

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

**AVALIAÇÃO DE FATORES RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA COMO  
FATOR DE RISCO PARA HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: ESTUDO  
PILOTO**

Taís Bock Nogueira

Graduanda de Medicina Veterinária

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

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

**Avaliação de fatores relacionados ao estilo de vida como fator de risco para  
hiperadrenocorticismo em cães: Estudo Piloto**

**Autor: Taís Bock Nogueira**

**Trabalho apresentado à Faculdade  
de Veterinária como requisito  
parcial para a obtenção do grau em  
Medicina Veterinária**

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

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

## **AGRADECIMENTOS**

Algumas pessoas nos cativam pela bondade e amor com que tratam seus animais e, desta forma, nos inspiram a sermos profissionais melhores. Neste âmbito, agradeço a todos os tutores com que tive o prazer de conversar durante a realização deste trabalho, que gentilmente se propuseram a compartilhar comigo as histórias de seus cães, que me encantaram pela dedicação aos seus companheiros de quatro patas e pela força com que lutam ao lado deles contra o avanço dos efeitos da síndrome de Cushing e das demais comorbidades.

Agradeço aos meus amigos, por compartilharem comigo suas vidas e o amor pelos animais, por serem o meu porto seguro e exemplos de empatia e caráter.

Agradeço aos meus pais, Eliete Bock Nogueira e Rogério Bernardino Nogueira, pelo amor incondicional e por serem meu exemplo de força, perseverança, integridade e bondade.

Agradeço aos meus irmãos, Jéssica Bock Nogueira, Rafael Antônio Bock Nogueira e Rosana Bock Nogueira e ao meu sobrinho Rafael Nogueira Grazziotin.

Agradeço aos meus amores que já se foram, mas que deixaram um pedacinho seu no meu coração - Berenice e Groselho -, que me ensinaram que o amor pode vir de diferentes formas. Agradeço aos meus cães, Chad, Meg, Vitória, Konga e Juca.

Agradeço ao meu namorado, Luiz Eduardo Barcellos Rodrigues, por não permitir que haja palavras suficientes para agradecer.

Agradeço ao meu orientador, Alan Gomes Pöpl, por todo o apoio e envolvimento durante a realização deste projeto e aos mestrandos do Serviço de Endocrinologia e Metabologia Veterinária da UFRGS, Francisco Sávio Martins, Guilherme Carvalho e Letícia Machado, por todos os ensinamentos.

Agradeço a todos que me inspiram de alguma forma.

## RESUMO

Alguns estudos evidenciam aumentos séricos na concentração de cortisol e hiperplasia corticotrófica em cães resultantes da exposição a agentes estressores ambientais, explicitando os efeitos fisiológicos causados pelo estresse. Entretanto, poucos estudos tentam correlacionar a exposição crônica ao estresse, ao desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em cães que resultando no desenvolvimento do hiperadrenocorticismismo. Este trabalho avaliou se cães com síndrome de Cushing estiveram mais expostos a situações estressantes ao longo da vida em relação à cães sem a doença. Foi desenvolvido um questionário com 25 perguntas sobre temperamento, socialização, interação social, nível de enriquecimento ambiental e hábitos cotidianos, e aplicado a tutores de cães com diagnóstico recente de hiperadrenocorticismismo e de cães hígidos pareados por idade, sexo e raça (1:2). 60 cães foram incluídos no estudo, sendo 20 pertencentes ao grupo Cushing e 40 ao grupo controle, sendo critério de exclusão para o grupo controle o diagnóstico ou suspeita de síndrome de Cushing ou o tratamento com glicocorticoides de forma contínua ou recente. Cães com hiperadrenocorticismismo foram mais de dez vezes mais expostos à castração (OR 11,4, IC 95% 1,38 – 94,06). Entretanto, não foi observada correlação significativa entre isolamento social, confinamento, exposição a alimentos enlatados ou a brinquedos plásticos, presença de fobias ou ansiedade de separação e maior prevalência de cães com hiperadrenocorticismismo.

