE, P.; CONLEY, A. Serum Inhibin Concentration in Dogs with Adrenal Gland Disease and in Healthy Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 76 – 82, 2013.

BROWN, A.; ALWWOD, A.; COLE, S. Malignant pheochromocytoma presenting as a bradyarrhythmia in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 17 (2), p. 164 – 169, 2007.

BROWNLEE, L. Atypical Hyperadrenocorticism. **Advances in Small Animal Medicine and Surgery**, v. 24, p. 1 – 3, 2011.

CAETANO, M.S.; VILAR, L.; KATER, C. Síndrome de Cushing Subclínica em populações de risco. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51 (8), p. 1185 – 1190, 2007.

CAPEN, C. Endocrine Glands. In: **Jubb, Kennedy, Palmer's pathology of domestic animals**. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p. 325, 2007.

CLEMENTE, M.; DE ANDRÉS, P.J.; ARENAS, C.; MELIÁN, C.; MORALES, M.; PÉREZ-ALENZA, M.D. Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v. 161, p. 805-809, 2007.

COOK, A.; SPAULDING, A.; EDWARDS, J. Clinical findings in dogs with incidental adrenal gland lesions determined by ultrasonography: 151 cases (2007 – 2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, p. 1181 – 1185, 2014.

COOZI, B.; BALLARIN, C.; MANTOVANI, R.; ROTA, A. Aging and Veterinary Care of Cats, Dogs, and Horses through the Records of Three University Veterinary Hospitals. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 14, p. 4 – 14, 2017.

DARR, R.; PAMPORAKI, C.; PEITZCH, M.; MIEHELE, K.; PREJBISZ, A.; PECZKOWSKA, M. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions. **Clinical Endocrinology**, v. 80, p. 478 – 486, 2014

DAVIS, M.; SCHOCHET, R.; WRIGLEY, R. Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 53(4), p. 442 – 445, 2012.

FASSNACHT, M et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 366(23), p. 2189 – 2197, 2012.

DE MARCO, V.; et al. Epidemiologic study of adrenal tumors in dogs: 49 cases (2012-2014). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, p. 763, 2015, Abstract.

EISENHOFER, G.; BORNSTEIN, S.; BROUWERS, F.; CHEUNG, N.; DAHIA, P.; KRIGER, R.; GIORDANO, T.; GREENE, L.; GOLDSTEIN, D.; LEHNERT, H.; MANGER, W.; MARIS, J.; NEUMANN, H.; PACAK, K.; SHULKIN, B.; SMITH, D.; TISCHLER, A.; YOUNG, W. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. **Endocrine-related Cancer**, v. 11(3), p. 423 – 436, 2004.

EISENHOFER, G.; PACAK, K.; HUYNH, T.; QUIN, N.; BRATSLAVSKY, G.; LINEHAN, W.; MANELLI, M.; FRIBERG, P.; GREBE, S.; TIMMERS, H.; BORNSTEIN, S.; LENDRES, J. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. **Endocrine-related Cancer**, v. 18(1), p. 97 – 111, 2010.

ELSE, T.; KIM, A.; SABOLCH, A.; RAYMOND, V.; KANDATHIL, A.; CAOILI, E.; JOLLY, S.; MILLER M.; GIORDANO, T.; HAMMER, G. Adrenocortical carcinoma. **Endocrine reviews**, v. 35(2), p. 282 – 326, 2014.

FAN, J.; TANG, J.; FANG, J.; LI, Q.; HE, E.; LI, J.; WANG, Y. Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Benign and Suspicious Adrenal Lesions. **Medical Science Monitor**, v. 3 (20), p. 2132 – 2141, 2014.

FASSNACHT, M.; ARLT, W.; BANCOS, I.; DRALLE, H.; NEWELL-PRICE, J.; SAHDEV, A.; TABARIN, A.; TERZOLO, M.; TSAGARAKIS, S.; DEKKERS, O.

Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. **European Journal of Endocrinology**, v. 175:2, p. 1 – 34, 2016.

FECTEAU, K.; EILER, H.; OLIVER, J. Effect of combined lignan phytoestrogen and melatonin treatment on secretion of steroid hormones by adrenal carcinoma cells. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 675 – 680, 2011.

FELDMAN, E.; NELSON, R.; FELDMAN, M. Use of low- and high-dose dexamethasone teste for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.209, p. 772 – 775, 1996.

FERREIRA, E.; CZEPIELWSKI, M.; FACCIN, C.; ACCORDI, M.; FURTADO, A.; Prevalência de lesão adrenal incidental em pacientes submetidos a tomografia computadorizada de tórax e abdome em um hospital geral brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49(5), p. 769 – 775, 2005.

FORD, L.; FELDMAN, E.; NELSON, R. Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: Four cases (1983-1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.202, p. 789 – 792, 1993.

FORRESTER, S.; GREGORY, C.; TROY, M.; DALTON, N.; HUFFMAN, J.; HOLTZMAN, G. Retrospective Evaluation of Urinary Tract Infection in 42 Dogs with Hyperadrenocorticism or Diabetes Mellitus or Both. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 557 – 560, 1999.

FRANK, L.; MULLINS, R.; ROHRBACH, B. Variability of estradiol concentration in normal dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 490 – 493, 2010.

FRANKOT, J.; BEHREND, E.; SEBESTYEN, P.; POWERS, B. Adrenocortical Carcinoma in a Dog with Incomplete excision Managed Long-term with Metastasectomy Alone. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, p. 417 – 423, 2012.

FRIEDRICH, K.; YOUNG, K. Diagnostic Cytopathology in Clinical Oncology. In: **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5th ed. St Louis: Saunders Elsevier, p. 111 – 130, 2013.

GALAC, S.; KORPERSHOEK, E. Pheochromocytomas and paragangliomas

in humans and dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15(4), p. 1158 – 1170, 2017.

