

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura

Tássia Rodrigues Ferreira da Silva

PORTO ALEGRE

2016/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura

**Autora: Tássia Rodrigues Ferreira
da Silva**

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em
Medicina Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes
Pöpl**

**Coorientador: M.V. Guilherme Luiz
Carvalho de Carvalho**

PORTO ALEGRE

2016/2

AGRADECIMENTOS

Hoje finalizo uma etapa de um sonho que se tornou realidade. Desde sempre quis ser Médica Veterinária e para isto se tornar real não posso deixar de agradecer àqueles que estiveram juntos comigo nessa árdua caminhada.

Não é fácil, enquanto pessoa negra, ocupar espaço na Academia, lugar homogeneamente branco e que ainda reflete o racismo no qual nossa sociedade está inserida. Inúmeras vezes me questionei se o meu lugar era realmente na Veterinária e muitas vezes pensei em desistir de insistir em me inserir nesse local.

Agradeço imensamente à minha mãe Doris e minha avó Thereza, duas guerreiras que nunca desistiram de acreditar em mim e que sempre serão meu incentivo para continuar. Somos um tripé que não se deixa derrubar. Não tenho palavras pra expressar todo o meu amor por vocês.

Agradeço meu pai Jair que, mesmo um pouco mais distante, também nunca deixou de me incentivar e apoiar à maneira dele, mas que também fez toda a diferença nessa minha trajetória acadêmica. E à minha irmã Laura, sempre questionadora, já me fazendo ter paciência com os futuros proprietários que terei na vida profissional.

Ao meu namorado, Dyozyfer, pelo amor, paciência, incentivo, por enxugar minhas lágrimas quando achei que não ia dar e por sempre ter uma palavra de conforto. Chegastes no final desse trajeto e reconheço que não foi fácil me aturar. Tua presença foi fundamental para o encerramento dessa etapa, e será para o prosseguimento das próximas.

Durante a faculdade, conheci muitas pessoas mas poucas fizeram a diferença na minha vida dentro e fora da Favet. Larissas, Daniela, Kennya, Giovana, Tanise e Renata, obrigada por tudo. Vocês são verdadeiros presentes que a faculdade pode me proporcionar.

Para fugir do racismo institucional encrustado na Universidade, encontrei verdadeiros irmãos que compartilham das mesmas dores, dúvidas e questionamentos sobre a permanência e sobrevivência do negro, não só no espaço acadêmico mas na sociedade como um todo. Coletivo Negração e Movimento Balanta, saio mais fortalecida disso tudo graças à vocês.

Ao meu orientador Alan, meu coorientador Guilherme e toda a equipe do setor de Endocrinologia e Metabologia Veterinária do HCV-UFRGS. Obrigada por me mostrarem a magia de gostar do que se faz, e de como a Endocrinologia é incrível!

À toda equipe da Águia Veterinária, local que me acolheu por quatro anos como estagiária e que me ensinou muito do que quero ser na vida profissional.

E aos animais! Ao meu finado Fred, aquele que despertou em mim o amor por esses seres tão puros. Ao meu Obama, que chegou depois que entrei na veterinária e que me fez perceber um amor que ainda não tinha percebido por felinos. Ao finado Lasanha, que teve uma passagem tão rápida, mas infinitamente significativa na minha vida. E todos aqueles que passaram e passarão por mim, contribuindo sempre pra minha formação e constante atualização.

OBRIGADA!!!!

RESUMO

O hiperadrenocorticismo (HAC), ou síndrome de Cushing, é a endocrinopatia mais frequente entre cães adultos a idosos. O HAC está associado com a produção ou administração excessiva de glicocorticoides, ocorrendo de forma espontânea por um tumor de origem hipofisária, neoplasia adrenocortical, ou ainda de forma iatrogênica.

Os animais afetados desenvolvem um espectro de distúrbios funcionais e de lesões em consequência dos efeitos dos hormônios glicocorticoides sobre diversos processos bioquímicos do organismo, como a gliconeogênese, a lipólise, catabolismo proteico e seus efeitos antiinflamatórios e imunossupressores.

Associando uma boa anamnese, um exame clínico e as alterações, mesmo inespecíficas, dos resultados dos perfis laboratoriais, a intuição clínica constitui o principal ponto de partida para um bom plano de diagnóstico. Para confirmação, normalmente é realizado o teste de supressão de dexametasona em baixa dose (TSPBDD), teste de estimulação de ACTH (TeACTH) e a dosagem de ACTH endógeno (ACTHe).

Apesar de diversas opções terapêuticas estarem disponíveis, incluindo abordagens cirúrgicas, o emprego de trilostano e/ou mitotano constituem a principal modalidade de terapia.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticismo. Cães. Cushing. Glicocorticoides. Tratamento.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism (HAC), or Cushing's syndrome, is the most frequent endocrinopathy between adult and elderly dogs. HAC is associated with the production or excessive administration of glucocorticoids, occurring spontaneously by a tumor of pituitary origin, adrenocortical neoplasia, or even iatrogenic form.

Affected animals develop a spectrum of functional disorders and lesions as a consequence of the effects of glucocorticoid hormones on various biochemical processes of the organism, such as gluconeogenesis, lipolysis, protein catabolism and its antiinflammatory and immunosuppressive effects.

By associating a good anamnesis, a clinical examination and even non-specific changes in the results of the laboratory profiles, clinical intuition is the main starting point for a good diagnostic plan. For confirmation, the low dose dexamethasone suppression test (TSPBDD), the ACTH stimulation test (TeACTH) and the endogenous ACTH dosage (ACTHe) are usually performed.

Although several therapeutic options are available, including surgical approaches, the use of trilostane and/or mitotane is the main modality of therapy.

Keywords:*Hyperadrenocorticism. Dogs. Cushing. Glucocorticoids.Treatment.*

LISTA DE ABREVIATURAS

μg – microgramas

3 β -HSD – 3 beta-hidroxiesteroidesdesidrogenase

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

ALT - Alanina aminotransferase

AMPc – Monofosfato de adenosina cíclico

Ca⁺⁺ - Cálcio ionizado

CCK – Colecistoquinina

cPLI – Lipase Pancreática Específica

CRH – Corticotroina

dL – Decilitros

EDTA – Ácido etileno diaminotetracético

FA – Fosfatase alcalina

FSH – Hormônio folículo-estimulante

FvW – Fator de Von Willebrand

GH – Hormônio do crescimento

HAC – Hiperadrenocorticismo

HAD – Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

TSADD – Teste de Supressão com Alta Dose de Dexametasona

HPD – Hiperadrenocorticismo pituitário-dependente

kg – Quilogramas

LH – Hormônio luteinizante

mg – Miligramas

mmHg – Milímetros de Mercúrio

NaCl – Cloreto de sódio

nmol/L – Nanomol por litro

pCO₂ – Pressão de gás carbônico

pO₂ – Pressão de oxigênio

RAA – Renina-angiotensina-aldosterona

RC:CU – Relação cortisol:creatinina urinária

RM – Ressonância Magnética

SDRAR – Síndrome de degeneração retinal adquirida repentina

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computadorizada

TeACTH – Teste de estimulação de ACTH

TEP – Tromboembolismo Pulmonar

TSBDD – Teste de Supressão com Baixa Dose de Dexametasona

TSH – Tireotrofina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Sinais clínicos alterações que podem ser encontradas no exame físico em cães com HAC	18
Quadro 2 -	Alterações que podem ser encontradas em exames laboratoriais de cães com HAC	34
Quadro 3 -	Resultados e interpretação do TSBDD	41
Quadro 4 -	Resultados e interpretação do teste de estimulação de ACTH	42
Quadro 5 -	Critérios de interpretação da RC:CU	43
Quadro 6 -	Resultados e interpretação do TSADD	45

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (HPD)	13
2.2	Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAD)	14
2.3	Hiperadrenocorticismo iatrogênico	14
3	ASPECTOS CLINICOS	16
3.1	Idade, raça e sexo	16
4	SINAIS CLÍNICOS	17
4.1	Poliúria e polidipsia	19
4.2	Polifagia	19
4.3	Distensão abdominal	20
4.4	Fraqueza muscular	21
4.5	Sintomas cutâneos	22
4.6	Sintomas respiratórios	23
4.7	Hepatomegalia	24
4.8	Anestro ou atrofia testicular	24
4.9	Síndrome de degeneração retinal adquirida repentina (SDRAR)	24
5	COMPLICAÇÕES MÉDICAS ASSOCIADAS AO	25
	HIPERADRENOCORTICISMO CANINO	
5.1	Exacerbação da doença subclínica durante a terapia	25
5.2	<i>Diabetes mellitus</i>	26
5.3	Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva	26
5.4	Tromboembolismo pulmonar (TEP)	28
5.5	Infecções do trato urinário e urolitíase	29

5.6	Pancreatite aguda	29
5.7	Síndrome macrotumoral hipofisária	30
6	DIAGNÓSTICO	32
6.1	Patologia clínica	32
6.2	Diagnostico por imagem	34
6.2.1	Radiologia	34
6.2.2	Ultrassonografia abdominal	35
6.2.3	Tomografia computadorizada e ressonância magnética	36
6.3	Testes de triagem	37
6.3.1	Teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD)	39
6.3.2	Teste de estimulação com ACTH (TEACTH)	41
6.3.3	Relação cortisol/creatinina urinária (RC:CU)	42
6.3.4	Dosagem do ACTH endógeno (ACTHe)	43
6.3.5	Teste de supressão com alta dose de dexametasona (TSADD)	44
7	TRATAMENTO	46
7.1	Mitotano	46
7.2	Trilostano	48
7.3	L-deprenil (Anipryl®)	49
7.4	Cetoconazol (Nizoral®)	49
7.5	Adrenalectomia	50
8	PROGNÓSTICO DO HIPERADRENOCORTICISMO CANINO	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo (HAC), ou síndrome de Cushing, é a endocrinopatia mais frequente entre cães adultos a idosos. Está associada com a produção ou administração excessiva de glicocorticoides, ocorrendo de forma espontânea por um tumor de origem hipofisária, neoplasia adrenocortical, ou ainda iatrogênica. Tumores hipofisários constituem cerca de 85% dos casos relatados, enquanto que os 15% restantes se manifestem na forma adrenocortical. No hiperadrenocorticismo canino hipófise-dependente (ACTH-dependente), a condição se manifesta geralmente pela presença de tumores benignos (microadenomas) secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), levando as adrenais à secreção intensa de cortisol e hiperplasia das mesmas. Na forma ACTH-independente (adrenocortical), adenomas ou carcinomas presentes em uma ou ambas adrenais, produzem cortisol em excesso, independente das concentrações de ACTH que a hipófise secreta.

Aparentemente não apresenta predisposição sexual, embora a forma adrenocortical tenha sido relatada mais em fêmeas. Podem afetar diversas raças, dentre elas Poodle, Dachshund, Terriers, Pastor Alemão, Beagle e Labrador Retriever. (NELSON; COUTO, 2001; MCGAVIN, 2013).

Os animais afetados desenvolvem um espectro de distúrbios funcionais e de lesões em consequência dos efeitos dos hormônios glicocorticoides sobre diversos processos bioquímicos do organismo, como a gliconeogênese, a lipólise, catabolismo proteico e seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores.

Esta síndrome, baseada num estudo realizado pelo neurocirurgião Harvey Cushing, referia-se a um quadro clínico particular de obesidade, afecções cutâneas e hipertensão arterial demonstrado em pacientes humanos e justificado pela presença de um adenoma basofílico na hipófise (anteriormente designado “basofilismo hipofisário”) (NICOLAS, 2004).

Os sinais clínicos mais comuns do hiperadrenocorticismo incluem polidipsia, poliúria, polifagia, dispneia, aumento de volume abdominal, alopecia ou hipotricose e fraqueza muscular. Um cão afetado pode apresentar um ou todos estes sintomas. Algumas alterações nas análises sanguíneas de rotina também podem causar suspeita de hiperadrenocorticismo, principalmente aumento da atividade da fosfatase alcalina e colesterol séricos. (NELSON; COUTO, 2001) Exames de imagem auxiliam no diagnóstico e podem orientar o Médico Veterinário quanto à origem do distúrbio.

O diagnóstico confirmatório normalmente é realizado pelo teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD) e teste de estimulação de ACTH (TEACTH), além de

outros menos utilizados atualmente em nossa região como o de razão urinária cortisol/creatinina (RC:CU), teste de supressão de dexametasona em alta dose (TSADD) e dosagem de ACTH endógeno (ACTHe).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o hiperadrenocorticismismo em cães.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Cerca de 80% a 85% dos casos espontâneos de hiperadrenocorticismo é ACTH-dependente, geralmente decorrentes da hipersecreção de ACTH por um adenoma corticotrófico hipofisário. Os restantes 15% a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo são independente de ACTH e resultam do aumento da secreção autônoma de glicocorticoides por um adenoma ou adenocarcinoma adrenocortical, também podendo ser causada por hiperplasia nodular bilateral das glândulas (KOOISTRA; GALAC, 2010).