Palavras-chave: síndrome de Cushing; hipercortisolismo; estresse; hábitos; estilo de vida.

## ABSTRACT

*Some studies had shown serum increases in cortisol concentration, and corticotrophic hiperplasia due to environmental stressful agents. This observation explicates the physiological effects caused by stress. Nevertheless, few studies have tried to correlate chronic exposure to stress to hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in dogs, and hyperadrenocorticism development. The present work aimed to clarify whether Cushing's syndrome dogs were more exposed to stressful situations throughout their lives when compared to healthy animals. A 25-item questionnaire regarding temperament, socialization, social interaction, level of environmental enrichment and daily habits was developed and owners of both recently diagnosed and healthy dogs were invited to answer. Subjects were matched by age, sex and breed (1:2 ratio). Of 60 participating dogs of the study, 20 were included in the hyperadrenocorticism group and 40 in the control group. Exclusion criteria for the control group were animals suspected of having hyperadrenocorticism, or chronic corticosteroid therapy, and glucocorticoid's exposure over the last month. Hyperadrenocorticism diagnosed dogs were more than 10 times more exposed to neutering (OR 11.4 95%CI 1,38 – 94,06). However, a significant correlation was not found between social isolation, confinement, exposure to canned foods or plastic toys, presence of phobias or separation anxiety and higher hyperadrenocorticism prevalence.*

*Keywords: Cushing's syndrome; hypercortisolism; stress; habits; lifestyle; cortisol.*

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Resultados de *odds ratio* com respectivos limites inferiores e limites superiores de IC 95% da exposição às diferentes variáveis em estudo ..... 14

**Tabela 2.** Resultados de OR com respectivos limites inferiores e limites superiores de IC 95% da exposição às diferentes variáveis categóricas em estudo..... 15

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico

HAC – Hiperadrenocorticismo

HAD – Hiperadrenocorticismo adreno-dependente

HCV – Hospital de Clínicas Veterinárias

HPD – Hiperadrenocorticismo pituitário-dependente

OR – *Odds Ratio*

SC – Síndrome de Cushing

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>5 CONCLUSÕES .....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo (HAC) ou síndrome de Cushing (SC) é uma doença multissistêmica decorrente da exposição crônica ao excesso de hormônio cortisol (FELDMAN, 2015). É a principal doença endócrina de cães, correspondendo a 37% do total de caninos atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da UFRGS entre os anos de 2004 e 2014 (PÖPPL *et al.*, 2016). Contudo, raramente acomete felinos. A maior prevalência ocorre em cães com idade superior a seis anos, com idade média de dez anos, sendo mais comumente observada em animais sem raça definida e nas raças Poodle, Dachshund, Yorkshire, Beagle, Shih Tzu, Lhasa Apso, Maltês, Pinscher, Schnauzer e Bichón Frise. Não há comprovação de que o padrão sexual exerça influência sobre a ocorrência do distúrbio, embora diferentes trabalhos apontem para uma maior frequência em fêmeas (NELSON, 2015; PANCIERA, 2007; PÖPPL *et al.*, 2016).

Existem classificações distintas de acordo com o tipo de disfunção que origina o hipercortisolismo. Em cerca de 85% dos cães acometidos, o HAC é resultado de um tumor hipofisário funcional - mais comumente adenomas corticotróficos - sendo denominado HAC hipófise-dependente (HPD) (NELSON, 2015). Os adenomas corticotróficos correspondem de 5 a 10% do total de adenomas pituitários. Dependendo do tamanho da massa tumoral, além dos sinais clínicos gerados pelo excesso de hormônio cortisol circulante, pode-se observar manifestação neurológica concomitante decorrente da compressão de estruturas cerebrais adjacentes (DWORAKOWSKA, 2012). Felizmente, de 80 a 90% dos adenomas corticotróficos em cães medem menos de 10mm ao serem diagnosticados, sendo que 50% destes medem menos de 3mm (NELSON, 2015). Quando a origem da secreção exacerbada de cortisol são tumores funcionais na zona fasciculada do córtex adrenal, uni ou bilaterais, o distúrbio é denominado hiperadrenocorticismo adrenal dependente (HAD). Ao contrário da forma dependente da hipófise, observa-se maior prevalência do distúrbio em cães de grande porte, sendo que aproximadamente 50% dos cães acometidos pesam mais de 20kg (NELSON, 2015). As formas dependentes da hipófise e da adrenal são as apresentações mais comuns da doença, apesar de haver outras origens possíveis para a sua ocorrência.

A disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal impede a manutenção do cortisol em níveis basais, expondo o paciente a concentrações circulantes excessivas do hormônio. Tendo em vista a ação multissistêmica do cortisol, o hipercortisolismo leva a sintomatologias

clínicas diversas. Há comprometimento do bem-estar e da longevidade dos pacientes acometidos em graus variados. Os sinais clínicos mais comumente observados são a poliúria, polidipsia, polifagia, ofegação, distensão abdominal, hepatomegalia, perda de massa muscular e fraqueza, hipertensão sistêmica e, em menor grau, letargia, hiperpigmentação da pele, comedões, piodermites, pele fina, rarefação pilosa, infecções urinárias e diabetes mellitus por resistência insulínica (FELDMAN, 2015).

Estudos evidenciam os efeitos do hipercortisolismo decorrente da síndrome de Cushing sobre o comportamento canino. Pode ser observada maior frequência de comportamentos compulsivos e maior frequência e intensidade de comportamentos depressivos, maior grau de ansiedade e maiores prejuízos na memória em cães diagnosticados com síndrome de Cushing em comparação a cães hípidos da mesma idade, sexo e estado reprodutivo (SILVA *et al.*, 2017). Muitos dos efeitos prejudiciais da exposição crônica a glicocorticoides causada pelo HAC são conhecidos. Entretanto, há poucos estudos buscando compreender o efeito das concentrações séricas de cortisol elevadas cronicamente, geradas por estressores ambientais, e sua eventual relação com o desenvolvimento da síndrome de Cushing.

Desta forma, o presente trabalho busca elucidar se a presença de agentes estressores externos crônicos, podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de HAC em cães, estabelecendo se há correlação entre o estilo de vida a que o paciente é submetido em ambiente familiar e o desenvolvimento da doença.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados vinte cães com diagnóstico recente de hiperadrenocorticismo, confirmados por teste de supressão com baixa dose de dexametasona e/ou por teste de estimulação por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS nos anos de 2016 e 2017, sendo excluídos cães com outras doenças endócrinas concomitantes ou que fizessem uso de glicocorticoides exógenos. Foram selecionados quarenta cães hígdidos, pareados por idade, sexo e raça, para construção de um grupo controle.

Foi elaborado um questionário com 25 perguntas de múltipla escolha referentes ao cotidiano dos animais anterior ao diagnóstico, bem como sobre o temperamento e nível de socialização do cão. As perguntas foram feitas buscando elucidar o comportamento do cão, o nível de enriquecimento ambiental e a taxa de exposição a agentes estressores externos a que estes pacientes eram submetidos em âmbito familiar. O questionário foi desenvolvido na plataforma Google *Forms* e o *link* para o questionário e orientações para preenchimento foram enviados aos tutores através de *e-mail*. Antes do envio do formulário eletrônico com o questionário, os tutores foram contatados por telefone para convidá-los a participar da pesquisa e foi solicitado *e-mail* para envio.

Todas as questões de múltipla escolha foram convertidas em variáveis dicotômicas – exposto ou não exposto – de acordo com a frequência com que o hábito ou comportamento era relatado pelo tutor. Para análise estatística foi determinado *odds ratio (OR)*, com respectivos intervalos de confiança de 95 por cento (IC 95%) para cada questão. Valores de *odds ratio* entre 0 e 1 foram considerados fatores de proteção para HAC, enquanto valores maiores que 1 foram considerados fatores de risco para a doença. Foram considerados significativos os OR cujos IC 95% não cruzaram o valor trivial 1.