GALAC, S.; REUSCH, C.; KOOISTRA, H.; RIJNBERK, A. Adrenals. In: **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**, 2 nd ed, Hannover: Schlütersch, p. 93 – 154, 2010.

GALAC, S.; WILSON, D. Animal Models of Adrenocortical Tumorigenesis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 44, p. 297 – 310, 2015.

GALEANDRO, L.; SIEBER-RUCKSTUHL, N.; RIOND, B.; HARTNACK, S.; HOFMANN-LEHMANN, R.; REUSCH, C.; BORETTI, F. Urinary Corticoid Concentrations Measured by 5 Different Immunoassays and Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Healthy Dogs and Dogs with Hypercortisolism at Home and in the Hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28(5), p. 1433 – 1441, 2014.

GILOR, C.; GRAVES, T. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, p. 98 – 108, 2011.

GILSON, D.; WITHROW, S.; WHEELER, S.; TWEDT, D. Pheochromocytoma in 50 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8(3), p. 228 – 232, 1994.

GÓJSKA-ZYGMER, O.; LECHOWSKI, R.; ZYGMER, W. Functioning unilateral adrenocortical carcinoma in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 53(6), p. 623 – 625, 2012.

GOLDSTEIN R.; O'NEIL, J.; HOLCOMB, G.; MORGAN, W.; NEBLETT, W.; OATES, J.; BROWN, N.; NADEAU, J.; SMITH, B.; PAGE, D.; ABUMRAD, N.; SCOTT, W..Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma.**Annals of Surgery**, v. 229 (6), p. 755 – 764, 1999.

GOSTELOW, R.; BRIDGER, N.; SYME, H. Plasma-Free Metanephrine and Free Normetanephrine Measurement for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 83 – 90, 2013.

GRECO, D.; PETERSON, M.; DAVIDSON, A.; FELDMAN, E.; KOMUREK, K. Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases(1978-1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.214, p. 1349 – 1353, 1999.

GRECO, D. Hyperadrenocorticism Associated with Sex Steroid Excess. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 22, p. 12 – 17, 2007.

GRUMBACH, M.; BILLER, B.; BRAUNSTEIN, G.; CAMPBELL, K.; CARNEY, J.; GODLEY, P.; HARRIS, E.; LEE, J.; OERTEL, Y.; POSNER, M.; SCHLECHTE, J.; WIENDA, H. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). **Annals of Internal Medicine**, v. 138(5), p. 424 – 429, 2003.

HAAK, H.; HERMANS, J.; VAN DE VELDE, C.; LENTJES, E.; GOSLINGS, B.; FLEUREN, G.; KRANS, M. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. **British Journal of Cancer**, v. 69(5), p. 947 – 951, 1994.

HERRERA, M.; GRANT, C.; VAN HEERDEN, J.; SHEEDY, P.; ILSTRUP, D. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. **Surgery**, v. 110(6), p. 1014 – 1021, 1991.

HERRERA, M.; MEHL, M.; KASS, P.; PASCOE, P.; FELDMAN, E.; NELSON, R. Predictive Factors and the Effect of Phenoxybenzamine on Outcome in Dogs Undergoing Adrenalectomy for Pheochromocytoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 1333 – 1339, 2008.

HILL, K.; SCOTT-MONCRIEFF, C.; KOSHKO, M.; GLICKMAN, L.; NELSON, R.; BLEVINS, W.; OLIVER, J. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, p. 556 – 561, 2005.

JERICÓ, M.; CHIQUITO, F.; KAJIHARA, K.; ANTÔNIO, M.; MOREIRA, B.; GONZALES, R.; LORENZINI, F.; NUNES, V.; CATAZONI, S.; NAKANDAKARE, E. Chromatographic Analysis of Lipid Fractions in Healthy Dogs and Dogs with Obesity or Hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 21(2), p. 203 – 207, 2009.

JOHNSON, K.; HENRY, C.; McCAW, D.; TURNQUIST, S.; STOLL, M.; KIUPEL, M.; BONDY, P. Primary Hyperaldosteronism in a Dog with Concurrent Lymphoma. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 53, p. 467 – 470, 2006.

KIM, H.; KIM, S.; LEE, K.; SEO, J.; KIM, N.; CHOI, K.; BAIK, S.; CHOI, D. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 20(4), p. 303 – 309, 2005.

KIM, J.; BAE, K.; CHOI, Y.; JEONG, J.; PARK, K.; KIM, JG.; LEE, I. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. **Endocrinology and Metabolism (Seoul)**, v. 28 (1), p. 20 – 25, 2013.

KIMURA, N.; WATANABE, T.; NOSHIRO, T.; SHIZAWA, S.; MIURA, Y. Histological Grading of Adrenal and Extra-adrenal Pheochromocytomas and Relationship to Prognosis: A Clinicopathological Analysis of 116 Adrenal Pheochromocytomas and 30 Extra-adrenal Sympathetic Paragangliomas Including 38 Malignant Tumors. **Endocrine Pathology**, v. 16(1), p. 23 – 32, 2005.

KINTZER, P.; PETERSON, M. Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasm. **Journal of the American Veterinary Internal Medicine**, v. 205, p. 54 – 60, 1994.

KLEIN, S.C.; PETERSON, M.E. Canine hypoadrenocorticism: Part I. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 51(1), p. 63 – 69, 2010.

KLOSS, R.; GROSS, M.; FRANCIS, I.; KOROBKIN, M.; SHAPIRO, B. Incidentally Discovered Adrenal Masses\*. **Endocrine Society**, v. 16(4), p. 460 – 484, 1995.

KOOISTRA, H.; VOORHOUT, G.; MOL, J.; RIJNBERK, A. Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Endocrinology**, v. 152(3), p. 387 – 394, 1997.

KOOISTRA, H.; GALAC, S. Recent advances in diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. **Veterinary Clinics Small Practice**, v. 40(2), p. 259 – 267, 2010.