2.1 Hiperadrenocorticismo Pituitário-dependente (HPD)

O hiperadrenocorticismo hipófise-dependente ou pituitário-dependente (HPD) é a causa mais comum em cães, representando 80 a 85% dos casos. A secreção excessiva de ACTH pode se originar de um microadenoma hipofisário, macroadenoma, hiperplasia corticotrófica, ou (muito raramente) adenocarcinoma resultando em hiperplasia adrenal bilateral.

A maioria dos cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente tem tumor de hipófise, com adenomas das células corticotróficas de *pars distalis* e *pars intermedia* sendo o tipo mais comum de apresentação do tumor. Segundo Peterson (2007), em um estudo utilizando a coloração imunocitoquímica, mais de 80% dos cães com hiperadrenocorticismo dependente da pituitária foram positivos para adenomas hipofisários.

A maioria dos tumores da hipófise em cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente são microadenomas, definido como um tumor menos de 10 mm de diâmetro. Estes podem comprimir a glândula pituitária restante e estender dorsalmente até o hipotálamo. No entanto, geralmente são de crescimento lento e não produzem sinais neurológicos. Embora relatado, adenocarcinomas corticotrópicos são raros (PETERSON, 2007; NELSON *et al.*, 2015).

No HPD, a inibição fisiológica por *feedback* da secreção de ACTH por níveis fisiológicos de cortisol não ocorre. Além dos efeitos sistêmicos do excesso de glicocorticoides, eles inibem outras funções hipofisárias e hipotalâmicas, resultando em hipotireoidismo secundário reversível (por inibição da secreção do TSH – tirotrófina), anestro nas fêmeas ou atrofia testicular nos machos (por inibição do FSH - hormônio folículo estimulante e LH - hormônio luteinizante) e baixa estatura em cães em crescimento (inibição do GH – hormônio do crescimento) (BANKS, 1991).

2.2 Hiperadrenocorticism adrenal-dependente (HAD)

Neoplasias adrenocorticais são responsáveis por 15 a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo canino. A grande maioria desses tumores é unilateral, mas a forma bilateral também pode ocorrer. Podem ser malignos ou benignos, sendo de difícil distinção, mesmo que histologicamente; apenas se houver evidência de metástase.

Adenomas e carcinomas ocorrem aproximadamente com a mesma frequência, mas enquanto o primeiro é representado por tumores pequenos, bem circunscritos e não invasivos, o segundo apresenta-se grande, invasivo, hemorrágico e necrótico, podendo apresentar calcificações. Caso o carcinoma esteja localizado na adrenal direita, pode invadir a veia cava, metastizando para fígado, pulmão e rim. Cerca de 50% dos adenomas e/ou carcinomas podem ser calcificados. Além disso, uma condição benigna que é a hiperplasia macronodular pode confundir-se com neoplasia adrenal.

Os tumores adrenocorticais desenvolvem-se de forma autônoma e secretam quantidades excessivas de cortisol, de forma independente do controle hipofisário. O cortisol produzido por esses tumores suprime as concentrações plasmáticas de ACTH, provocando atrofia cortical da adrenal contralateral e atrofia de todas as células normais da glândula ipsilateral. Esta atrofia pode ser observada na ultrassonografia abdominal. A maioria destes tumores respondem ao ACTH exógeno, mas não são responsivos à dexametasona (NELSON *et al.*, 2015). Foram diagnosticados casos raros de cães com tumores adrenocorticais funcionais bilaterais (FORD *et al.*, 1993).

2.3 Hiperadrenocorticismo Iatrogênico

Quando iatrogênico, ocorre devido à administração de glicocorticoides para o tratamento de uma variedade de doenças alérgicas, autoimunes, inflamatórias, ou de doenças neoplásicas. O desenvolvimento de sinais clínicos devido ao excesso de glicocorticoides depende da gravidade e da duração da exposição. Os efeitos também variam entre os animais, devido a diferenças na sensibilidade individual (PETERSON, 2007).

A administração de glicocorticoides provoca a supressão rápida e sustentada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, provocando atrofia adrenocortical bilateral, por supressão das concentrações plasmáticas de ACTH. Dependendo da dose e a atividade intrínseca do glicocorticoide, a duração da sua administração, além da preparação ou formulação, esta

supressão pode persistir durante semanas ou meses após a cessação do mesmo. Segundo Nelson e Couto (2001), os resultados dos testes com ACTH direcionam para um hipoadrenocorticismos espontâneo, apesar dos sinais compatíveis com síndrome de Cushing.

3 ASPECTOS CLÍNICOS

3.1 Idade, raça e sexo

O HAC é uma doença que acomete cães adultos a idosos, onde a forma HPD parece se manifestar mais em animais com idade entre 10 e 11 anos e a HAD aos 11 e 12 anos (PETERSON, 2007). Reusch e Feldman (1991) apontam para a faixa etária de 2 a 16 anos, com idade mediana de 7 a 9 anos na HPD, enquanto que a HAD varie entre os 6 e 16 anos, mediando os 11-12 anos. Segundo Pöppl *et al* (2016), cães com HAC estavam na faixa dos $10,2 \pm 2,86$ anos.

Qualquer raça pode desenvolver a patologia, porém poodles, dachshunds e terriers pequenos (Yorkshire, Jack Russel, Staffordshire bull terrier) apresentam maior predisposição, principalmente na forma dependente da hipófise. Segundo Nelson (2015), Pastores-alemães, Beagles e Labradores Retrievers também são acometidos. O HPD tende a ser mais frequente em cães de pequeno porte; 75% dos cães com HPD pesam menos de 20 kg. E aproximadamente 50% de cães com HAD funcional pesam mais de 20 kg.

Não há diferença apreciável na distribuição sexual no hiperadrenocorticismos dependente da hipófise; entretanto, fêmeas são mais propensas a desenvolver tumores adrenais do que machos. Em uma pesquisa, 60 a 65% dos cães com tumores adrenocorticais funcionais eram em fêmeas (REUSCH; FELDMAN, 1991; MOONEY; PETERSON, 2004). No estudo de Pöppl *et al.* (2016), 70% das fêmeas apresentaram HAC, independente da forma.

4 SINAIS CLÍNICOS

O hiperadrenocorticismo tem um início insidioso e é lentamente progressivo ao longo de muitos meses ou mesmo anos. Muitos proprietários consideram os sinais iniciais como parte do processo de envelhecimento normal de seu cão. Em alguns casos, os sinais clínicos podem ser intermitentes, com períodos de remissão e recaídas, enquanto em outros pode haver aparente aparecimento rápido e progressivo de sinais clínicos (PETERSON, 2007).

Os cães com hiperadrenocorticismo geralmente desenvolvem sinais clínicos que refletem a disfunção de muitos sistemas orgânicos, embora em alguns cães possa predominar somente um sinal clínico (NICHOLS; PETERSON; MULLEN, 1998). Cães de raças grandes podem mostrar apenas alguns sinais característicos (ou apenas um sinal) ao invés do clássico conjunto de sinais clínicos geralmente observados em raças menores (PETERSON, 2007).

A administração recente de corticosteroides (incluindo preparações oculares, orais e tópicas) deve ser verificada, para excluir o hiperadrenocorticismo iatrogênico.

Os sinais clínicos mais comuns associados ao hiperadrenocorticismo em cães são polidipsia, poliúria, polifagia, letargia, aumento de volume abdominal, respiração ofegante, fraqueza muscular e infecções recorrentes do trato urinário (NELSON; COUTO, 2015; MOONEY; PETERSON, 2004).

Manifestações dermatológicas de hiperadrenocorticismo comumente incluem alopecia (poupando a cabeça e extremidades distais) bilateral simétrica, pelagem fina, falha no crescimento do pelo, comedões, piodermite e, menos registrado, calcinose cutânea (PETERSON, 2007).

O Quadro 1 apresenta os principais sinais clínicos e alterações no exame físico de cães com HAC. Deve-se lembrar que, nem todos os animais com a síndrome desenvolvem os mesmos sinais. Os sinais são as sequelas dos efeitos combinados gliconeogênicos, imunossupressores, antiinflamatórios, catabólicos proteicos e lipolíticos dos glicocorticoides em vários sistemas orgânicos. Como essas modificações são totalmente graduais no início e o cliente acredita que sejam resultado de simples envelhecimento, apenas quando os sinais se tornam intoleráveis ou graves procura-se ajuda veterinária (FELDMAN, 1997).

Quadro 1 – Sinais clínicos e alterações que podem ser encontradas no exame físico em cães com HAC.

<p>Sinais clínicos</p>	<p>Poliúria, polidipsia Polifagia Dispneia/taquipneia, fraqueza, letargia; Distensão abdominal Alopecia endócrina Calcinose cutânea, hiperpigmentação; Incontinência urinária Anestro persistente (fêmeas), menor libido (machos); Estupor, ataxia, alterações de marcha (miotônias); Andar em círculos ou compulsivamente Alterações comportamentais Claudicação (frouxidão de ligamentos)</p>
<p>Alterações no exame físico</p>	<p>Alopecia endócrina, atrofia epidérmica (pele fina); Telangiectasia Falha crescimento pelo Distensão abdominal Hepatomegalia Atrofia muscular Hiperpigmentação cutânea, hematomas Comedões, calcinose cutânea Atrofia testicular Paralisia do nervo facial Déficit de resposta à ameaça Dispneia Miotonia, claudicação</p>

Fonte: Adaptado de Nelson (2015).

4.1 Poliúria e polidipsia

A poliúria e polidipsia são observadas na maioria dos casos e ocorre devido os glicocorticoides inibirem a secreção do hormônio antidiurético (ADH) pela neurohipófise, além de reduzirem a reabsorção tubular de água através do aumento da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, e através da inibição da ação do ADH nos túbulos. Algumas vezes observam-se infecções do trato urinário inferior a partir da imunossupressão secundária ao excesso de cortisol e seus sinais associados de polaquiúria, hematúria e estrangúria (NICHOLS; PETERSON; MULLEN, 1998).

Em quase todos os casos de hiperadrenocorticismo, observa-se a polidipsia (definida como ingestão de água >100 ml/kg de peso corpóreo por dia) e poliúria (definida como produção de urina >50 ml/kg de peso corpóreo dia). Sede excessiva, noctúria, incontinência e/ou micção em locais inapropriados são geralmente relatados pelos proprietários. A polidipsia ocorre secundária à poliúria, que é apenas parcialmente responsivo à privação de água. A causa precisa da poliúria permanece inalterada, mas pode estar associada a aumento da taxa de filtração glomerular, inibição da liberação de vasopressina (hormônio antidiurético – ADH), inibição da ação do ADH nos túbulos renais ou possivelmente aceleração da inativação da ADH. Os cães com macroadenomas podem apresentar sinais de *diabetes insipidus* central concomitante devido à compressão do lobo posterior da hipófise e do hipotálamo (MOONEY, PETERSON; 2004).

4.2 Polifagia

O aumento do apetite é um sinal bem comum, mas muitos proprietários ignoram isso achando ser um sinal de boa saúde. O apetite voraz, no entanto, pode causar preocupação, especialmente se o cão anteriormente tinha um apetite fraco.

Fome, saciedade e comportamento de comer são controlados principalmente por regiões específicas do sistema nervoso central (SNC), porém, muitos fatores interferem na função destas áreas. Assim, a polifagia pode ser classificada como primária (anormalidade no SNC) ou secundária (problema sistêmico que acomete o SNC). O comportamento de comer é controlado pelo hipotálamo. O núcleo lateral do hipotálamo representa o centro da alimentação, visto que a estimulação destas áreas faz com que o animal coma, e sua destruição causa anorexia grave e, potencialmente, fatal. O centro da alimentação parece estar constantemente ativo, a menos que seja inibido pelo centro da saciedade – no período pós-

prandial, por exemplo. Fatores neurais e não neurais desempenham papel na regulação. Fatores não neurais, como concentração sérica de glicose, aminoácidos ou metabólitos lipídicos reduzidos, resultam em fome devido à estimulação dos centros neurais. O apetite e ingestão de alimentos são frequentemente aumentados, como resultado direto do hiperadrenocorticismismo (FRASER *et al.*, 1991).

4.3 Distensão abdominal

O perfil abdominal “barrigudo” ou pendular em casos de hiperadrenocorticismismo é o sintoma clássico em seres humanos, estando presente em 90 a 95% dos cães afetados. Acredita-se que este seja o resultado cumulativo de vários fatores: o aumento do peso do conteúdo abdominal, juntamente com o decréscimo do vigor muscular. Parte do peso maior do conteúdo abdominal se deve à redistribuição de tecido adiposo de diversas áreas de reserva para o abdômen (FELDMAN, 1997). Quando o peso da gordura abdominal é acrescentado às dimensões e peso do fígado (efeito do cortisol), à bexiga cronicamente repleta e dilatada, e a depleção muscular resultante diretamente do excesso de cortisol, resultará em abdômen pendular. O catabolismo proteico é responsável pela depleção muscular. Os músculos enfraquecidos pelos efeitos dos glicocorticoides simplesmente não podem evitar a protuberância do ventre (FELDMAN, 1997).