A primeira seção do questionário era relativa a informações gerais sobre o cão, contendo nome, idade, sexo, raça, estado reprodutivo e tipo de habitação. Cães que moravam em apartamento ou casa sem quintal foram considerados expostos à variável “ausência de pátio” e cães que moravam em casa com quintal ou sítio foram considerados não expostos.

A segunda seção se referia ao cotidiano do cão. A frequência dos passeios, idas ao *petshop*, hotéis e creches, contato com brinquedos plásticos, hábito de brincar com os familiares e consumo de dieta comercial enlatada foram avaliados nesta questão como nunca

ou raramente, algumas vezes por ano, algumas vezes por mês, algumas vezes por semana ou diariamente. Hábitos diários ou semanais foram considerados exposição, respectivamente as variáveis “*petshop*”, “hotéis”, “creche”, “brinquedos plásticos”, “brincadeira com familiar” e “alimento enlatado”. Hábitos mensais, anuais ou que não faziam parte do cotidiano do cão foram considerados como não exposição. Animais com doença crônica ou que sofreram mudanças bruscas em seu cotidiano, como morte de familiar ou de animal contactante, mudança de residência ou nascimento de filhos foram considerados expostos à variável “mudança na rotina”. Com relação ao ambiente em que os animais passavam a maior parte do tempo, animais confinados a um cômodo da casa ou apartamento e animais que viviam presos por corrente ou vai-e-vem foram considerados expostos à variável “confinamento”, enquanto animais que viviam soltos no pátio, com ou sem acesso à rua, ou que tinham acesso livre a todos ou quase todos os cômodos da residência foram considerados não expostos.

Algumas variáveis foram categorizadas em diferentes níveis. O tamanho total de espaço disponível foi dividido em menos de 30m<sup>2</sup>, entre 30 e 100m<sup>2</sup> e mais de 100m<sup>2</sup> e cada variável foi analisada separadamente. Com relação ao convívio com outros animais, a análise também foi realizada separadamente, sendo as variáveis analisadas: 1) ser o único animal na casa; 2) conviver com cães e/ou com cães e gatos; 3) conviver unicamente com gatos.

A terceira seção do questionário referia-se ao temperamento e nível de socialização do cão, sendo considerados expostos à variável “temperamento” os cães descritos pelos tutores como medrosos, tímidos e/ou ansiosos, carentes, agressivos e/ou dominantes e tristes e não expostos os cães descritos como ativos e/ou brincalhões, independentes e quietos, calmos e/ou sedentários. Quanto a presença de fobias, os cães que não possuíam quaisquer tipos de fobias foram considerados não expostos e os cães que apresentavam medo de chuva ou trovões, medo de sons ou barulhos específicos, medo de pessoas ou medo de outros animais foram considerados expostos à variável “fobias”. O número de familiares que conviviam com o cão foi analisado separadamente, considerando: 1) uma única pessoa convivendo diariamente com o cão; 2) de duas a quatro pessoas convivendo diariamente com o cão ou 3) mais de cinco pessoas convivendo diariamente com o cão. A convivência com crianças também foi analisada separadamente, sendo: 1) sem contato diário com crianças; 2) contato diário com criança menor de cinco anos de idade ou 3) contato diário com criança maior de cinco anos de idade.

No que se refere ao grau de relação do cão com a família, cães considerados pelos tutores como cães de guarda ou de trabalho ou como animais de estimação foram

considerados não expostos e cães considerados pelos tutores como membros da família, como filhos ou como parte dos tutores foram considerados expostos à variável “membro da família”. Com relação ao tempo diário de atenção destinado aos cães pela família, foram considerados não expostos os cães que tinham 1 hora diária ou menos de convívio com os tutores e expostos à variável “convívio com o tutor” os cães que conviviam com o tutor duas horas diárias ou mais ou que estavam constantemente em contato com os tutores. O último fator estudado foram os sinais de ansiedade de separação, sendo considerados expostos à variável “ansiedade por separação” os cães que mostravam comportamentos ansiosos na saída do dono algumas vezes por semana ou diariamente e não expostos os cães que apresentavam o comportamento menos de uma vez por mês. Ao término do questionário, uma questão adicional perguntou qual a clareza das perguntas no questionário percebida pelo tutor ao responde-lo.