KOOK, P.; BORETTI, F.; HESBERGER, M.; GLAUS, T.; REUSCH, C. 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**, v. 21, p. 388 – 393, 2007.

KOOK, P.; GREST, P.; QUANTE, S.; BORETTI, F.; REUSCH, C. Urinary catecholamine and metadrenaline to creatinine ratios in dogs with a pheochromocytoma. **Veterinary Record**, v. 166, p. 169 – 174, 2010.

KYLES, A; FELDMAN, E.; DE COCK, H.; KASS, P.; MATHEWS, K.; HARDIE, M. NELSON, R.; ILKIW, J.; GREGORY, C. Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2011). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223 (5), p. 654 – 662, 2003.

LABELLE, P.; DE COCK, H. Metastatic Tumors to the Adrenal Glands in Domestic Animals. **Veterinary Pathology**, v. 42, p. 52 – 58, 2005.

LABELLE, P.; KYLES, E.; FARVER, T.; DE COCK, H. Indicators of malignancy of canine adrenal-cortical tumors: histopathology and proliferation index. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 490 – 497, 2004.

LAM, A. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. **Endocrine Pathology**, v. 28 (3), p. 213 – 227, 2017.

LANG, J.; SCHERTEL, E.; KENNEDY, S.; WILSON, D.; BANHART, M.; DANIELSON, B. Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47 (6), p. 428 – 435, 2011.

LAWRENCE, Y.; STEINER, J. Laboratory Evaluation of the Liver. **Veterinary Clinics of North America: Small Practice**, v. 47(3), p. 539 – 553, 2017.

LENDERS, J. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. **Annales d'endocrinologie**, v.70, p. 161–165, 2009.

LENDERS, J.; EISENHOFER, G.; MANNELI, M.; PACAK, K. Pheochromocytoma. **The Lancet**, v. 366 (9486), p. 665 – 675, 2005.

LINOS, D. Adrenal Incidentaloma (Adrenaloma). **Hormones**, v. 2(1), p. 12 – 21, 2003.

LOCKE-BOHANNON, L.; MAULDIN, G. Il Feocromocitoma Nel Cane: Diagnosi e Trattamento. **Veterinaria**, v. 2, p. 39 – 45, 2002.

LOSTE, A; BOROBI, M.; LACASTA, D.; CARBONELL, M.; BASURCO, A.; MARCA, MC. Adrenal glands tumours. Different clinical presentations in three dogs: a case report. **Veterinarni Medicina**, v. 58 (7), p. 377 –384, 2013.

LUNN, K; PAGE, R. Page RL. Tumors of Endocrine System. In: **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5th ed. St Louis: Saunders Elsevier, p. 504-531, 2013.

LYON, S.; LEE, M. Imaging the non-hyperfunctioning adrenal mass. **Imaging**, v. 14, p. 137 – 146, 2002.

MACHIDA, T.; UCHIDA, E.; MATSUDA, K.; HIRAYAMA, K.; YOSHII, K.; TAKIGUCHI, M.; TANIYAMA, H. Aldosterone-, Corticosterone, and Cortisol Secreting Adrenocortical Carcinoma in a Dog: Case Report. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 70(3), p. 317 – 320, 2008.

MAHER, E.; McNIEL, E. Pheochromocytoma in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 27(2), p. 359 – 380, 1997.

MANELLI, M.; LENDRES, J.; PACAK, K.; PARENTI, G.; EISENHOFER, G. Subclinical Phaeochromocytoma. **Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 26 (4), p. 507 – 515, 2012.

MANSMANN, G.; LAU, J.; BALK, E.; ROTHBERG, M.; MIYACHI, Y.; BORNSTEIN, S. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. **Endocrine Reviews**, v. 25 (2), p. 309 – 340, 2004.

MANTERO, F.; ARNALDI, G. Management Approaches to Adrenal Incidentalomas. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v. 29(1), p. 107 – 125, 2000.

MASSARI, F.; NICOLI, S.; ROMANELLI, G.; BURACCO, P.; ZINI, E. Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002 – 2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, p. 216 – 221, 2011.

MASUMORI, N.; ADACHI, H.; NODA, Y.; TSUKAMOTO, T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. **Urology**, v. 52(4), p. 572 – 576, 1998.

MELIAN, C. Avaliação de Tumores das Adrenais. In: **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4 ed, São Paulo: Roca, p. 319 – 325, 2015.

MCNICOL, A.; STRUTHERS, A.; NOLAN, C.; HERMANS, J.; HAAK, H.; Proliferation in adrenocortical tumors: correlation with clinical outcome and p53 status. **Endocrine Pathology**, v. 8(1), p. 29 – 36, 1997.

MEDEIROS, L.; WEISS, L. New Developments in the Pathologic Diagnosis of Adrenal Cortical Neoplasms: A Review. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 97(1), p. 73 – 83, 1992.

MICELI, D.; GALLELLI, F.; BLATTER, M.; MARTIARENA, B.; BRAÑAS, M.; ORTEMBERG, L.; GÓMEZ, N.; CASTILLO, V. Low dose of insulin detemir controls glycaemia, insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Research in Veterinary Science**, v. 93, p. 114 – 120, 2012.

MIDORIKAWA, S.; SANADA, H.; HASHIMOTO, S.; SUZUKI, T.; WANABE, T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. **Clinical endocrinology**, v. 54 (6), p. 797 – 804, 2001.

MOGICATO, G.; LAYSSOL-LAMOUR, C.; CONCHOU, F.; DIQUELOU, A.; RAHARISON, F.; SAUSTET, J.; CONCORDET, D. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in healthy dogs: repeatability, reproducibility, observer-dependent variability, and the effect of bodyweight, age and sex. **Veterinary Record**, v. 168, n. 5, p. 130, Feb 2011.