Uma explicação alternativa para a acumulação de gordura abdominal pode estar no sistema nervoso autônomo, que é conhecido por modular a lipólise, a lipogênese e o número de células adiposas de um modo específico do compartimento. Este enigma metabólico pode ter sido amplamente resolvido por observações recentes em roedores e humanos que o excesso de glicocorticoides altera a atividade do AMPc, um sensor de estado de energia celular e regulador de enzimas no metabolismo lipídico, de uma forma específica do tecido. O excesso de glicocorticoides causa a inibição do AMPc no tecido adiposo, o que pode explicar o acúmulo de lipídios no tecido adiposo visceral e, em conjunto com o AMPc hepático anormal, contribui para o desenvolvimento de fígado gorduroso, dislipidemia e resistência à insulina. No hipotálamo, os glicocorticoides aumentam a atividade do AMPc, o que leva ao aumento da fome (RIJNBERK; KOOISTRA; 2010).

4.4 Fraqueza muscular e pseudomiopia

O início gradual da letargia e intolerância ao exercício é geralmente considerado pela maioria dos tutores como características do envelhecimento do animal. Só quando a fraqueza muscular torna-se grave, refletindo na incapacidade de subir escadas ou no sofá, por exemplo, traz a preocupação ao proprietário. A letargia, os tremores excessivos e a baixa tolerância ao exercício são provavelmente uma expressão da perda muscular e fraqueza. Além do desenvolvimento de um abdômen pendular, a diminuição da massa muscular pode ser observada em torno dos membros, sobre a coluna ou sobre a região temporal. A fraqueza muscular é o resultado da perda muscular provocada pelo catabolismo proteico e diminuição generalizada da bomba de sódio-potássio no músculo esquelético.

Uma das mais importantes funções dos glicocorticoides é o controle do metabolismo e, em particular, a estimulação da gliconeogênese hepática que envolve a conversão de aminoácidos em carboidratos, resultando no aumento do glicogênio hepático e aumento da glicose sanguínea.

Segundo Klein (2014), os efeitos glicocorticoides sobre o metabolismo dos carboidratos é permissível, ou seja, é necessário para as ações gliconeogênicas do glucagon e ações glicogenolíticas da adrenalina. Eles têm efeitos semelhantes à insulina sobre o metabolismo do glicogênio hepático, estimulando a gliconeogênese; e agem de modo diferente nos tecidos periféricos, pois inibem a captação da glicose, particularmente nos músculos e nas células adiposas. Assim, a síntese de proteínas é inibida pelos glicocorticoides e o catabolismo proteico é acentuado, com liberação concomitante de aminoácidos, favorecendo a gliconeogênese hepática. As altas concentrações de cortisol resultam em consumo muscular e enfraquecimento ósseo.

Ocasionalmente, cães com hiperadrenocorticismos desenvolvem pseudomiopia, caracterizada por contrações musculares persistentes e ativas que continuam após estímulos voluntários ou involuntários. Todos os membros podem ser afetados, mas os sinais são geralmente mais graves nos membros posteriores. Os membros afetados são rígidos e retornam rapidamente à extensão após serem flexionados passivamente. Em alguns casos, a flexão passiva pode ser difícil ou impossível de alcançar devido ao tônus muscular persistente. Os músculos são geralmente ligeiramente hipertrofiados ao invés de serem atrofiados e uma covinha miotônica pode ser provocada pela percussão do músculo afetado. As descargas bizarras de alta frequência são observadas na eletromiografia (MOONEY; PETERSON, 2009).

4.5 Sintomas cutâneos

De início, os cães que possuem Síndrome de Cushing apresentam mudanças mais comuns na pelagem, perdendo o brilho e aspecto saudável (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996), com o pelo tornando-se facilmente epilável (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985). Com o passar do tempo, os pelos perdem-se, e o animal passa a ter alopecia e hipotricose. Na maioria dos casos, a perda de pelo é simétrica, bilateral e envolve o tronco, poupando a cabeça e extremidades distais (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). A alopecia simétrica bilateral é menos pronunciada em cães de pelagem curta, e nestes animais a alopecia aparece mais frequentemente de maneira espessa e falhada (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985). A mudança na cor da pelagem pode ser observada como sinal cutâneo inicial em alguns cães. Os pelos pretos tornam-se claros ou cor de ferrugem e os pelos marrons clareiam para marrom claro ou loiro. Esta mudança na pigmentação pode envolver todo o comprimento da haste do pelo ou apenas porções distais. No último caso, a mudança da cor do pelo parece devido ao descoloramento pelo sol porque os pelos não crescem na velocidade normal. A mudança na cor uniforme parece ser mediada por hormônios sexuais. A mudança na cor da pelagem com outros poucos sinais de HAC é indicativa de um desequilíbrio do hormônio sexual gonadal ou de neoplasia adrenal, especialmente adenocarcinomas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). A hiperpigmentação cutânea difusa é também um sinal frequente. Histologicamente há um aumento no número de melanócitos encontrados no extrato córneo, epiderme basal, e derme. A hiperpigmentação pode ser encontrada em causas adrenais ou pituitárias da síndrome de Cushing (FELDMAN, 1997).

O catabolismo proteico causa atrofia do colágeno e também leva a hematomas excessivos após punção venosa ou traumas menores. A cicatrização de feridas é extraordinariamente lenta (presumivelmente devido à inibição da proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno) e, frequentemente, sofrem deiscência. Até cicatrizes antigas podem começar a desagregação.

Provavelmente relacionada às alterações induzidas por glicocorticoides no metabolismo ósseo, o cálcio pode ser depositado na derme, causando lesões cutâneas. A calcinose cutânea pode ser vista em até 40% dos pacientes, mas a incidência nos casos precoces é baixa. Ocorre mais comumente sobre a parte dorsal do pescoço, na nádega ou nas regiões axilar e inguinal. As lesões precoces são firmes, de pápulas a placas dérmicas esbranquiçadas. Com o tempo, a pele subjacente fica avermelhada, ulcerada, e formam-se crostas. As lesões antigas podem parecer piodermites ou dermatites piodtraumáticas e

frequentemente são pruriginosas. A atrofia da pele e a supressão imunológica aumentam a suscetibilidade a lesões e infecções cutâneas como a podermite bacteriana, dermatite por *Malassezia sp.* e a demodicose (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Não é exagero dizer que um animal adulto com demodicose deve ser suspeito de hipercortisolismo ou hipotireoidismo (RIJNBERK; KOOISTRA; 2010).

Flebestasias cutâneas são vistas em até 40% dos cães com HAC, especialmente no ventre e região medial das coxas. Estas lesões vasculares são maculares, papulares e eritematosas, com até 6mm de diâmetro. Escaras de pressão (úlceras de decúbito) são comuns em cães grandes com HAC (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). As infecções de pele vistas no HAC ocorrem principalmente em áreas hipotricóticas e alopecicas. Tipicamente, a infecção é folicular, mas pústulas grandes, superficiais não foliculares (impetigo bolhoso) com mínima inflamação podem ser vistas. As infecções nestes cães respondem mal ao tratamento ou recidivam imediatamente após suspensão do mesmo. Nos casos em que a resposta aos antibióticos seja má, múltiplos raspados profundos de pele devem ser feitos para checar se existe demodicose (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

4.6 Sintomas respiratórios

Complicações respiratórias no HAC incluem respiração ofegante, broncopneumonia, mineralização e fibrose distrófica e tromboembolismo pulmonar (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Cães com HAC frequentemente apresentam uma respiração de curta amplitude com rápido período de descanso. Estes animais têm aumento de depósito de gordura sobre o tórax, perda da musculatura e fraqueza dos músculos envolvidos na respiração. O aumento da gordura abdominal e hepatomegalia promovem um acentuado distúrbio no mecanismo da respiração (FELDMAN, 1997). Além disso, a atrofia da musculatura respiratória (intercostais e diafragma) colabora para a dificuldade respiratória. O tromboembolismo é um quadro patológico presente em alguns cães com síndrome de Cushing, podendo apresentar sinais crônicos ou desenvolver uma angústia respiratória (FELDMAN, 1997).

A mineralização distrófica de tecidos moles é uma característica importante encontrada em cães com HAC. O exato mecanismo da mineralização pulmonar não é conhecido, mas a alta concentração plasmática de cortisol pode alterar o colágeno, e causar um efeito catabólico sobre esta proteína, o que resulta na ligação de cálcio à matriz orgânica da proteína alterada (BERRY *et al*, 2000). O estado ofegante excessivo é muito comum e

pode se dever a redução da complacência pulmonar, hipertensão pulmonar ou aos efeitos diretos do cortisol no centro respiratório (NICHOLS, PETERSON, MULLEN, 1998).

4.7 Hepatomegalia

O fígado com volume aumentado é típico do hiperadrenocorticismo, contribuindo para o aumento de volume abdominal. O fígado fica tipicamente tumefeito, grande, pálido e friável. A hepatomegalia é facilmente palpável por causa da fraqueza dos músculos abdominais. O fígado pode estar tão grande em alguns casos que o veterinário pode suspeitar de um grande tumor no abdome ou de ascite.

Os glicocorticoides tem efeito direto no tecido adiposo, aumentando a taxa de lipólise e redistribuindo a gordura no fígado e abdome, contribuindo para a hepatomegalia e o abdômen pendular.

4.8 Anestro ou atrofia testicular

As fêmeas inteiras que possuem HAC geralmente param de ciclar, muitas vezes por anos, indicando a duração do processo da doença. No macho inteiro, ambos os testículos se tornam mais finos e esponjosos. Anestro ou atrofia testicular ocorrem devido ao efeito do *feedback* negativo das altas concentrações de cortisol na hipófise, suprimindo a secreção de hormônios gonadotrópicos.

4.9 Síndrome de degeneração retinal adquirida repentina (SDRAR)

A SDRAR é um distúrbio de etiologia desconhecida que causa cegueira repentina e permanente em cães adultos. É caracterizada por degeneração não inflamatória e perda dos fotorreceptores retiniais. Sugeriu-se uma associação entre a SDRAR e hiperadrenocorticismo (MATTSON *et al.*, 1992).

5 COMPLICAÇÕES MÉDICAS ASSOCIADAS AO HIPERADRENOCORTICISMO CANINO

Devido aos efeitos multissistêmicos da hipercortisolemia a longo prazo, os cães com síndrome de Cushing geralmente desenvolvem sinais clínicos que refletem a disfunção de muitos órgãos. Em alguns cães, entretanto, um sinal clínico pode predominar. Às vezes, os sinais clínicos comuns associados ao hiperadrenocorticismismo podem mascarar problemas mais sérios. Por exemplo, o sinal clínico frequente de poliúria e polidipsia pode obscurecer outras desordens poliúricas subjacentes ou concorrentes, tais como pielonefrite ou diabetes mellitus. Embora a maioria dos cães com hiperadrenocorticismismo pareçam saudáveis quando examinados, complicações sérias e com risco de vida podem ocorrer secundariamente ao excesso de cortisol. Complicações associadas ao hiperadrenocorticismismo incluem, mas não se limitam a, pielonefrite, diabetes mellitus, hipertensão sistêmica, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva, glomerulonefrite, tromboembolismo pulmonar, disfunção neurológica avançada secundária a grandes tumores da glândula pituitária e insuficiência iatrogênica de glicocorticoides após terapia médica com mitotano. Essas complicações podem ocorrer de forma insidiosa durante longos períodos de tempo ou, em alguns casos, causar morte súbita (NICHOLS, 1997).

5.1 Exacerbação da doença subclínica durante a terapia

As doenças subclínicas inflamatórias ou alérgicas, como a artrite degenerativa e a hipersensibilidade à picada de pulga, ou ainda a dermatite atópica e bronquite crônica são por vezes exacerbadas durante o tratamento com trilostano (ou outra terapêutica como o mitotano) para o hiperadrenocorticismismo. Com menor frequência, os cães tratados para hiperadrenocorticismismo desenvolvem perturbações imunomediadas ou neoplásicas tais como anemia hemolítica, trombocitopenia, mastocitoma ou linfoma. Aparentemente, os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores do cortisol podem mascarar ou causar remissão de problemas concomitantes que se tornam clinicamente óbvios após a resolução da hipercortisolemia.