### 3 RESULTADOS

Ao todo, tutores de 60 cães responderam ao questionário, sendo 20 cães pertencentes ao grupo HAC e 40 ao grupo controle. Os cães do grupo HAC foram pareados com o grupo controle por idade, sexo e raça. A média de idade dos cães do grupo HAC foi de  $12,4 \pm 2,4$  anos; enquanto a média de idade do grupo controle foi de  $12,3 \pm 2,5$  anos. Com relação ao sexo, não houve diferenças entre os grupos, sendo 75% dos cães fêmeas e 25% machos em ambos grupos. Não houve diferenças entre os grupos também em relação às raças, sendo 20% SRD, 20% Yorkshire, 15% Poodle, 10% Lhasa Apso, 10% Dachshund, 10% Cocker, 5% Shih Tzu, 5% Bichon Frisé e 5% Pinscher. Quanto à clareza do questionário, considerando o grupo HAC, 5% (1/20) dos tutores que responderam ao questionário consideraram-no confuso, 5% (1/20) pouco claro, 65% (13/20) claro e 25% (5/20) muito claro. No grupo controle, nenhum tutor considerou o questionário confuso, 2,5% (1/40) consideraram-no pouco claro, 52,5% (21/40) claro e 45% (18/40) muito claro.

Após a transformação de cada questão de múltipla escolha em variáveis dicotômicas, foi realizada a determinação dos OR e respectivos IC 95% com auxílio do programa Excel for Windows. Os resultados estão apresentados nas **Tabelas 1 e 2**.

Foi observada correlação significativa entre a castração e ocorrência do hiperadrenocorticismo. Cães com síndrome de Cushing estavam 11,4 vezes mais expostos à castração que os cães hígdidos, sugerindo que a variável seja um fator de risco importante para a ocorrência da doença. Não foi observada diferença significativa na exposição aos demais fatores em estudo entre os cães acometidos pela enfermidade e os que não possuíam a doença, sugerindo ausência de correlação entre a exposição às variáveis e a maior ocorrência do distúrbio.

**Tabela 1.** Resultados de OR com respectivos limites inferiores e limites superiores de IC 95% da exposição às diferentes variáveis em estudo.

<b>Variáveis em estudo</b>	<b>n casos (%)</b>	<b>n controles (%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% (L<sub>inf</sub> – L<sub>sup</sub>)</b>
Passeios	14 (70)	20 (50)	2,33	0,74 – 7,29
Brinquedos plásticos	8 (40)	21 (52,5)	0,60	0,20 – 1,79
Hábito de brincar	13 (65)	27 (67,5)	0,89	0,28 – 2,77
<i>Petshop</i>	6 (30)	16 (40)	0,64	0,20 – 2,02
Creche	0 (0)	1 (2,5)	0	0
Hotéis	4 (20)	5 (12,5)	1,75	0,41 – 7,39
Alimentos enlatados	6 (30)	6 (15)	2,42	0,66 – 8,83
Doenças crônicas	13 (65)	21 (52,5)	1,68	0,55 – 5,09
Mudanças no cotidiano	7 (35)	14 (35)	1,0	0,32 – 3,08
Temperamento	17 (85)	25 (62,5)	1,8	0,78 – 4,13
Fobias	16 (80)	21 (52,5)	1,59	0,60 – 4,19
Relação com a família	18 (90)	31 (77,5)	2,61	0,50 – 13,45
Tempo de atenção diária	17 (85)	32 (80)	1,41	0,33 – 6,04
Ansiedade de separação	8 (40)	9 (22,5)	2,29	0,71 – 7,34
Apartamento	11 (55)	20 (50)	1,22	0,41 – 3,58
Castração	19 (95)	25 (62,5)	11,4	1,38 – 94,06
Confinamento	2 (10)	6 (15)	0,62	0,11 – 3,44

Fonte: a própria Autora.