MONROE, W.; PANCIERA, D.; ZIMMERMAN, K. Concentrations of Noncortisol Adrenal Steroids in Response to ACTH in Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism, Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism, and Nonadrenal Illness. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 945 – 952, 2012.

National Institutes of Health: NIH state of the science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”), **NIH Consens State Sci Statements**, v. 19(2), p. 1, 2002.

NAVALÓN, F.; FUENTE, C.; ARIAS, H.; BERNAL, A.; APARICI, C.; OCA, A. Hiperaldosteronismo primario en un perro. **Clínica veterinária de pequeños animales**, v. 29(1), p. 7 – 13, 2009.

OWEN, L. TNM classification of tumors in domestic animals. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 1980.

PACAK, K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92(11), p. 4069 – 4079, 2007.

PAGANI, E.; TURSI, M.; LORENZI, C.; TARDUCCI, A.; BRUNO, B.; MONDINO, E.; ZANATTA, R. Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. **BMC Veterinary Research**, v. 12, p. 1 – 9, 2016.

PECORI, F.; AMBROGIO, A.; DE MARTIM, M.; FATTI, L.; SCACCHI, M.; CAVAGNINI F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in

a large series. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92(11), p. 4123 – 4129, 2007.

PELÁEZ, M.; BOUVY, B.; DUPRÉ, G. Laparoscopic Adrenalectomy for Treatment of Unilateral Adrenocortical Carcinomas Technique, Complications, and Results in Seven Dogs. **Veterinary Surgery**, v. 37, p. 444 – 453, 2008.

PETERSON, M. Hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinic North American Small Animals Practice**, v. 14, p. 731 – 749, 1984.

PETERSON, M.; KINTZER, P. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Mitotane. **Veterinary Clinic North American Small Animals Practice**, v. 27(2), p. 255 – 72, 1997.

PETERSON, M. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 22 (1), p. 2 – 11, 2007.

PENNINCK, D.; FELDMAN, E.; NYLAND, T. Radiographic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1978-1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.192 (11), p. 1604 – 1608, 1988.

PEY, P.; ROSSI, F.; VIGNOLI, M.; DUCHATEAU, L.; MARESCAUX, L.; SAUNDERS, J. Use of contrast-enhanced ultrasonography to characterize adrenal gland tumors in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75(10), p. 886 – 892, 2014.

PIÑEIRO, M.; FORNEL-THIBAUD, P.; BENCHEKROUN, G.; GARNIER, F.; MAUREY-GUENEC, C.; DELISLE, F.; ROSENBERG, D. Use of Computed Tomography Adrenal Gland Measurement for Differentiating ACTH Dependence from ACTH Independence in 64 Dogs with Hyperadrenocorticism. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 1066 – 1074, 2011.

PITT, K.; MAYHEW, P.; STEFFEY, M.; CULPT, W.; FULLER, M.; DELLA-MAGGIORE, A.; NELSON, R. Laparoscopic adrenalectomy for removal of unilateral noninvasive pheochromocytomas in 10 dogs. **Veterinary Surgery**, v. 45, p. 70 – 76, 2016.

RAMSEY, I.; TEBB, A.; HARRIS, E.; HERRTAGE, M. Hyperparathyroidism in dog with hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, p. 531-536, 2005.

RAMSEY, I.; RISTIC, J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **European Journal Companion Animal Practice**, v. 29, p. 446 – 454, 2007.

REINE, N.; HOHENHAUS, A.; PETERSON, M.; PATNAIK, K. Deoxycorticosterone-Secreting Adrenocortical Carcinoma in a Dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 386 – 390, 1999.

REUSCH, C.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40(2), p. 335 – 352, 2010.

REUSCH, C. Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia. In: **Canine & Feline Endocrinology**, 4 th ed, St Louis, Missouri: Elsevier, p. 521 – 554, 2015.

RIJNBERK, A.; VAN WEES, A.; MOL, J. Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v. 122, p. 178 – 180, 1988.

RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.; van VONDEREN, I.; MOL, J.; VOORHOUT, G.; van SLUIJS, F.; JZER, J.; van den INGH, T.; BOER, P.; BOER, W. Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 20, p. 227 – 240, 2001.

ROSENSTEIN, DIANA. Diagnostic Imaging in Canine Pheochromocytoma. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 41(6), p. 499 – 506, 2000.

ROSOL, T.; MEUTEN, D. Tumors of the Endocrine Glands. In: **Tumors in Domestic Animals**. 5 th ed, Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p. 766 – 833, 2017.

SAHNI, P.; TRIVEDI, A.; OMER, A.; TRIVEDI, N. Adrenal incidentalomas: are they being worked up appropriately? **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 6(5), p. 1 – 5, 2016.

SALESOV, E.; BORETTI, F.; SIEBER-RUCKSTUHK, N.; RENTSCH, K.; RIOND, B.; HOFMANN-LEHMANN, R.; KIRCHER, P.; GROUZMANN, E.; REUSCH, C. Urinary and Plasma Catecholamines and Metanephrines in Dogs with Pheochromocytoma, Hypercortisolism, Nonadrenal Disease and in Healthy Dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 597 – 602, 2015.

SCHMITT, A.; SAREMASLANI, P.; SCHMID, S.; ROUSSON, V.; MONTANI, M.; SCHMID, D.; HEITZ, P.; KOMMINOTH, P.; PERREN, A. IGFII and MIB1

immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumours. **Histopathology**, v. 49 (3), p. 298 – 307, 2006.

SCHWARTZ, P.; KOVAK, J.; KOPROWSKI, A.; LUDWIG, L.; MONETTE, S.; BERGAMN, P. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999 – 2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.232 (1), p. 77 – 84, 2008.

SINGH, A. K.; JIANG, Y.; SPASSOVA, D. Validation of nonradioactive chemiluminescent immunoassay methods for the analysis of thyroxine and cortisol in blood samples obtained from dogs, cats, and horses. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 9, p. 261 – 268, 1997.