5.2 *Diabetes mellitus*

Alterações do metabolismo da glicose ocorrem frequentemente em cães com hiperadrenocorticismo. Segundo Nichols (1997), aproximadamente 40% a 60% dos cães têm hiperglicemia em jejum, enquanto a prevalência de *diabetes mellitus* evidente em cães com hiperadrenocorticismo é de cerca de 10%. Segundo o estudo de Pöppl *et al.*(2016), a prevalência de *diabetes mellitus* em cães com HAC foi de 16%. A resistência à insulina, caracterizada pela presença de hiperinsulinemia endógena em face de uma concentração plasmática normal ou alta de glicose, também é uma característica comum do HAC em cães. Fatores que afetam o metabolismo da glicose em cães com excesso de glicocorticoides incluem aumento da gliconeogênese hepática e diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos.

O diagnóstico de *diabetes mellitus* em um paciente com hiperadrenocorticismo estabelecido é geralmente direto (concentração de glicose >180mg/dL associada à glicosúria e/ou cetonúria). Muitas vezes, o proprietário observa um aumento repentino da sede, do apetite e da produção de urina no cão com Cushing que tem sido razoavelmente bem controlado. (NICHOLS, 1997).

Por outro lado, o diagnóstico de hiperadrenocorticismo em cães com diabetes mellitus evidente é difícil por razões clínicas, uma vez que muitos sinais clínicos (poliúria, polidipsia, polifagia e hepatomegalia) são concomitantes a ambos os distúrbios. Além disso, a contagem completa de células sanguíneas (leucocitose), perfil bioquímico sérico (aumentos da atividade da fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase e da concentração de colesterol e triglicérides), radiografias e resultados de ultrassom das duas doenças são muitas vezes semelhantes (NICHOLS, 1997).

5.3 Hipertensão arterial e Insuficiência Cardíaca Congestiva

A regulação da pressão arterial sistêmica envolve relações complexas entre os sistemas adrenérgicos, renal, endócrino e vascular e é proporcional ao débito cardíaco e a resistência periférica total. O débito cardíaco depende da frequência cardíaca e do volume sistólico e se relaciona com a água corporal total. Um aumento no cloreto de sódio (NaCl) intracelular resulta em um aumento do Ca^{++} citosólico, acentuando o tônus arteriolar e aumentando a sensibilidade aos vasopressores (angiotensina II, catecolaminas). Os esteroides aumentam a retenção de NaCl e angiotensinogênio. A ativação do sistema renina –

angiotensina – aldosterona (RAA) eleva a pressão sistêmica por aumentar tanto o volume sistólico como a resistência periférica total. A angiotensina II é um vasoconstritor potente (aumentando a resistência periférica total) e a aldosterona causa retenção renal de NaCl (aumentando o volume sanguíneo e a resistência vascular periférica). Em um estado de hipertensão, o rim excreta mais NaCl e água (diurese de pressão) (LITTMAN., 1988).

Mais de 50% dos cães com síndrome de Cushing são hipertensos no teste aleatório de pressão sanguínea. Segundo Soares *et al.*, 59 a 86% dos pacientes com HAC possuem hipertensão arterial sistêmica. Os cães normais possuem pressão sanguínea sistólica, diastólica e média de cerca de 150, 90 e 105mmHg, respectivamente. Os cães com síndrome de Cushing possuem pressão sanguínea média de 162, 116 e 135mmHg, respectivamente (ORTEGA *et al.*, 1996).

Fatores múltiplos têm sido implicados no desenvolvimento da hipertensão, incluindo a secreção excessiva de renina, aumento da suscetibilidade às catecolaminas e agonistas adrenérgicos, redução de prostaglandinas agonistas adrenérgicas, redução de prostaglandinas vasodilatadoras e secreção aumentada de mineralocorticoides. A hipertensão tende a se resolver de acordo com o sucesso do tratamento da síndrome de Cushing. A cegueira induzida pela hipertensão pode ser decorrente de hemorragia intraocular ou deslocamento da retina (LITTMAN *et al.*, 1988). A hipertensão pode exacerbar a hipertrofia ventricular esquerda ou a insuficiência cardíaca congestiva. A sobrecarga mecânica imposta cronicamente pela hipertensão arterial sistêmica determina uma adaptação miocárdica que resulta em aumento da massa ventricular. Esse aumento persistente da pós-carga ventricular determina expansão da massa mitocondrial, multiplicação em paralelo do número de miofibrilas, com conseqüente aumento da espessura individual dos miócitos, aumento de deposição da matriz extracelular e redução do estresse parietal, tal previsto na lei de Laplace (BRISTOW, 1999). Também pode causar glomerulopatias, as quais podem conduzir a proteinúria. Dos cães com síndrome de Cushing, 75% possuem relação proteína-creatinina urinária maior do que 1,0, com média de 2,3 (o normal é <1,0). Especificamente, proteínas importantes na coagulação podem ser perdidas, as quais poderiam predispor o paciente com a síndrome ao tromboembolismo (REIS, 2009). Além disso, a presença de proteinúria em pacientes com Cushing é um fator prognóstico ruim e associado a menor expectativa de vida.

5.4 Tromboembolismo pulmonar (TEP)

O TEP é uma séria complicação, muitas vezes letal, do HAC. As condições que predispõe ao seu desenvolvimento são estase ou turbulência vascular, lesão endotelial e/ou hipercoagulabilidade.

Segundo Nichols (1997), o aumento da síntese hepática dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e síntese de plaquetas ou liberação de fatores V e de Von Willebrand (FvW) desempenha um papel importante na causa da hipercoagulabilidade em cães com síndrome de Cushing.

Os fatores que predispõe ao desenvolvimento de TEP incluem inibição da fibrinólise (corticosteroides estimulam liberação de inibidores do ativador de plasminogênio), hipertensão sistêmica, glomerulopatia com perda proteica, baixas concentrações séricas de antitrombina III, aumento das concentrações de diversos fatores de coagulação e aumento do hematócrito.

Os sinais clínicos incluem desconforto respiratório agudo, ortopneia e, menos comum, pulso jugular. As radiografias podem estar normais ou mostrar hipoperfusão, infiltrados alveolares, efusão pleural, aumento do diâmetro e diminuição das artérias pulmonares, diminuição da vascularização dos lobos pulmonares afetados e aumento da vascularização dos lobos sem trombose. Achados normais à radiografia de tórax de um cão dispneico que não apresenta obstrução de vias áreas sugerem diagnóstico de TEP. A gasometria arterial revela uma diminuição de pO_2 abaixo de 70 mm Hg (normal 80 a 100 mm Hg) e uma diminuição de pCO_2 na faixa de 12 a 30 mm Hg (normal 35 a 45 mm Hg) (NELSON *et al.*, 2015).

Cães que têm fatores de risco para TEP, história de doença aguda não cardiopulmonar, sinais e radiografias de suporte (embora as radiografias possam revelar anormalidades) e gasometria têm TEP até que provem o contrário e devem ser tratados imediatamente. O tratamento da TEP em cães com hiperadrenocorticismo baseia-se na experiência clínica e é baseado em descanso em gaiola, fornecimento de oxigênio e anticoagulantes. A heparina é considerada o pilar da terapia para TEP (NICHOLS, 1997). O prognóstico deve ser considerado de reservado a grave e caso o cão se recupere, e são necessários cinco a sete dias antes que possa ser retirado o suporte de oxigênio com segurança (NELSON *et al.*, 2015).

5.5 Infecções do trato urinário e urolitíase

Infecção do trato urinário (incluindo pielonefrite) e urolitíase (geralmente estruvita ou oxalato de cálcio ou fosfato) são problemas comuns associados ao hiperadrenocorticismo. A redução da resistência à infecção pode resultar na inibição induzida por glicocorticoides na migração de neutrófilos e macrófagos para áreas afetadas. A infecção crônica predispõe à urolitíase de estruvita, enquanto acredita-se que o aumento da excreção de cálcio associado ao excesso de cortisol predispõe a urólitos de cálcio. Os sinais clínicos incluem polaquiúria, disúria e hematúria. Surpreendentemente, muitos cães são assintomáticos para doença do trato urinário inferior, apesar da presença de cálculos císticos ou bacteriúria significativa, presumivelmente por causa dos efeitos anti-inflamatórios do cortisol (NICHOLS, 1997; NELSON *et al.*, 2015).

Infecções graves e crônicas do trato urinário inferior podem aumentar o potencial de infecções ascendentes (pielonefrite) e insuficiência renal. A pielonefrite deve ser suspeitada quando uma infecção urinária não pode ser eliminada com a antibioticoterapia adequada (com base na cultura e os resultados de sensibilidade na urina recolhida por cistocentese). A poliúria persistente e a polidipsia em cães com Cushing bem controlados e não diabéticos também sugerem infecção do trato urinário superior. A pielonefrite é melhor diagnosticada através de estudos de contraste de rins, biópsia renal ou ultrassonografia renal (NICHOLS, 1997; NELSON *et al.*, 2015).

5.6 Pancreatite Aguda

Cães com hiperadrenocorticismo estão predispostos à pancreatite aguda. Segundo Williams (1997), hiperadrenocorticismo, doença gastrointestinal prévia, *diabetes mellitus* e hipotireoidismo, bem como determinadas raças (Yorkshire Terrier, Schnauzer Miniatura, Poodle Toy), obesidade e tamanho corporal pequeno são fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite aguda. Outros fatores de risco incluem hiperlipidemia, obstrução do ducto pancreático e, possivelmente, uso de altas doses de corticosteroides.

O diagnóstico de pancreatite pode ser apoiado pelo histórico (refeição gordurosa recente), exame físico (dor abdominal à palpação), avaliação laboratorial (aumento da contagem de glóbulos brancos, elevação dos níveis de lipase pancreática específica (cPLI) (pode ser feita por *snap* teste ou radioimunoensaio), aumento da atividade da fosfatase

alcalina e das concentrações séricas de bilirrubina total e colesterol), radiografia (perda de detalhes no abdômen cranial) e ultrassonografia (pâncreas edematoso).

Em relação às recomendações para cães com hiperadrenocorticismo e história de pancreatite, controle de peso e dietas de baixo teor de gordura devem ser considerados. Em cães suspeitos de ter um tumor adrenocortical com pancreatite concomitante ou anterior, o uso do teste de supressão de dexametasona de alta dose para fins de diagnóstico deve provavelmente ser evitado. Em vez disso, a determinação endógena do nível de ACTH, a ultrassonografia das adrenais, ressonância magnética ou tomografia computadorizada podem ser utilizadas para confirmar o diagnóstico de um tumor adrenocortical (NICHOLS, 1997).

5.7 Síndrome macrotumoral hipofisária

Os sinais neurológicos podem se desenvolver em cães com HPD devido à expansão do tumor hipofisário no hipotálamo e no tálamo. São pequenos tumores secretores de ACTH, situados na *pars distalis* (microadenomas). Menos comumente, a HPD resulta de um tumor grande, chamado macrotumor, tendo tamanho superior a 1 cm de diâmetro. Esses tumores podem invadir ou comprimir estruturas neurais adjacentes, resultando em sinais clínicos que muitas vezes refletem os efeitos endócrinos e ocupantes de espaço do tumor. Podem estar presentes quando o HPD é diagnosticado, mas geralmente se desenvolvem após 12 meses do diagnóstico (NICHOLS, 1997; REIS, 2009; NELSON *et al.*, 2015).

O sinal neurológico mais comum é a atitude embotada (i.e., estupor). Outros sinais do macroadenoma hipofisário incluem inapetência, episódios de desorientação, alterações de marcha, ataxia, compressão da cabeça contra objetos, andar em círculos e alterações comportamentais. Em caso de grave compressão do hipotálamo, pode haver o desenvolvimento de anomalias relacionadas à disfunção do sistema nervoso autônomo, incluindo adipsia, perda de regulação da temperatura, tetraparesia simétrica, frequência cardíaca errática e incapacidade de ser desperto do sono. Outros sinais neurológicos tais como mudanças de comportamento severas, pressão na cabeça, cegueira, convulsões e coma tendem a ocorrer com doença avançada (NICHOLS, 1997; REIS, 2009). A identificação de um macrotumor hipofisário requer a realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Nenhum exame bioquímico ou endócrino se correlaciona de forma confiável com o tamanho de um tumor hipofisário (NELSON *et al.*, 2015).

Atualmente, Behrend *et al.* (2012) preconiza neuroimagem em todo e qualquer paciente que seja suspeito de HPD a partir de achados na ultrassonografia e resultados no teste de supressão.

6 DIAGNÓSTICO

Aliado a uma boa anamnese e exame clínico, qualquer cão com suspeita de HAC deve realizar exames laboratoriais e de imagem que auxiliem o Médico Veterinário a chegar no diagnóstico. Hemograma completo, bioquímica sérica, urinálise com cultura bacteriana, ultrassonografia abdominal e aferição da pressão sistêmica revelarão possíveis alterações relacionadas com a doença. A ultrassonografia traz informações sobre a localização da doença, ou seja, HPD ou HAD, norteando a conduta clínica para confirmação do diagnóstico e posterior tratamento (NELSON *et al.*, 2015).