**Tabela 2.** Resultados de OR com respectivos limites inferiores e limites superiores de IC 95% da exposição às diferentes variáveis categóricas em estudo.

<b>Variáveis em estudo</b>	<b>n casos (%)</b>	<b>n controles (%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% (L<sub>inf</sub> – L<sub>sup</sub>)</b>
<b>Convívio com Animais</b>				
Único animal	5 (25)	6 (15)	1,88	0,49 – 7,16
Cães ou cães e gatos	14 (70)	32 (80)	0,58	0,17 – 1,99
Apenas gatos	1 (5)	2 (5)	1,0	0,08 – 11,73
<b>Área disponível (m<sup>2</sup>)</b>				
Menor que 30	1 (5)	9 (22,5)	0,18	0,02 – 1,54
Entre 30 e 100	13 (65)	21 (52,5)	1,68	0,55 – 5,09
Maior que 100	6 (30)	10 (25)	1,28	0,38 – 4,24
<b>Convívio com crianças</b>				
Sem contato	17 (85)	33 (82,5)	1,20	0,27 – 5,24
Criança menor de 5 anos	1 (5)	2 (5)	0,47	0,03 – 5,68
Criança maior de 5 anos	2 (10)	5 (12,5)	0,77	0,13 – 4,41
<b>Número de pessoas na família</b>				
Uma	4 (20)	4 (10)	2,25	0,49 – 10,14
De duas a quatro	14 (70)	33 (82,5)	0,49	0,14 – 1,73
Cinco ou mais	2 (10)	3 (7,5)	1,37	0,2 – 8,94

Fonte: a própria Autora

## 4 DISCUSSÃO

Mesmo não tendo sido identificadas evidências de correlação entre a ocorrência da síndrome de Cushing e a exposição aos fatores ambientais estudados, há muitos estudos evidenciando que estes fatores são fontes de estresse para cães (HENESSY *et al*, 1998; COPPOLA, 2006; SCHÖBERL *et al*, 2016; TUBER *et al*, 1996; MARIA, 2015). São necessários mais estudos para esclarecer os efeitos do estresse ambiental e para elucidar se há envolvimento de fatores ambientais na patogênese do hiperadrenocorticismos.

A resposta neuroendócrina aos estressores ambientais ocorre através das células parvocelulares do núcleo paraventricular, havendo organização das informações internas e externas ao corpo de maneira hierárquica, modulando a atividade do córtex adrenal de acordo com o nível de perigo a ser enfrentado (HERMAN *et al*, 2003). Dessa maneira, os glicocorticoides fazem um redirecionamento energético no organismo com o objetivo de enfrentar os desafios a que o indivíduo está sendo exposto e garantir sua sobrevivência diante de situações críticas, reestabelecendo a homeostase quando o fator de estresse termina. A resposta ao estresse é, portanto, constituída de reações fisiológicas e psicológicas a uma situação desfavorável real ou subjetiva (HERMAN *et al*, 2011).

O isolamento de cães do convívio com humanos é um fator potencialmente estressante e, conseqüentemente, influencia o bem-estar da espécie. Em estudo com cães de abrigo foi observado que grupos de animais que receberam carinho de humanos durante vinte minutos antes da realização de venopunção tiveram menores níveis de cortisol que cães que ficaram isolados por vinte minutos antes da obtenção da amostra biológica (HENESSY *et al*, 1998). Em estudo com cães recém alojados em abrigo, observou-se menores níveis de cortisol salivar em cães que eram submetidos a sessões de interação humana por 45 minutos (COPPOLA, 2006).

Em estudo realizado com exposição de cães a situações estressantes, observou-se menores níveis de cortisol salivar após submissão a uma situação estressante na ausência do dono em cães que tinham nível de relacionamento com o tutor mais baixo que em cães com alto nível de relação com os tutores, evidenciando que os cães com alto grau de interação humana em âmbito familiar são mais reativos ao estresse quando se deparam com situações adversas na ausência do dono (SCHÖBERL *et al*, 2016). Em estudo realizado com cães expostos a um local novo, cães que estavam com seus tutores no ambiente desconhecido

tiveram níveis de cortisol plasmático menores que cães colocados sozinhos ou com um companheiro canino no local novo (TUBER *et al*, 1996).