STRONG, V.; KENNEDY, T.; AL-AHMADIE, H.; TANG, L.; COLEMAN, J.; FONG, Y.; BRENNAN, M.; GHOSSEIN, R.. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle / apoptosis gene expression analysis. **Surgery**, v. 143(6), p. 759 – 768, 2008.

SYME, H.; SCOTT-MONCRIEFF, C.; TREADWELL, N.; SNYDER, P.; WHITE, M.; OLIVER, J. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, p. 1725 – 1728, 2001.

SYWAK, M.; PASIEKA, J. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. **The British Journal of Surgery**, v. 89 (12), p. 1587 – 1593, 2002.

TAYLOR, J.; LEE, M.; NICHOLSON, M.; JUSTIN, R. Functional ectopic adrenal carcinoma in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 55(9), p. 845 – 848, 2014.

TERZOLO, M; BOSSONI, S.; ALI, A.; DOGA, M.; REIMONDO, G.; MILANI, G.; PERETTI, P.; MANELLI, F.; ANGELI, A.; GIUSTINA, A. Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in patients with adrenal incidentaloma: evidence for enhanced somatostatinergic tone. **The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85(3), p. 1310 – 1315, 2000.

TERZOLO, M.; STIGLIANO, A.; CHIODINI, I.; LOLI, P.; FURLANI, L.; ARNALDI, G.; REIMONDO, G.; PIA, A.; TOSCANO, V.; ZINI, M.; BORRETTA, G.; PAPINI, E.; GAROFALO, P.; ALLOLIO, B.; DUPAS, B.; MANTERO, F.; TABARIN, A. AME position statement on adrenal incidentaloma. **European Journal of Endocrinology**, v. 164, p. 851, 2011.

THURÓCZY, J.; SLUIJS, F.; KOOISTRA, H.; VOORHOUT, G.; MOL, J.; VAN DER LINDE-SIPMAN, J.; RIJNBERK, A. Multiple endocrine neoplasias in a dog: Corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. **The Veterinary Quarterly**, v. 20 (2), p. 56 – 61, 1998.

WEISS, L. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 8(3), p. 163 – 169, 1984.

WHITTEMORE, J.; PRESTON, C.; KYLES, A.; HARDIE, E.; FELDMAN, E. Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, p. 329 – 333, 2001.

YAMAZAKI, Y.; NAKAMURA, Y.; SHIBAHARA, Y.; KONOSU-FUKAYA, S.; SATO, N.; KOBUTA-NAKAYMA, F.; OKI, Y.; BABA, S.; MIDORIKAWA, S.; MORIMOTO, R.; SATOH, F.; SASANO, H. Comparison of the methods for measuring the Ki-67 labeling index in adrenocortical carcinoma: manual versus digital image analysis. **Human Pathology**, v. 53, p. 41 – 50, 2016.

YOON, S.; OUI, H.; LEE, J.; SON, K.; CHO, K.; CHOI, J. Repetitive ultrasonographic assessment of adrenal size and shape changes: a clue for an asymptomatic sex hormone-secreting adenoma. **Journal of Veterinary Science**, v. 18(1), p. 105 – 109, 2017.

YOUNG, W. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 29(1), p. 159 – 185, 2000.

YOUNG, W. The incidentally discovered adrenal mass., **New England Journal of Medicine**, v. 356, p. 601, 2007.

ZEUGSWETTER, F; BYDZOVSKY, N.; KAMPNER, D.; SCHWENDENWEIN, I. Tailored reference limits for urine corticoid:creatinine ratio in dogs to answer distinct clinical questions. **The Veterinary Record**, v. 167 (26), p. 997 – 1001, 2010.

ZUR, G.; WHITE, S. Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47 (6), p. 419 – 427, 2011.

**APÊNDICE A – Características ultrassonográficas das glândulas adrenais dos vinte cães com incidentaloma adrenal submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**

Animal	Adrenal direita (comp x altura em cm)	Adrenal esquerda (comp x altura em cm)	Diagnóstico histopatológico
1 - Catharina	<b>2,4 x 0,57 (PCr) x 1,09 (PCa)</b>	1,91 x 0,44 (PCa)	Adenoma adrenocortical
2 - George	<b>4,90 x 2,17 (PCr) x 0,71 (PCa)</b> Ecotextura grosseira e contornos irregulares em polo cranial	3,39 x 0,75	Feocromocitoma maligno
3 - Gigio	<b>2,60 x 1,07 (PCa)</b> Ecotextura heterogênea difusa	1,33 x 0,50 (PCa)	Feocromocitoma maligno
4 - Iron	1,5 x 0,5	<b>5,6 x 7,3 (Pcr) x 5,6 (PCa)</b> Formato globoso	Carcinoma adrenocortical
5 - Joey	<b>3,07 x 2,25 (PCr) x 1,97 (PCa)</b> Ecotextura heterogênea difusa; Parênquima grosseiro e heterogêneo	2,0 x 0,82 (PCr) x 0,7 (PCa)	Feocromocitoma maligno
6 - Kyra	<b>3,6 x 1,82 (PCa)</b> Nódulo em polo caudal; Presença de calcificação	2,91 x 0,65	Adenoma adrenocortical
7 - Luma	1,84 x 0,38 (PCa)	<b>2,97 x 1,93 (PCr) x 0,68 (Pca)</b> - Apresentando ecogenicidade aumentada e ecotextura grosseira em polo cranial	Carcinoma da cortical adrenal (focal /bem delimitado)
8 - Luna	<b>3,8 x 1,0 (PCr) x 3,3 (PCa)</b> Ecotextura heterogênea; nódulo irregular hipocogênico e heterogêneo medindo 3,3 x 2,2 x 2,3 em polo caudal	3,8 x 0,75	Carcinoma adrenocortical invasivo
9 - Max	<b>3,2 x 2,0</b> Glândula toda heterogênea, com ecotextura globosa e perda de contorno	3,0 x 0,8	Carcinoma adrenocortical
10 - Filó	1,5 x 0,58 (PCr) x 0,56 (PCa)	<b>3,1 x 2,5 (PCr) x 1,91 (PCa)</b> Ecotextura globosa, heterogênea	Carcinoma adrenocortical bem diferenciado
11 - Meg	1,3 x 0,62 (PCr) x 0,47 (PCa)	<b>3,4 x 0,82 (PCr) x 2,6 (PCa)</b> , abaulando o polo caudal observa-se formação de ecotextura sólida, ecogênico,	Adenoma adrenocortical