6.1 Patologia Clínica

O hemograma pode revelar uma eritrocitose leve, bem como o clássico "leucograma de estresse" (eosinopenia, linfopenia e leucocitose) (PETERSON, 2007). Pode ser observado um aumento do número de eritrócitos e da taxa de hemoglobina derivado de uma estimulação da medula óssea pelo excesso de glicocorticoides (GOY-THOLLOT, 2005). Os glicocorticoides inibem ainda a formação de substâncias quimiotáticas como as prostaglandinas e os leucotrienos (JOUBERT, 2002). A linfopenia resulta de uma redistribuição linfocitária pelos órgãos linfoides (linfonodos, medula óssea e baço). No geral os linfócitos T são os mais atingidos sofrendo uma redistribuição na ordem dos 75%. Além disso, os glicocorticoides em excesso podem produzir uma destruição periférica de linfócitos por uma ação tóxica direta nos fosfolipídios de membrana. Ainda que esta ação se observe maioritariamente nos ratos (espécie dita "cortico-sensível"), a mesma pode também ocorrer em humanos e no cão (JOUBERT, 2002). O mesmo acontece com os eosinófilos.

Em cães, a anormalidade bioquímica sérica mais comum observada em associação com o hiperadrenocorticismos inclui aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina, mantendo-se alta em 85 a 90% dos cães. Dois mecanismos fisiopatológicos podem corroborar nesta explicação. De fato, os glicocorticoides são passíveis de induzir a produção de uma isoenzima (fosfatase alcalina glicocorticoide-induzida) pelos hepatócitos e células endoteliais dos canalículos biliares. A vacuolização e sobrecarga de glicogênio secundárias aos efeitos dos glicocorticoides promovem uma colestase responsável por um aumento adicional da atividade da fosfatase alcalina (GOY-THOLLOT, 2005). Contudo, a fração glicocorticoide-induzida responde por mais de 70% da elevação da atividade sérica da enzima.

A alta atividade sérica de alanina transferase (ALT), hipercolesterolemia e hiperglicemia também são achados comuns. O aumento da atividade sérica de ALT é geralmente fraco e é atribuído ao envolvimento desta enzima na gliconeogênese, estimulada pelos glicocorticoides. Estes, podem ainda induzir uma lise hepatocelular moderada, a qual se manifesta também pelo aumento da atividade da ALT (FELDMAN; NELSON, 1996). Cerca de 90% dos animais com hiperadrenocorticismo têm uma hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. O aumento destes parâmetros é, contudo, inespecífico podendo também ocorrer em certas afecções hepáticas ou outras endocrinopatias, como o hipotireoidismo ou a *diabetes mellitus* (JOUBERT, 2002).

Dentro do seu largo espectro de ação, os glicocorticoides aumentam o número de receptores e a sensibilidade da amilase e lipase pancreáticas à colecistoquinina (CCK). Desta forma, os animais com hiperadrenocorticismo apresentam um aumento dos níveis séricos destas enzimas (BRIEND-MARCHAL, 2001).

A gravidade específica da urina é normalmente inferior a 1,015 e é frequentemente hipostenúrica (<1,008) desde que não ocorra jejum hídrico. Cães com hiperadrenocorticismo geralmente podem concentrar sua urina se a água é privada, mas sua capacidade de concentração é frequentemente reduzida.

Raramente, em alguns cães com um macroadenoma pituitário, a compressão do lobo posterior da hipófise e da extensão supraselar para o hipotálamo pode causar interrupção na produção e liberação de hormônio antidiurético, resultando em sinais de diabetes insípida central.

Muitos cães com hiperadrenocorticismo têm evidência de infecção do trato urinário sem piúria (cultura positiva), bacteriúria e proteinúria resultante da glomerulosclerose (PETERSON, 2007). Cerca de 50% dos casos apresentam proteinúria, subindo para 75% nos casos de hipertensão arterial secundária ao mesmo. O cortisol reduz a reabsorção tubular de pequenas moléculas, mas aumenta a permeabilidade de membrana às de maior tamanho. A proteinúria é moderada e raramente massiva sendo que a albumina é a proteína mais frequentemente perdida.

Em certos casos de tumores da adrenal pode ocorrer hiperaldosteronismo, levando a uma retenção hidrossódica e excreção de potássio. Tal fato pode desencadear uma hipocalemia e concomitantemente alcalose metabólica (GOY-THOLLOT, 2005; JOSSIER, 2007). O Quadro 2 apresenta as principais anormalidades na patologia clínica encontradas em pacientes com Cushing.

Quadro 2 – Alterações que podem ser encontradas em exames laboratoriais de cães com HAC.

Hemograma completo	Leucocitose por neutrofilia Linfopenia Eosinopenia Trombocitose Eritrocitose
Bioquímica sérica	Fosfatase alcalina aumentada Alanina aminotransferase (ALT) aumentada Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Lipemia Hiperglicemia
Urinálise	Densidade urinária <1,020 Indicadores de infecção do trato urinário Proteinúria Aumentos de sais biliares

Fonte: Adaptado de Nelson *et al.*, 2015.

6.2 Diagnóstico por imagem

6.2.1 Radiologia

Ainda que apresente um interesse limitado numa primeira abordagem, a radiologia permite evidenciar um conjunto de particularidades importantes no diagnóstico da Síndrome de Cushing, pois embora a informação diagnóstica positiva só seja obtida em um pequeno número de casos onde o aumento ou a mineralização adrenal pode ser detectado, o número e a frequência de mudanças radiológicas consistentes com HAC fornecem uma ajuda útil ao diagnóstico. Além disso, as radiografias podem revelar uma intercorrência significativa, o que pode alterar o prognóstico.

Destaca-se a observação radiográfica de calcificações distróficas na pele, nos anéis traqueais e nos brônquios primários. Mais raramente, podem-se observar calcificações no fígado, na mucosa gástrica e nos ramos abdominais da artéria aorta. Ainda é possível observar

perda de densidade óssea, que ocorre em 15% dos casos e que é atribuída à osteoporose secundária ao hiperadrenocorticismo.

A radiografia torácica deve ser considerada uma vez que pode evidenciar eventuais metástases pulmonares. Também no tórax, podem ainda ser observadas alterações que indicam a presença de tromboembolismo pulmonar, tais como a dilatação das artérias pulmonares e a eventual presença de derrame pleural (BRIEND-MARCHAL, 2001).

A nível abdominal é possível observar distensão abdominal precoce, confirmar hepatomegalia e observar distensão vesical marcada (BRIEND-MARCHAL, 2001; NELSON *et al.*, 2015).

As adrenais não são distinguidas radiograficamente a menos que estejam aumentadas de tamanho (> 2cm) ou mineralizadas. As calcificações da adrenal são fortes indícios de tumor e surgem em 50% dos casos de suspeita de Cushing (THRALL, 2002; LEFEBVRE, 2006; JOSSIER, 2007).

6.2.2 Ultrassonografia abdominal

Em cães saudáveis, as adrenais se apresentam hipocogênicas em relação aos rins, apresentando características ecográficas particulares. A adrenal esquerda encontra-se cranial à artéria renal e ventrolateral à aorta. A sua forma é frequentemente comparada com a de um amendoim. Já a adrenal direita é uma estrutura oval, tubular e com a forma de uma vírgula. De visualização mais difícil, encontra-se em posição cranial, sub-costal e adjacente às alças intestinais. Geralmente, considera-se que a adrenal direita se encontra caudal à veia porta hepática e dorso-lateral à veia cava caudal (LAMOUR, 2007).

O desafio para o ultrassonografista é distinguir consistentemente entre as glândulas normais, hiperplásicas e neoplásicas. Embora as glândulas adrenais de cães com hiperadrenocorticismo hipofisário-dependente tenham sido caracterizadas como sendo ampliadas simetricamente e de conformação normal, o diagnóstico de hiperplasia adrenal é uma avaliação um tanto subjetiva.

As glândulas adrenais hiperplásicas devem ser maiores e mais fáceis de visualizar do que as glândulas normais, mas devem ainda apresentar um padrão hipocóico homogêneo normal. Alguns estudos mostraram que a espessura adrenal (dimensão ventro-dorsal) e a largura são significativamente maiores em cães com hiperadrenocorticismo hipofisário-dependente quando comparados com os controles de peso e acompanhamento (BARTHEZ; NYLAND; FELDMAN, 1995; GROOTERS; BILLER; MERRYMAN, 1995). No entanto,

embora uma espessura de $>7,5$ mm para a glândula adrenal esquerda seja considerada a melhor sensibilidade e especificidade como um teste diagnóstico para o hiperadrenocorticismismo hipofisário-dependente (BARTHEZ; NYLAND; FELDMAN, 1995), os aumentos da espessura adrenal não são suficientemente específicos para justificar o uso da ultrassonografia adrenal como teste de rastreamento para hiperadrenocorticismismo, porque existe uma sobreposição considerável entre as medidas normais e hiperplásticas das glândulas adrenais (GOULD *et al.*, 2001). CHOI *et al.* (2011) descobriram que cães de pequeno porte (peso corpóreo inferior a 10 kg) apresentam adrenais menores e recomendou o valor de 60 mm como critério para diferenciação entre adrenal normal da hiperplásica.

A identificação ultrassonográfica de ambas as glândulas adrenais de tamanho similar com arquitetura normal, em um cão com sinais clínicos de hiperadrenocorticismismo e teste de triagem endócrino positivo, confirma o hiperadrenocorticismismo hipofisário-dependente (HPD) (MOONEY, PETERSON; 2009).

Uma adrenal de grandes dimensões, com perda de arquitetura normal, de ecogenicidade mista, com envolvimento vascular e na presença da adrenal contralateral atrofiada, constituem dados ecográficos relevantes para o diagnóstico de tumor da adrenal.

No entanto, cerca de 5% dos animais com hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária, podem apresentar múltiplos nódulos no córtex da adrenal (hiperplasia adrenal macronodular), razão pela qual uma das glândulas poderá surgir hipertrofiada sem repercussão sob a glândula contralateral (LAMOUR, 2007).

Existe uma propensão para tumores adrenais malignos para invadir vasos próximos e tecidos circundantes, portanto, deve ser realizada a ultrassonografia de vasos e tecidos adjacentes. No entanto, não se pode diferenciar tumor adrenocortical funcional de um não funcional, feocromocitoma, lesão metastática ou um granuloma através deste exame.

Existem também alguns relatos de cães com hiperadrenocorticismismo hipofisário-dependente com tumores adrenais uni ou bilaterais (GRECO *et al.*, 1999). Portanto, os sinais clínicos e os resultados dos testes endócrinos são importantes para uma interpretação completa dos achados de imagem. Se for identificada uma massa adrenal, o fígado, baço e rins também devem ser examinados quanto a evidências de metástases.

6.2.3 Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm se mostrado úteis no diagnóstico de tumores adrenais, hiperplasia adrenal e tumores hipofisários, mas

ambas as técnicas são caras e nem sempre amplamente disponíveis (BERTOY *et al.*, 1995; DUESBERG *et al.*, 1995).

São utilizadas para avaliação da hipófise quanto à presença de um macroadenoma, determinação do tamanho e simetria das adrenais e detecção de trombo tumoral na vasculatura adjacente. Na ressonância magnética utiliza-se contraste por gadolínio que auxilia na identificação das adrenais, enquanto que na tomografia computadorizada usa-se o contraste iodado que identifica a hipófise e suas possíveis alterações; os dois administrados via intravenosa. A RM é superior à TC na detecção de tumores hipofisários pequenos, ao mostrar características associadas ao tumor, como edema, cistos, hemorragia e necrose; além de observar as adrenais (NELSON *et al.*, 2015). A documentação de uma grande massa pituitária na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) durante a avaliação de sinais neurológicos suporta testes para HAC. Os carcinomas adrenocorticais podem invadir a veia frenicoabdominal, a veia cava caudal, ou ambos, causando hemorragia retroperitoneal, anemia de perda de sangue e dor abdominal, ou estimula a formação de trombo que leva à ascite ou paresia do membro traseiro.

6.3 Testes de triagem

O teste para HAC é recomendado após a identificação inesperada de uma massa adrenal na imagem realizada para outro problema, ou ainda após detecção de hiperplasia adrenal bilateral. Uma revisão do histórico, dos achados do exame físico e dos resultados dos exames rotineiros de sangue e urina normalmente, mas não sempre, fornecerá evidência de HAC, se estiver presente, e solicitará testes adicionais; mas caso haja doença concomitante, os testes de HAC não são obrigatórios. Recomenda-se adiar o teste até que a doença concomitante seja resolvida ou controlada, mas não deixar de considerar essa concomitância.

A incapacidade de identificar múltiplos indicadores para HAC não descarta a doença. No entanto, quanto mais anormalidades forem identificadas, mais forte será a indicação para prosseguir os testes (BEHREND *et al.*, 2012).