A ocorrência de mudanças bruscas no cotidiano dos animais, como a mudança de residência, foi considerada neste estudo como fator de estresse para cães. Em estudo realizado com cães, pode-se registrar níveis de cortisol plasmático aumentados em cães que eram submetidos a um ambiente desconhecido para eles (TUBER *et al*, 1996). Em outro estudo, realizado utilizando duas espécies de macacos, observou-se aumento do cortisol sérico em animais submetidos a mudanças de habitat. Além disso, maiores níveis de estresse puderam ser observados em macacos que estavam isolados de outros animais da sua espécie quando foram submetidos à mudança (HENESSY *et al*, 1995). O convívio com animais da mesma espécie pode significar fator protetivo ao estresse em algumas espécies. A separação involuntária de animais de seus companheiros de convívio também parece ser um fator de estresse para animais. Em estudo, observou-se elevação da concentração de cortisol sérica em cães que possuíam vínculo emocional e que foram separados.

A exposição de cães a banho e tosa em *petshops* pode ser considerada um fator de estresse para muitos cães. Em estudo sobre o estresse de cães expostos a banho em dois *petshops* diferentes, o cortisol salivar de cães após o banho foi maior comparado ao cortisol salivar antes do banho, não havendo diferenças significativas entre os dados obtidos comparando os dois estabelecimentos (MARIA, 2015). Além disso, não houve diferenças significativas no cortisol de cães de acordo com a frequência que iam ao *petshop*, tendo sido avaliados cães que faziam uso do serviço semanalmente, quinzenalmente e mensalmente ou com frequência inferior a uma vez por mês. Este resultado sugere que, mesmo habituados a irem ao *petshop*, a exposição a este estímulo não deixa de ser um agente de estresse para cães. Ainda neste estudo, 43,5% dos tutores relataram que seus cães voltavam do estabelecimento apresentando sinais de cansaço e que 4,3% dos cães retornavam com sinais de ansiedade. Ainda, 22,7% dos tutores relataram que seus cães já haviam voltado do *petshop* com alguma lesão decorrente dos procedimentos de banho e tosa (MARIA, 2015).

Neste estudo, cães com diagnóstico de hiperadrenocorticismo foram 11,4 vezes mais expostos à castração que os cães sem a doença endócrina. Este resultado sugere que a exposição à castração é um fator de risco para o desenvolvimento de hiperadrenocorticismo em cães. Em estudo realizado com 1251 cães com hiperadrenocorticismo, observou-se que 1128 deles eram castrados, sugerindo a existência de correlação entre a exposição à castração e o aumento do risco de desenvolvimento de hiperadrenocorticismo, tanto em fêmeas quanto

em machos. A idade de diagnóstico de machos e fêmeas castrados, entretanto, não foi estatisticamente diferente da idade de diagnóstico de animais inteiros (BELANGER *et al*, 2017).

A regulação dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gonadal é interdependente, já que os glicocorticoides e os esteroides sexuais têm efeitos interativos. Os glicocorticoides, a progesterona e os receptores de androgênios têm a capacidade de reconhecerem e funcionarem em um sítio de DNA comum. Os androgênios têm a capacidade de interagirem fisicamente com os receptores de glicocorticoides e, desta forma, um exerce influência sobre a transcrição do outro (CHEN *et al*, 1997; VIAU, 2002). Devido a essa interdependência, alterações hormonais a nível adrenal ou a nível gonadal produzem efeitos concomitantes sobre os dois eixos regulatórios.

Quando um animal é submetido à castração, não há mais a produção dos hormônios gonadais e, por falta de feedback negativo, a concentração de GnRH, LH e FSH se elevam, na tentativa de aumentar a produção de hormônios pelas gônadas. O aumento desses hormônios gonadotróficos estimula a produção hormonal pelas adrenais que, pela hiperestimulação crônica, podem se tornar neoplásicas. Em ferrets, foi identificada correlação entre a castração e a maior ocorrência de hiperadrenocorticismos, bem como correlação entre a idade em que o animal era castrado e a idade de diagnóstico do distúrbio (SHOEMAKER *et al*, 2000).