		<b>medindo 2,6 x 2,1 (onde se destacam pelo menos duas áreas hiperecogênicas)</b>	
12 – Mel (Rosalba)	1,9 x 0,67 (PCr) x 0,3 (PCa) Contornos abaulados em PCr, com imagem arredondada e ecogênica medindo 0,77	<b>3,22 x 1,62 (PCr) x 1,19 (PCa) Contornos abaulados, ecotextura grosseira destacando em PCr algumas imagens tendendo a arredondadas, ecogênicas e homogêneas medindo as maiores 0,6 cm, 0,39 cm, 0,52 cm</b>	Adenoma adrenocortical
13 – Mel (Marcela – Araçatuba)	1,52 x 0,34	<b>Estrutura sólida de ecotextura hipoecogênica, ligeiramente heterogêneo medindo 2,98 x 1,58</b>	Feocromocitoma maligno
14 – Mel (Mário)	1,29 x 0,37	<b>2,29 x 0,91 (PCr) x 0,7 (PCa) - com área arredonda de maior ecogenicidade em PCr medindo 1,16 cm e outra em PCa medindo 0,47 cm</b>	Adenoma adrenocortical
15 - Nina	2,0 x 0,51	<b>2,32 x 0,91, com lesão arredondada, ecogênica e heterogênea em terço médio/caudal medindo 1,03 x 0,91</b>	Adenoma adrenocortical
16 – Nina	2,3 X 0,92 (PCr) x 0,52 (Pca), apresentando uma área arredonda de aspecto ecogênico e grosseiro em polo cranial	<b>3,22 x 0,83 (PCr) x 1,79 (PCa) Ecotextura ecogênica e grosseira em polo caudal</b>	Adenoma adrenocortical
17 – Sofia	1,36 x 0,38	<b>2,79 x 2,01 (PCr) x 0,62 (PCa) Nódulo em PCr medindo 2,01, de ecotextura ecogênica e ligeiramente heterogêneo.</b>	Neoplasia adrenocortical bem diferenciada - carcinoma
18 – Susi (Paulo)	1,35 x 0,45	<b>3,11 x 0,41 (PCr) x 1,92 (PCa)</b>	Carcinoma adrenocortical
19 – Susi (Simone)	<b>2,57 x 1,83 (PCr) x 0,94 (PCa), grosseira, apresentando área ecogênica, de limites pouco definidos, ocupando todo polo cranial</b>	2,0 x 1,07 (PCa), de ecotextura grosseira, apresentando área ecogênica e irregular medindo 1,31 em terço médio	Carcinoma adrenocortical bem diferenciado
20 – Suzi (Conrado)	<b>3,0 x 1,90 (PCr) x 0,42 (PCa), com ecotextura grosseira apresentando</b>	1,32 x 0,39	Carcinoma adrenocortical bem diferenciado

	<b>pelo menos duas áreas ecogênicas em polo caudal, medindo 0,18 e 0,42 cm de diâmetro, contornos regulares</b>		
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

A descrição em negrito aponta a glândula tumoral.

Legenda: Comp = comprimento; PCr = polo cranial; PCa = polo caudal

**APÊNDICE B – Características microscópicas e diagnóstico histopatológico dos 20 incidentalomas adrenais de cães assintomáticos foram submetidos à adrenalectomia (Naya Especialidades, São Paulo, 2015-2018)**

<b>Animal</b>	<b>Diagnóstico Histopatológico</b>	<b>Descrição microscópica</b>
1 (Catharina)	Adenoma adrenocortical.	A análise microscópica de adrenal revela neoplasia bem demarcada e encapsulada localizada na região cortical, estendendo-se a região medular. As células estão arranjadas em trabéculas ora em ninhos. Estas apresentam citoplasma distinto ligeiramente eosinofílico e com pequenos vacúolos, núcleo ovalado com cromatina fina e único nucléolo distinto. Anisocariose e anisocitose discreta. Nota-se entremeado as células, pequenos espaços vasculares, alguns preenchidos por células da linhagem eritroide e mieloide, inclusive megacariócitos.
2 (George)	Feocromocitoma maligno com invasão vascular.	A análise microscópica revela neoplasia maligna e invasiva caracterizada pela proliferação de células arredondadas, dispostas em ninhos sólidos. As células exibem citoplasma amplo, anfófilico, finamente granular com acentuada anisocitose. Os núcleos são arredondados, com acentuada anisocariose e evidênciação nucleolar. Cariomegalia está presente. Figuras de mitoses são frequentemente identificadas. Observam-se focos com pigmentos acastanhados no interior citoplasmático de algumas células. Invasão neoplásica vascular está presente.
3 (Gigio)	Feocromocitoma maligno. Trombo neoplásico.	A análise microscópica de adrenal evidencia neoplasia composta por células arredondadas a poliédricas dispostas em ninhos e trabéculas sólidas. As células apresentam citoplasma anfófilico, por vezes pálido e com bordos citoplasmáticos moderadamente distintos. Os núcleos são redondos com discreta evidênciação nucleolar. O estroma é fibrovascular frouxo. Pigmentos acastanhados a enegrecidos são frequentemente vistos em múltiplos focos. A análise microscópica do trombo exhibe as mesmas células descritas acima.
4 (Iron)	Neoplasia maligna suspeita para carcinoma adrenocortical	A análise microscópica revela neoplasia maligna caracterizada pela proliferação de células dispostas em lóbulos ora trabéculas anastomosantes em meio à acentuada necrose e trechos de mineralização. As células revelam citoplasma amplo, eosinofílico e por vezes discretamente vacuolar com moderada anisocitose. Os núcleos são arredondados, com nucléolo único, conspícuo e discreta anisocariose. Figuras de mitoses são ocasionalmente vistas com 7 mitoses em 10 campos, no aumento de 40x. O estroma é composto por fibrovascular delicado. Evidenciam-se trechos de invasão neoplásica em vasos da cápsula e acentuada fibroplasia.
5 Joey	Neoplasia sugestiva de feocromocitoma maligno. Trombo neoplásico em organização.	A análise microscópica da adrenal direita revela neoplasia maligna invasiva caracterizada pela proliferação de células arredondas e poliédricas com moderado pleomorfismo. As células exibem citoplasma amplo, finamente granular eosinofílico com bordos distintos. Os núcleos são arredondados com moderada anisocariose e evidênciação nucleolar. Intensa hemorragia e necrose são observadas.
6 Kyra	Adenoma cortical adrenal	Microscopia: Corte histológico de formação em glândula adrenal direita, caracterizada pela proliferação neoplásica de células bem diferenciadas, arranjadas na forma de estruturas secretórias ou trabéculas. As células apresentam citoplasma abundante e levemente eosinofílico, bastante vacuolizados. Discretas