O diagnóstico diferencial também constitui uma etapa fundamental na evolução do processo de diagnóstico, dada semelhança existente entre o quadro clínico de Cushing e o de outras afecções. Sintomas como a alopecia ou poliúria/polidipsia fazem incluir no diagnóstico diferencial certas doenças como a *diabetes mellitus*, a acromegalia, a diabetes insípida, as afecções renais e hepáticas, o hipotireoidismo, os tumores testiculares/ovarianos e a hipercalcemia. Uma vez eliminada a hipótese de outras afecções, a suspeita de

hiperadrenocorticismo deverá ser confirmada por exploração funcional da adrenal e do eixo hipotalâmico-hipofisário (JOUBERT, 2002).

Ao discutir a exatidão desses testes de triagem para hiperadrenocorticismo, é útil considerar os termos sensibilidade e especificidade. A sensibilidade de um resultado de teste refere-se ao número de pacientes com a doença em questão que também têm resultados positivos de teste diagnósticos para essa condição. Se um teste tiver uma sensibilidade de 0,8, por exemplo, apenas 80% dos cães com o teste de doença positivo para ele, eo teste falhar o diagnóstico (ou seja, dá um resultado de teste falso-negativo) nos outros 20% dos casos.

A especificidade de um teste refere-se ao número de pacientes que não têm a doença, e que têm resultados negativos nos testes diagnósticos para essa condição. Este conceito se torna importante quando se entende que nenhum teste de triagem pode estar correto o tempo todo. Em outras palavras, sensibilidade e especificidade nunca são 100% para qualquer teste de triagem. Nenhum teste é 100% preciso. Os valores preditivos positivos e negativos dependem da prevalência da doença. Em uma população apropriadamente rastreada para que a prevalência da doença seja alta, todos os testes diagnósticos serão mais precisos (BEHREND *et al.*, 2012; PETERSON, 2007).

O diagnóstico de HAC depende da demonstração do aumento da produção de cortisol ou diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao *feedback* negativo de glicocorticoides. A medição de uma única concentração basal de cortisol não tem valor diagnóstico. A secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pulsátil resulta em concentrações variáveis de cortisol, o que às vezes pode estar dentro do intervalo de referência. Cães com doença não adrenal podem ter aumento da concentração basal de cortisol, ou estarem simplesmente estressados.

Os exames para estabelecimento de diagnóstico de HAC incluem o teste de supressão com dose baixa de dexametasona (TSBDD), o teste de estimulação com ACTH (TeACTH), relação cortisol:creatinina urinária (RC:CU), e o teste de supressão com administração oral de dexametasona. Nelson *et al.* (2015) utiliza para estabelecimento de diagnóstico os testes de RC:CU em conjunto com o TSBDD, enquanto que para identificar a causa alia ao TSBDD à ultrassonografia abdominal. Mooney e Peterson (2009) indicam o uso de TSBDD associada a RC:CU, enquanto que Behrend *et al.* (2012) aponta para junção do teste de estimulação do ACTH (TeACTH) a estes. Como todos foram introduzidos na Medicina Veterinária nas décadas de 1970 e 1980, Behrend *et al.* (2012) acreditam que os intervalos de referência atuais e os valores de corte devem ser reavaliados.

6.3.1 Teste de Supressão com Dose Baixa de Dexametasona (TSBDD)

O teste de supressão de dexametasona em baixa dose é considerado por muitos como o teste de escolha para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo em cães. Normalmente, os glicocorticoides (por exemplo, dexametasona) reagem na glândula pituitária, diminuindo ou suprimindo a secreção de ACTH. À medida que o ACTH circulante diminui, a secreção de cortisol do córtex adrenal também diminui. Este teste tira vantagem do fato de que, em cães com hiperadrenocorticismo, o eixo pituitária-adrenal que controla o ACTH e a secreção de cortisol é anormalmente resistente à supressão pela dexametasona.

A dexametasona é o glicocorticoide utilizado para o teste, não só porque é potente, mas também porque não reage de forma cruzada com os exames padrão de cortisol, permitindo a utilização de medições de soro (plasma) ou urina como parâmetro.

Comparado com o teste de estimulação de ACTH, o teste de supressão de dexametasona em dose baixa é muito mais sensível na confirmação do hiperadrenocorticismo, uma vez que os resultados são diagnósticos em praticamente todos os cães com tumores adrenais secretores de cortisol e em 90 a 95% de cães com origem pituitária. Entretanto, em contraste com o teste de estimulação com ACTH, o teste de supressão de dexametasona em baixa dose não é útil na detecção de hiperadrenocorticismo iatrogênico. O teste também é afetado por mais variáveis que o teste de estimulação com ACTH, leva 8 horas para completar e não fornece informações de pré-tratamento que possam ser usadas no monitoramento dos efeitos da terapia com mitotano ou trilostano (PETERSON, 2007).

Deve ser realizado utilizando 0,01 a 0,015 mg/kg de fosfato dissódico de dexametasona ou dexametasona em polietilenoglicol, via IV, e calcular a dose utilizando o composto original e não o sal. O exame pode ser iniciado a qualquer hora do dia. Evitar a alimentação durante o teste, uma vez que o efeito da alimentação no resultado do exame ainda é desconhecido.

Deve-se obter amostras de sangue antes, 4 e 8 horas após a administração da dexametasona e a concentração de cortisol 8 horas após a administração de dexametasona é a utilizada para diagnosticar HAC. Behrend *et al.* (2012) afirmam que, em cães normais, as concentrações de cortisol 4 e 8 horas após 0,01 mg/kg de dexametasona estão abaixo ou muito próximas do limite de detecção dos testes atuais. Sugere-se, assim, que devem ser estabelecidos novos valores de corte.

Como os sinais clínicos e anormalidades bioquímicas em cães com fenobarbital podem ser semelhantes aos de cães com HAC, a confirmação de HAC em cães tratados com

fenobarbital é um desafio. Se as anormalidades clínicas e laboratoriais persistirem após a mudança para outro anticonvulsivante (substanciando a suspeita de HAC), um TSBDD pode então ser realizado. Se a descontinuação do fenobarbital for impossível, os resultados TSBDD devem ser interpretados com cautela e mais testes de diagnóstico considerados (BEHREND *et al.*, 2012).

Segundo Nelson *et al.* (2015), a concentração sérica de cortisol 8 horas após a administração da dexametasona indica diagnóstico de HAC e o valor encontrado a 4 horas pode auxiliar a identificar o HPD. Baixas doses de dexametasona suprimem a secreção hipofisária de ACTH e a concentração sérica de cortisol em aproximadamente 60% dos cães com HPD. A supressão não ocorre em cães com HAD nem em aproximadamente 40% dos que tem HPD. Ocorre supressão quando:

- A concentração sérica de cortisol 4 horas após a administração de dexametasona é menor do que 1,4µg/dL (40nmol/L);
- A concentração sérica de cortisol 4 horas após administração de dexametasona for menor que 50% da concentração basal;
- A concentração sérica de cortisol oito horas após a administração de dexametasona menor do que 50% da concentração basal.

Qualquer cão com HAC que atenda um ou mais desses critérios provavelmente tem HPD.

Segundo Nelson *et al.*(2015), a diferenciação entre HPD e HAD deve ser baseada nos resultados ultrassonográficos, no teste TSADD ou na concentração endógena de ACTH. O Quadro 3 apresenta as diretrizes de interpretação dos resultados no TSBDD.

Quadro 3 – Resultados e interpretação do TSBDD

4 horas após administração de dexametasona	8 horas após administração de dexametasona	Interpretação
-	< 1,0 µg/dL	Normal
-	1,0 – 1,4µg/dL	Inconclusivo
<50% do valor pré	> 1,4 µg/dL	HPD
-	> 1,4µg/dL e < 50% do valor pré	HPD
>50% do valor pré	>1,4µg/dL e > 50% do valor pré	HPD ou HAD

Fonte: Adaptado de Nelson, 2015.

6.3.2 Teste de estimulação por ACTH (TEACTH)

Outro teste para detectar hipercortisolismo é o teste de estimulação com ACTH. A principal indicação para o teste de estimulação de ACTH é testar a capacidade de reserva adrenocortical; isto é, diagnosticar insuficiência adrenocortical primária ou secundária, além de ser fundamental no monitoramento do tratamento.

Assim, o teste de estimulação com ACTH pode ser usado muito bem para diagnosticar hiperadrenocorticismos iatrogênicos. Em casos de HAC espontâneo, a estimulação com ACTH pode resultar em uma resposta adrenal exagerada; isto é, uma concentração plasmática de cortisol mais elevada do que em cães saudáveis. Cerca de 85% dos cães com HPD têm respostas exageradas de cortisol ao ACTH, enquanto que apenas cerca de 55% dos cães com HAD têm tal resultado. As principais vantagens do TEACTH são a sua simplicidade e a curta duração do teste.

No entanto, a precisão diagnóstica deste teste para o hiperadrenocorticismos é menor do que a do RC:CU e do TSBDD. Portanto, este exame já não é recomendado na abordagem diagnóstica de cães com HAC. Quando é confirmado, necessita-se distinguir entre as diferentes formas da doença (KOOISTRA, GALAC; 2010). O Quadro 4 apresenta as diretrizes de interpretação dos resultados no TEACTH.

Quadro 4 – **Resultados e interpretação do teste de estimulação de ACTH.**

Concentração de cortisol após administração de ACTH:	Interpretação
>24 µg/dL	Sugestivo
19-24µg/dL	Inconclusivo
6-18µg/dL	Normal
<6µg/dL	HAC iatrogênico

Fonte: Adaptado de Nelson, 2015.

6.3.3 Relação Cortisol:Creatinina Urinária (RC:CU)

Este teste baseia-se no fato da excreção urinária de cortisol variar conforme sua concentração sanguínea e a quantidade de urina filtrada. Para reduzir este fator de diluição, certos autores propuseram a medição concomitante da creatinina urinária. Assim, a relação cortisol:creatinina urinária (RC:CU) é proporcional ao cortisol livre plasmático e poderá ser calculado da seguinte forma:

$$\text{RC:CU} = \text{Cortisol Urinário } (\mu\text{mol/L}) / \text{Creatinina Urinária } (\mu\text{mol/L}) \times 10^{-6}$$

No cão, realiza-se a medição do RC:CU com as primeiras urinas da manhã uma vez que estas refletem a excreção urinária de toda a noite conferindo uma correta aproximação à dosagem de cortisol em 24 horas (GALAC *et al.*, 1997; JOSSIER, 2007).

A coleta de urina é realizada pelo proprietário do animal, o que minimiza possíveis alterações por estresse por coleta na clínica ou hospital. Assim, são colhidas as urinas matinais do animal durante dois dias consecutivos e à mesma hora. As urinas são colocadas num tubo seco com antisséptico, o qual deverá ser refrigerado a 4°C e enviado imediatamente para o laboratório, onde se procede a dosagem. O Quadro 5 apresenta as diretrizes de interpretação dos resultados de mensuração da RC:CU.

Quadro 5 – Critérios de interpretação da RC:CU.

Teste	Resultado	Interpretação
RC:CU	$< 10 \times 10^{-6}$	HAC excluído
	$> 10 \times 10^{-6}$	HAC possível
	$< 60 \times 10^{-6}$	(duvidoso)
	$> 60 \times 10^{-6}$	HAC provável

Fonte: Adaptado de GOY-THOLLOT; GARNIER, 2003.

O RC:CU é um exame de realização fácil e pouco dispendioso, não invasivo e que apresenta uma boa sensibilidade (85-95%), mas destaca-se a fraca especificidade deste teste (20-30%) (JOSSIER, 2007; PETERSON, 2007). Com efeito, diferentes processos patológicos crônicos, tais como uma insuficiência renal ou uma insuficiência hepática, episódios de “stress” ou de hipertermia podem induzir uma modificação da concentração sanguínea de cortisol livre ou da sua filtração, falseando o valor do teste em causa.

Ainda que alguns autores considerem possível a utilização do RC:CU no diagnóstico diferencial entre o hiperadrenocorticismismo espontâneo e o iatrogênico (GALAC *et al.* 1997), outros consideram que o mesmo teste não permite a sua diferenciação (JOSSIER, 2007).

Em suma, é um teste indicado para eliminar rapidamente a hipótese de hiperadrenocorticismismo espontâneo numa lista de diagnósticos diferenciais e, no caso da dosagem ser dúbia, o diagnóstico deverá ser obrigatoriamente confirmado por um teste mais específico como a estimulação por ACTH (GOY-THOLLOT; GARNIER, 2003).

6.3.4 Dosagem do ACTH endógeno (ACTHe)

O ACTH é um hormônio de interesse primordial na regulação fisiológica das adrenais e que sofre alterações importantes no hiperadrenocorticismismo.