		capsulas de tecido conectivo circundam as formações glandulares. Não há indícios de malignidade no material avaliado.
7 Luma	Carcinoma da cortical adrenal (focal /bem delimitado)	Microscopia: Fragmento apresentando neoplasia maligna invadindo focalmente camada cortical, caracterizada por formações trabeculares de células com núcleos hiperconcentrados e citoplasma amplo, eosinofílico vacuolizado, entremeados por espaços vasculares. Algumas células apresentam pigmento acastanhado. Cápsula preservada.
Luna 8	Carcinoma adrenocortical invasivo	Descrição microscópica: tamanho da formação: > 2 cm. A análise microscópica revela múltiplas formações nodulares pouco circunscritas e por vezes parcialmente encapsuladas, compostas por células poliédricas exibindo citoplasma eosinofílico frequentemente repleto por pequenos vacúolos, com núcleo redondo, nucléolo conspícuo e anisocariose acentuada. Tais células estão dispostas em lóbulos e trabéculas e exibem ocasionais figuras de mitose (0 a 2 mitose/campo de 400x). Há trechos de invasão em cápsula conjuntiva e tecido adiposo adjacente. Células neoplásicas são ocasionalmente vistas na luz de vasos sanguíneos. Precursores hematopoiéticos são observados em inúmeros focos. Notam-se trechos de congestão, foco de trombose, hemorragia, necrose, mineralização e infiltrado multifocal moderado de macrófagos repletos de hemossiderina
9 Max	Carcinoma adrenocortical	A análise microscópica de nódulo em adrenal revela neoplasia bem demarcada e não encapsulada localizada na região cortical, estendendo-se a região medular. As células estão arranjadas em trabéculas ora em ninhos. Estas apresentam citoplasma distinto ligeiramente eosinofílico e com pequenos vacúolos, núcleo ovalado com cromatina fina e único nucléolo distinto. Anisocariose e anisocitose moderada. Presença de foco central de mineralização e áreas de invasão capsular.
10 (Filó)	Carcinoma adrenocortical bem diferenciado	A análise microscópica revela neoplasia caracterizada pela proliferação de células adrenocorticais. Estas exibem citoplasma amplo, vacuolar de bordos distintos e moderada anisocitose. Os núcleos são arredondados com nucléolo conspícuo. Figuras de mitose são frequentes, com 8 mitoses em 10 campos, no aumento de 40x. Observam-se fragmentos com necrose, hemorragia e trombose vascular fibrinosa. Por vezes, proliferação de traves de tecido conjuntivo estão presentes em alguns focos. Mastócitos isolados estão presentes em alguns fragmentos.
11 Meg	Adenoma adrenocortical; Mielolipoma;	A análise microscópica revela tecido de adrenal com neoplasia benigna circunscrita e parcialmente encapsulada caracterizada pela proliferação de células da zona cortical dispostas em trabéculas anastomosantes e ninhos. As células revelam citoplasma amplo, eosinofílico, finamente vacuolar com bordos distintos. Os núcleos são arredondados com discreta evidência nucleolar. Figuras de mitose não são identificadas. Observam-se múltiplos focos a distensão de espaços vasculares e hemorragia. Por vezes necrose fibrinosa está presente em discreta quantidade em alguns focos. Adjacente evidencia-se trecho circunscrito e não encapsulado com moderada proliferação de tecido adiposo típico e a presença de precursores da série eritroide, mieloide e megacariocítica em perimeio. Pigmentos hemossiderínicos estão presentes em múltiplos focos em moderada quantidade.
12 Mel	Adenoma adrenocortical; Hiperplasia adrenocortical;	A análise microscópica revela neoplasia benigna circunscrita e parcialmente encapsulada caracterizada pela proliferação de células da zona cortical. As células apresentam citoplasma amplo, eosinofílico, finamente vacuolar com bordos distintos. Os núcleos são arredondados com discreta evidência nucleolar. Figuras