No HAD, o cortisol é produzido pelo tecido tumoral de uma forma quase autônoma da estimulação pela ACTH. Uma vez que as células hipofisárias são sensíveis ao *feedback* negativo induzido pelo cortisol em excesso, regista-se uma diminuição das concentrações de CRH, ACTH e dos seus precursores (GOULD *et al.*, 2001).

No caso de HPD, secundariamente a um processo de hiperplasia ou a um processo tumoral hipofisário, a síntese de ACTH e dos seus precursores encontra-se elevada (JOSSIER, 2007; PETERSON, 2007).

O ACTH é uma molécula muito instável, de degradação fácil e com um tempo de meia-vida de apenas alguns minutos. Como pode ser adsorvida às paredes de vidro, a coleta de sangue para sua dosagem deverá ser feita em tubos heparinizados, secos ou com ácido etileno diaminotetracético (EDTA). É aconselhado realizar centrifugação a frio imediatamente após a coleta e idealmente congelar (-20°C) ou refrigerar (+4°C) o plasma até se proceder a dosagem. Com o objetivo de inibir a degradação de ACTH por proteases sanguíneas, é usual juntar-se um inibidor destas enzimas (LEFEBVRE, 2006).

As técnicas utilizadas na dosagem de ACTH no cão derivam da biologia humana e, preferencialmente, são utilizados dois métodos: radioimunoensaio e a dosagem por eletroquimioluminescência (LEFEBVRE, 2006).

Os valores usuais da concentração plasmática de ACTH são variáveis segundo o laboratório e a metodologia utilizada. Contudo, ainda que valores reduzidos possam estar associados à secreção pulsátil da ACTH, estimam-se como valores normais aqueles compreendidos entre 20 e 40 pg/ml.

No HPD a concentração plasmática de ACTH é igual ou superior aos valores normais (>40pg/ml). No HAD, pelo contrário, a concentração é francamente inferior (<20pg/ml) (PETERSON, 2007). Ainda assim, cerca de 20% dos cães com hiperadrenocorticismo podem apresentar valores plasmáticos de ACTH na chamada “*borderline*”; isto é, demasiado baixos para ser um hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, mas suficientemente elevados para revelarem um hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (LEFEBVRE, 2006). Nestes casos, ou se repete a dosagem, ou se realiza outro tipo de testes que permitam o diagnóstico etiológico conclusivo, tal como o teste de supressão com dexametasona em dose alta.

A dosagem de ACTH endógeno permite apenas determinar a etiologia do hiperadrenocorticismo espontâneo e é efetuada numa fase posterior ao próprio diagnóstico da doença. (REIS, 2009).

6.3.5 Teste de Supressão com Alta Dose de Dexametasona (TSADD)

A função dos HAD independe do ACTH hipofisário, então, independentemente da dose, a dexametasona nunca deve suprimir a concentração sérica de cortisol quando a fonte do hormônio é o transtorno localizado nas glândulas adrenais. Porém, quantidades mais altas de dexametasona devem suprimir a secreção hipofisária de ACTH na maioria dos cães com HPD. O protocolo é semelhante ao de TSBDD, mas com dose de dexametasona maior (0,1mg/kg de peso corporal) na tentativa de suprimir a secreção hipofisária de ACTH. Os

valores de supressão encontram-se no quadro3. Qualquer cão com HAC que atenda um ou mais dos critérios apresenta HPD. Aproximadamente 25% dos cães com HPD e praticamente 100% com HAD não suprimem nesse teste (NELSON *et al.*, 2015). O Quadro 6 apresenta as diretrizes de interpretação dos resultados no TSADD.

Quadro 6 – Resultados e interpretação do TSADD.

Concentração de cortisol após a administração de dexametasona	Interpretação
4 ou 8 horas <50% do valor pré	HPD
4 ou 8 horas <1,4µg/dL	HPD
4 e 8 horas >50% do valor pré	HPD ou HAD

Fonte: Adaptado de Nelson *et al.*, 2015.

7 TRATAMENTO

Historicamente, o mitotano (Lysodren[®]) tem sido o tratamento mais utilizado para o tratamento de HAC. Seu uso é complicado e está associada a muitos efeitos colaterais potenciais, fazendo muitos veterinários cautelosos de seu uso.

Recentemente, o trilostano provou ser um tratamento eficaz do HPD e está aprovado para utilização em outros países.

O tratamento com trilostano é um pouco mais simples e a incidência de efeitos secundários parece ser menor quando comparada com a terapia com mitotano. Qualquer tratamento pode ser um método seguro e eficaz para o HPD quando o Veterinário e o cliente estão bem instruídos quanto ao seu uso e um protocolo de monitorização apropriado.

Embora seja racional tratar todos os pacientes com diagnóstico confirmado, ocasionalmente os clientes hesitarão em iniciar a terapia, devido ao nível de comprometimento envolvido e aos riscos associados ao tratamento.

7.1 Mitotano

Mitotano pode ser usado tanto para HPD quanto HAD. Ele diminui a produção de cortisol através da necrose seletiva e atrofia das zonas reticular e fasciculada da adrenal. A zona glomerulosa é relativamente resistente aos efeitos citotóxicos do mitotano e, por isso, a secreção de aldosterona normalmente se mantém inalterada.

O tratamento com mitotano ocorre em duas fases. Primeiro, há uma fase de indução, durante a qual há uma rápida destruição do tecido adrenal. A dose de indução típica é de 25 a 50 mg/kg por dia (REINE, 2012). A dose por dia fica entre 25 e 35mg/kg em cães sem polidipsia ou com *diabetes mellitus* (NELSON, 2015). Após a fase de indução estar concluída, o paciente passa a receber uma dosagem de manutenção, que é tipicamente a dose de indução dividida ao longo da semana em vez de diariamente (isto é, se um paciente recebesse 125 mg por dia para uma dose de carga, a dose de manutenção seria de 125 mg três vezes por semana) (REINE, 2012).

Efeitos adversos do mitotano, embora geralmente não causem risco de morte, devem ser considerados quando é administrado. Os efeitos mais comumente observados são fraqueza, vômitos, anorexia, diarreia e ataxia; estes são mais frequentes devido à queda rápida das concentrações de cortisol ou, menos comum, toxicidade direta. Caso os efeitos adversos ocorram antes da administração do mitotano, assume-se que a reação à droga foi causada

pelos baixos níveis de cortisol; sua administração deve ser imediatamente interrompida e deve ser feita reposição de glicocorticoides até que o animal possa ser reavaliado.

A toxicidade direta ao mitotano é geralmente associada ao tratamento de tumores adrenocorticais, aparentemente devido às doses muito elevadas que são necessárias para controlar os sinais clínicos em alguns pacientes.

Caso se suspeite de um efeito tóxico direto do mitotano, a dose é reduzida de 25% a 50% após os sinais clínicos de toxicidade terem sido resolvidos. Raramente, ocorrem sinais induzidos por fármacos no sistema nervoso central (SNC). Estes sinais adversos incluem ataxia, andar em círculos e pressionando a cabeça contra objetos. A síndrome induzida por fármacos é transitória (durando 12 a 48 horas) e geralmente ocorre após 3 a 24 meses de terapia, mas responde bem baixando as doses e aumentando a frequência da administração.

Num estudo retrospectivo de 200 cães com HPD tratados com mitotano, 25% desenvolveram um ou mais efeitos secundários durante o período de indução inicial e 30% tiveram efeitos adversos em algum momento durante a fase de manutenção do tratamento.

A maioria dos cães apresenta sinais leves e transitórios com melhora clínica ocorrendo 1 a 3 horas após o recebimento de 5 a 10mg de prednisona. Uma minoria de cães (2% a 5%) desenvolve uma doença de Addison permanente caracterizada por baixos níveis de cortisol basal e pós-ACTH e alterações eletrolíticas como hiponatremia e hipercalemia.

Ocasionalmente, os cães podem morrer desta complicação, especialmente se o proprietário demorar na procura pelo médico veterinário. Os efeitos adversos associados ao mitotano podem ser prevenidos ou reduzidos na gravidade (especialmente na fase de carga da terapia) se o contato entre o veterinário e o cliente forem mantidos, e a atividade e o apetite forem usados como marcadores de comportamento da sobredosagem de mitotano. Como a maioria dos cães com hiperadrenocorticismismo têm polifagia, anorexia ou falta de apetite durante o tratamento com mitotano sugere sobredosagem (REINE, 2012).

Os motivos para a resposta prolongada ou pobre ao tratamento com mitotano incluem dose inadequada ou absorção inadequada pelo trato gastrointestinal, administração concomitante de medicamentos como o fenobarbital, interferindo na metabolização do mitotano, diminuindo sua concentração sérica. A absorção do mitotano é melhor se administrada com alimentos gordurosos, e quando o comprimido é triturado e misturado em poucas quantidades de óleo vegetal. Segundo Nelson *et al.* (2015), cães com HAD parecem ser mais resistentes aos efeitos necróticos do mitotano do que os cães com HPD.

7.2 Trilostano

Trilostano (Vetoryl[®]) é um inibidor competitivo da 3- β -hidroxiesteroidesdesidrogenase (3 β -HSD), que medeia a conversão de pregnenolona em progesterona e da 17-hidroxi-pregnenolona em 17-hidroxi-progesterona no córtex adrenal. Isto resulta na inibição da conversão da progesterona em cortisol, aldosterona e androstenodiona. A 3 β -HSD existe como isoenzimas diferentes na zona fasciculada e zona glomerulosa, o que pode resultar em efeitos diferentes sobre o cortisol *versus* a secreção de aldosterona. O trilostano é pouco solúvel em água, então recomenda-se que seja sempre administrado com alimentos para aumentar a absorção. É metabolizado no fígado e excretado na bile e na urina. A duração da ação fica entre 10 e 20 horas (NELSON *et al.*, 2015; REINE, 2012), e por causa dessa curta duração, os sinais clínicos podem persistir. A administração duas vezes ao dia de uma dose menor (o protocolo comercial indica dose de 60mg uma vez ao dia, em cães com 5 a 20 kg) permite um controle melhor dos sinais clínicos, além de reduzir ocorrência e gravidade de reações adversas. Vem sendo eficaz no tratamento de HPD e HAD em cães e pode controlar os sinais clínicos por mais de um ano. É usado como modalidade terapêutica inicial em cães com HPD, alternativa quando o mitotano não é eficaz ou gera problemas de sensibilidade, como forma de reverter as alterações metabólicas do HAC antes da adrenalectomia em cães com HAD (NELSON *et al.*, 2015; REINE, 2012) ou quando a adrenalectomia não pode ser realizada como em caso de metástase ou doenças concomitantes, por exemplo (ARENAS *et al.*, 2014).

Nelson *et al.* (2015) aponta dosagem inicial de aproximadamente 1mg/kg, duas vezes ao dia. Ao proprietário cabe a vigilância do apetite, do comportamento, do peso, do consumo de água e da micção do animal. Já o médico veterinário é o responsável pela realização de avaliações periódicas no final de 7-10 dias, 1 mês e de 3 em 3 meses após o início do tratamento. Esses mesmos controles deverão incluir um exame clínico completo, a realização de análises bioquímicas e hematológicas bem como um teste de estimulação ACTH. Este último deverá ser efetuado 4 a 6 horas após a administração da cápsula de trilostano a fim de ser possível detectar o seu efeito máximo. Sempre que os resultados se revelarem inadequados ou se o animal apresentar uma fraca resposta à estimulação pela ACTH, deve-se modificar ou mesmo parar o tratamento segundo um esquema adequado.

Os efeitos adversos do trilostano incluem letargia, vômito e alterações nas concentrações de eletrólitos compatíveis com hipoadrenocorticismo. Acredita-se que seja causado pela necrose adrenocortical induzida pelo trilostano. Mortes súbitas também foram

relatadas logo após o início do tratamento, seu motivo é desconhecido, mas acredita-se que estejam relacionadas com doenças concomitantes, como hepatopatia (NELSON *et al.*, 2015; REINE, 2012).

7.3 L-deprenil (Anipryl®)

O L-Deprenil (selegilina) é um inibidor da monoamina oxidase e inibe a secreção de ACTH aumentando as concentrações de dopamina no eixo hipotálamo-hipófise. Uma das hipóteses da patogenia da HPD no cão é diminuição da concentração de dopamina, resultando em secreção suprafisiológica de ACTH.

Quando foi comercializado pela primeira vez, o medicamento foi considerado uma alternativa segura e eficaz ao mitotano. No entanto, vários ensaios clínicos realizados por vários investigadores demonstraram uma redução mínima dos níveis plasmáticos de cortisol em apenas 20% dos cães tratados. A dose inicial recomendada de L-deprenil é de 1mg/kg por dia. Se pouca ou nenhuma resposta for observada após 2 meses, a dose deve ser duplicada. E se após um período adicional de 2 meses os sinais clínicos não tenham diminuído, a terapia alternativa deve ser empregada. Uma vez que o L-deprenil é degradado a anfetamina e metanfetamina, é contra-indicado em cães com hipertensão, doença cardíaca congestiva, doença renal e *diabetes mellitus*.