	Hematopoiese extramedular; Hemorragia.	de mitoses não são identificadas. Observa-se distensão de espaços vasculares e focos com hemorragia em permeio. Precusores da série eritroide, mieloide e megacariocítica estão presentes. O parênquima adjacente revela trechos não encapsulados com focos de acentuada proliferação de células da zona cortical.
13 Mel	Feocromocitoma maligno com invasão vascular	A análise microscópica revela formação pouco circunscrita em região medular composta por pacotes, pequenos lóbulos e mantos de células com citoplasma eosinofílico finamente granular e núcleo redondo a oval com cromatina grosseira, nucléolos proeminentes e anisocariose acentuada. Figuras de mitose são ocasionais (0 a 1 mitose por campo de 400x). Tais células exibem compressão e invasão do córtex adrenal adjacente e estão acompanhadas por áreas de hemorragia, necrose e focos de infiltrado neutrofílico e linfoplasmocitário discretos a moderados. Há focos de invasão das células neoplásicas em cápsula conjuntiva e em vaso sanguíneo adjacente, formando êmbolo neoplásico exuberante.
14 Mel	Adenoma adrenocortical	A análise microscópica de nódulo em adrenal revela neoplasia bem demarcada e encapsulada localizada na região cortical, estendendo-se a região medular. As células estão arranjadas em trabéculas ora em ninhos. Estas apresentam citoplasma distinto ligeiramente eosinofílico e com pequenos vacúolos, núcleo ovalado com cromatina fina e único nucléolo distinto. Anisocariose e anisocitose discreta. Nota-se entremeados as células, pequenos espaços vasculares, alguns preenchidos por células de linhagem eritroide e mieloide, inclusive megacariócitos. Hemossiderófagos são vistos em discreta quantidade.
15 Nina	Adenoma adrenocortical Hiperplasia adrenocortical.	A análise microscópica revela neoplasia circunscrita, encapsulada por tecido fibroso e composta pela proliferação de células adrenocorticais dispostas. As células apresentam citoplasma amplo, eosinofílico de com bordos distintos. Os núcleos são arredondados com rara evidênciação nucleolar. Figuras de mitoses são ocasionalmente vistas. Adjacente, evidencia-se hiperplasia de agrupamentos de células adrenocorticais sem atipia. Congestão e precusores da série eritroide, mieloide e megacariocítica estão presentes.
16 Nina	Neoplasia adrenocortical bem diferenciada morfolologicamente favorável para adenoma; Hiperplasia adrenocortical nodular multifocal.	A análise microscópica revela formações nodulares por vezes parcialmente encapsuladas, compostas por células poliédricas exibindo citoplasma eosinofílico frequentemente repleto por pequenos vacúolos, com núcleo redondo, nucléolo conspícuo e anisocariose discreta. Tais células estão dispostas em lóbulos e trabéculas, exibindo raras figuras de mitose (0 a 1 mitose por campo de 400x). Há focos de trombose, hemorragia e trechos de compressão do tecido cortical e medular adjacente. Precusores hematopoiéticos são observados em múltiplos focos. Observam-se focos de hiperplasia nodular com focos de extrusão cortical em cápsula conjuntiva. Nota-se infiltrado multifocal moderado de macrófagos repletos por hemossiderina.
17 Sofia	Neoplasia adrenocortical bem diferenciada sugestiva de carcinoma adrenocortical	Descrição microscópica: A análise microscópica revela neoplasia adrenocortical bem diferenciada e parcialmente encapsulada. As células exibem citoplasma amplo, finamente vacuolar e eosinofílico com discreta anisocitose. Os núcleos são centrais, arredondados e com discreta evidênciação nucleolar. Figuras de mitoses são raras. Observa-se em permeio, múltiplos focos com congestão acentuada e trombose vascular fibrinosa. Pigmentos de hemossiderina são frequentes. Também, em permeio evidenciam-se múltiplos focos com a presença de precusores hematopoiéticos. A região capsular evidencia trechos de moderada fibroplasia e agregados de células adrenocorticais bem diferenciadas. Hemorragia pericapsular está presente.

18 Susi	Carcinoma adrenocortical	A análise microscópica dos fragmentos evidencia neoplasia caracterizada pela proliferação de células poligonais com discreto a moderado pleomorfismo e dispostas de ninhos a lóbulos. As células revelam citoplasma amplo eosinofílico, com bordos distintos e por vezes com fina vacuolização. Os núcleos são arredondados com discreta anisocitose e com evidência nucleolar. Figuras de mitoses são identificadas. Observam-se pigmentos acastanhados (compatível com lipofusina) no interior citoplasmático de algumas células. Invasão neoplásica capsular presente.
19 Susi	Neoplasia adrenocortical bem diferenciada, suspeita para carcinoma adrenocortical bem diferenciado.	A análise microscópica revela secções de adrenal caracterizadas por neoplasia epitelial composta pela proliferação de células adrenocorticais com discreto pleomorfismo e dispostas em trabéculas. As células exibem citoplasma amplo, de bordos distintos, vacuolar e com discreta anisocitose. Os núcleos são arredondados, centrais, com nucléolo único conspicuo e discreta anisocariose. Figuras de mitoses são discretamente vistas. Também, observa-se em permeio, congestão trechos com hemorragia e precursores hematopoiéticos. Observa-se região capsular com trechos de acentuada fibroplasia, hemorragia, concomitante a focos com presença de agregados de células adrenocorticais.
20 Suzi	Neoplasia adrenocortical bem diferenciada sugestiva para carcinoma; Mielolipoma focal	A análise microscópica revela formação nodular moderadamente circunscrita e parcialmente encapsulada composta por células poliédricas exibindo citoplasma eosinofílico frequentemente repleto por pequenos vacúolos, com núcleo redondo, nucléolo conspicuo e anisocariose moderada. Tais células estão dispostas em lóbulos e trabéculas e exibem ocasionais figuras de mitose (0 a 1 mitose por campo de 400x). Há trechos de compressão do tecido cortical e medular adjacente, com focos de invasão em cápsula conjuntiva. Observa-se foco contendo tecido adiposo bem diferenciado, permeado por numerosos precursores hematopoiéticos. Notam-se trechos de congestão, focos de trombose, hemorragia e infiltrado multifocal moderado de macrófagos repletos por hemossiderina.