Devido à sua baixa eficácia, despesa, ameaça de induzir hipertensão e necessidade de administração diária, o uso de L-deprenil está caindo em desuso (DRAZNER, 2006).

7.4 Cetoconazol (Nizoral®)

O cetoconazol é um derivado de imidazol, antimicótico de largo espectro aprovado pela primeira vez para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas. Em doses mais elevadas do que as de doença fúngica, o cetoconazol inibe a esteroidogênese, causando uma redução da secreção de andrógeno e cortisol.

Os fenômenos acima levaram ao uso desta droga no manejo de seres humanos com carcinoma prostático disseminado, puberdade precoce, hirsutismo e síndrome de Cushing.

O cetoconazol tem sido utilizado no tratamento do hiperadrenocorticismismo canino em muitos contextos com resultados variáveis. O fármaco é habitualmente iniciado numa dose de 5 mg/kg, duas vezes por dia, durante 1 semana. Se não forem observados efeitos adversos, a dose é aumentada para 10 mg/kg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Neste momento, o

doente deve ser submetido a um teste de estimulação com ACTH e os mesmos critérios utilizados para avaliar a eficácia do mitotano aplicam-se ao cetoconazol. Se o nível pós-ACTH exceder 7 μ g/dL, a dose pode ser aumentada para 15mg/kg, duas vezes por dia, durante 10 a 14 dias e um segundo teste de estimulação com ACTH. Alguns doentes necessitam de 20mg/kg, duas vezes por dia, para reduzir os níveis de cortisol no plasma.

As desvantagens da terapia com cetoconazol incluem a necessidade de administrar a droga duas vezes por dia durante a vida do animal, a despesa relativamente elevada e a falha de 2 a 30% dos doentes caninos para responder ao cetoconazol. Os potenciais efeitos adversos dependem da dose e do tempo e incluem anorexia, vômitos, diarreia e hepatopatia (NELSON *et al.*, 2015).

O cetoconazol pode ser uma consideração terapêutica em casos raros de cães que não toleram o mitotano. Pode ser utilizado na tentativa de baixar rapidamente os níveis plasmáticos de cortisol em cães com um tumor adrenal funcional antes da adrenalectomia unilateral e em cães com tumores adrenais funcionais localmente invasivos e não ressecáveis (DRAZNER, 2006).

7.5 Adrenalectomia

A adrenalectomia ainda é considerada o tratamento de escolha para HAD. No entanto, não há estudos comparando diretamente cirurgia *versus* tratamento médico para cães com HAD. Uma série de fatores devem ser considerados antes da adrenalectomia, incluindo a presença de metástase e/ou doenças concomitantes. Além disso, a adrenalectomia relatou 15-50% de complicações transoperatórias e pós-operatórias dos cães afetados, respectivamente.

A taxa de mortalidade peri-operatória de adrenalectomia é alta (5-29%) e isso pode levar a uma relutância do proprietário em aceitar o risco deste procedimento. Quando a cirurgia não é indicada ou o proprietário rejeita ou reluta esta opção, a conduta terapêutica com mitotano tem sido recomendada como tratamento alternativo. Porém, na última década, alguns estudos indicaram que o trilostano, inibidor competitivo da 3 β -hidroxiesteroidesdesidrogenase (3 β -HSD), é uma boa opção para o tratamento do HAD canino.

A escolha do tratamento médico (mitotano ou trilostano) não afeta o tempo de sobrevivência em cães com HAD. Como o trilostano é menos tóxico do que o mitotano, pode ser recomendado como a primeira opção quando o tratamento médico para cães com HAD é escolhido no lugar da adrenalectomia (ARENAS *et al.*, 2014).

8 PROGNÓSTICO DO HIPERADRENOCORTICISMO CANINO

O prognóstico do hiperadrenocorticismos depende da abordagem terapêutica, da idade, do estado geral e do seguimento e monitorização do animal. Considerando o mitotano e trilostano (fármacos atualmente mais utilizados no hiperadrenocorticismos), a esperança média de vida é de respectivamente 708 e 662 dias após o início da terapêutica (REINE, 2012).

Nos casos de hiperadrenocorticismos primário (tumor de adrenal ou HAD), os animais apresentam um prognóstico inicialmente reservado, mas que evolui para um bom prognóstico se o tumor for benigno e se o animal sobreviver ao primeiro mês pós-adrenalectomia (período crítico).

Os cães com hiperadrenocorticismos hipófise-dependente têm um prognóstico razoável (30 meses) se não existirem complicações secundárias à afecção em causa. No caso particular de macroadenomas hipofisários, o prognóstico é reservado, agravando-se para tumores extensos que comprimam os tecidos vizinhos.

Muitos dos animais morrem ou são submetidos à eutanásia dadas as complicações do hiperadrenocorticismos e a sua prevalência em animais geriátricos (NELSON *et al.*, 2015).

REFERÊNCIAS

- ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENSA, M. D. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 28, n. 2, p. 473-480, Mar./Apr. 2014.
- BANKS, J. W. **Histologia Veterinária Aplicada**. 2^a ed., São Paulo: Manole, 1992. 629p.
- BARTHEZ, P.; NYLAND, T. G.; FELDMAN, E.C. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, Ithaca, v. 207, n.9, p.1180-1183. Nov. 1995.
- BEHREND *et al.* Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 27, p.1292–1304, Nov/Dec. 2013.
- BERRY, C.R. *et al.* Frequency of pulmonary mineralization and hypoxemia in 21 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Malden, v. 14, n. 2, p. 151-156, Mar/Apr. 2000.
- BERTOY, E. H, *et al.* Magnetic ressonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, Ithaca, v.206, n. 5, p. 651-656, Mar. 1995.
- BRIEND-MARCHAL, A. C. **Gestion medicale perioperatoire et anesthesie du chien lors de surrenalectomie dans le cas d'un tumeur corticosurrenalienne: etude bibliographique**. 2001. Tese (Doutorado em Veterinária). École Nationale de Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse, 2001.
- BRISTOW, M. R. Mechanisms of development of heart failure in the hypertensive patient. **Cardiology**, Basel, v. 92, p. 3-6, 1992. Suplemento.
- CHOI, J., *et al.* Ultrasonographic adrenal glands measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **J Vet Med Sci**. Tokyo, v.73, n. 8, p. 985-989. Aug. 2011.
- DRAZNER, F. H. Making a rational choice in the medical management of canine hyperadrenocorticism. **Advances in Small Animal Medicine and Surgery**, v. 19, n.12, p. 1-3. Dec. 2006.
- DUESBERG, C. A., *et al.* Magnetic resonance imaging for diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. **JAVMA**, Ithaca, v. 206, n. 5, p. 657-652. Mar. 1995.
- EIGENMANN, J. E., PETERSON, M. E. Diabetes mellitus associated with other endocrine disorders. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 837-858. July. 1984.

FELDMAN, E. C. Hiperadrenocorticismo. In: ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997, p. 2123-2176.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. (eds). **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**, 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p. 187-265.

FORD S. L., *et al.* Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: four cases (1983-1988). **JAVMA**, Ithaca, v. 202, n. 5, p. 789-792. Mar. 1993.

FRASER, C. M. *et al.* **Manual Merck de Veterinária: Um manual de diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças para o veterinário**. 7. ed. São Paulo: Roca, 1991.

GALAC, S. *et al.* Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumor in dog. **Vet.Q.** Boston, v. 19, n. 1, p. 17-20. Mar. 1997.

GOULD S. M. *et al.* Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. **J.Small Anim. Pract.** Oxford, v. 42, n. 3, p. 113-121. Mar. 2001.

GOY-THOLLOT, I. **Consequences hemodynamiques et électrolytiques de l'agression, de l'hypercorticisme hypophysaire et du vieillissement chez le chien: rôle de la sécrétion cortico-surrénalienne**. Tese (Doutorado em Endocrinologia), École Nationale Vétérinaire de Lyon, Lyon, 2005.

GOY-THOLLOT, I., GARNIER, F. **Exploration fonctionnelle des surrénales**. Encyclopédie Vétérinaire, Biologie Clinique 1300, p. 1-8. 2003.

GRECO, D. S. *et al.* Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, Ithaca, v. 214, n. 9, p. 1349-1353. May. 1999.

GROOTERS, A. M.; BILLER, D.S.; MERRYMAN, J. Ultrasonographic parameters of normal canine adrenal glands: comparison to necropsy findings. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.36, p.126 - 130, 1995.

JOSSIER, R. **Intérêt du dosage de l'ACTH dans le diagnostic des affections cortico surrénales chez le chien: mise au point bibliographique et étude rétrospective de 732 cas cliniques**. Tese (Doutorado em Veterinária). École Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes, 2007.

JOUBERT, E. **Modifications biologiques induites par l'hypercorticisme chez le chien: synthèse bibliographique**. Tese (Doutorado em Veterinária). École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse, 2002.

KINTZER, P. P., PETERSON, M. E. Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. **J Vet Intern Med.** Philadelphia, v. 5, n. 3, p. 182-190. May/June. 1991.

KINTZER, P. P., PETERSON, M. E: Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. **J Am Vet Med Assoc.** Ithaca, v. 205, n. 1, p. 54-61. July.1994.

KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 624p.

KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. **Vet Clin Small Anim Pract.** Philadelphia. v. 40, n. 2, p. 259-267. Mar. 2010.

LAMOUR, C. J. L. **Étude échographique de la tailedessurrenales chez 149 chiens sans hypercorticisme et 19 chien souffrant d'hypercorticisme hypophyso-dependant.** Tese (Doutorado em Veterinária). École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse. 2007.

LEFEBVRE, A. C. **Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez le chien; teste à la desmopressine: sécrétion de cortisol et d'ACTH.** Tese (Doutorado em Veterinária). École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse. 2006.

LITTMAN M. P., *et al.* Spontaneous systemic hypertension in dogs: five cases (1981-1983). **JAVMA.** Ithaca, v. 193, n. 4, p. 486-494. Aug. 1988.

MATTSON, A., *et al.* Clinical features suggesting hyperadrenocorticism associated with sudden acquired retinal degeneration syndrome in a dog. **J Am Anim Hosp Assoc.** Oklahoma, v. 28, p. 199, 1992.

MCGAVIN, M. DONALD.; ZACHARY, JAMES F. **Bases da Patologia em Veterinária.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 1344p.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual of Canine and Feline Endocrinology.** 3rd ed. British Small Animal Veterinary Association: Gloucester. 2004. 250p.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina.** 3 ed. São Paulo: Roca, 2009. 304p.

MULLER, G. H.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W. **Dermatologia em pequenos animais.** 3 ed. São Paulo: Manole, 1985. 935p.

NELSON, R.W., COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.610- 633.

NELSON, R. W. *et al.* Doenças da Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

NICHOLS, R. Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** Philadelphia, v. 27, n.2, p. 309-320. Mar. 1997.

NICHOLS, R.; PETERSON, M. E.; MULLEN, H. S.; Glândulas Adrenais. In: BICHARD, S. J. & SHERDING, R.G.. **Manual Saunders. Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998.

NICOLAS, P.G. **Dosage plasmatique des précurseurs de l'ACTH lors de maladie de Cushing chez le chien: intérêt pour la detection des adénomes hypophysaires de grand taille.** Tese (Doutorado em Veterinária). Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, Alfort. 2004.

ORTEGA, T. M., *et al.* Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** Ithaca, v. 209, n. 10, p. 1724-1729. Nov. 1996.

PETERSON, M. E.; Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 22, n.2, p. 2-11. Feb. 2007.

PÖPPL, A. G. *et al.* Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, n. 1379, p. 1-9. Jun. 2016

REINE, N. J. Medical Management of Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. **Topics in Companion Med.** New York, v. 27, p. 25-30. 2012.

REIS, B. V. M.; **Aspectos clínicos da síndrome de Cushing em cães – revisão de literatura.** 2009. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização). Universidade Federal do Semiárido, Recife, Pernambuco, 2009.

REUSCH C. E.; FELDMAN A. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. **J Vet Intern Med.** Philadelphia, v. 5, n.3, p. 3-10. Jan/Feb. 1991.

RINBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Clinical endocrinology of dogs and cats: An illustrated text.** 2nd ed. Hannover: Schütersche, 2010. 353p.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C.E. **Dermatologia de pequenos animais.** 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996.

SOARES, F. A. C. *et al.* Cardiocirculatory, biochemical and hemostatic evaluation of dogs with hyperadrenocorticism at diagnosis and after treatment. **Korean J Vet Res.** v. 56, n. 3, p. 161-166. July. 2016.

THRALL, D. E. **Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology.** 4.ed. Philadelphia: WB Saunders. 2002.

WILLIAMS, D. A. The pancreas. In GUILFORD, W. G.; CENTER, S. A.; STROMBECK, D. R., *et al* (eds): **Strombeck's Small Animal Gastroenterology.** 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.