Em estudo realizado com ratos, observou-se relação entre o envelhecimento e uma menor capacidade de regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, bem como redução dos receptores de glicocorticoides no hipocampo. O uso de estrogênio durante seis semanas conseguiu melhorar a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumentar o número de receptores de glicocorticoides no hipocampo (FERRINI, 1999).

Há interferência entre os hormônios sexuais e glicocorticoides em nível neuroendócrino e periférico, com peculiaridades de acordo com o sexo (PASQUALINI, 2012). Os esteróides gonadais afetam de formas diferentes o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, resultando em diferenças sexuais nas respostas desse eixo. Foram observadas respostas de atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal mais exacerbadas em ratos fêmeas quando comparadas a ratos machos, o que ocorre devido aos níveis circulantes de estradiol nas fêmeas que aumentam o cortisol em situações não ameaçadoras e durante e após os estresse (OYOLA, 2017).

Mais estudos se fazem necessários para avaliar se a inexistência de correlação entre a exposição crônica ao estresse e o desenvolvimento do hiperadrenocorticismo observada neste trabalho foi causada por questões inerentes ao método de análise. A quantidade de cães amostrada neste estudo pode não ter sido suficiente para representar fidedignamente os fatores ambientais a que são expostos a maior parcela de cães antes do desenvolvimento de HAC. Além disso, questões relacionadas ao próprio questionário merecem ser analisadas em busca de potenciais indutores de vieses de aferição. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, há uma possível influência do viés de memória, embora esse viés tenha sido reduzido ao selecionar cães com diagnóstico datado de, no máximo, dois anos antes do início do estudo. No entanto, ao questionar o tutor sobre o estilo de vida do animal pregresso ao surgimento da doença, muitos tutores podem confundir-se e responder sobre o estado atual do paciente.

## 5 CONCLUSÕES

Apesar dos fatores estudados representarem agentes estressores ambientais, não houve evidências de associação entre a exposição à estas variáveis e a ocorrência da síndrome de Cushing. O único fator cuja exposição sugeriu maior risco foi a castração, estando os cães com hiperadrenocorticismo 11,4 vezes mais expostos a este fator neste estudo que os cães hígdidos. São necessários mais estudos para avaliar se a inexistência de correlação observada neste estudo é significativa ou é influenciada por viés de tamanho amostral, ou outros vieses relacionados ao processo de coleta de dados. No entanto, este trabalho piloto permitiu uma análise preliminar sobre estes fatores ambientais, garantindo estudos futuros para esclarecer estas relações.

Mesmo não havendo evidências da influência do estresse sobre o desenvolvimento do hiperadrenocorticismo, as respostas fisiológicas ao estresse causam prejuízos ao bem-estar e desenvolvimento cognitivo dos cães, sendo papel do médico veterinário orientar os tutores sobre a importância do suprimento das necessidades básicas do cão não só em âmbito físico, mas também em âmbito de desenvolvimento cognitivo. O investimento em enriquecimento ambiental, com aumento da frequência de passeios, acesso a brinquedos e inclusão de atividades de cunho lúdico, bem como evitar situações estressantes, isolamento social e confinamento são alternativas que podem ser facilmente incorporadas ao cotidiano de cães na busca por melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- BELANGER, J. M. *et al.* Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. **Canine Genetics and Epidemiology**. 2017. Disponível em: <<https://cgejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40575-017-0044-6>>. Acesso em: dez. 2017.
- CASTILHO, V.A.; GALLELLI, M. F. Corticotroph adenoma in the dog: Patogenesis and new therapeutic possibilities. **Research and Veterinary Science**, v.88, p. 26-32, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733374>>. Acesso em: out. 2017.
- CHEN, S. *et al.* Androgen and glucocorticoid receptor heterodimer formation: A possible mechanism for mutual inhibition of transcriptional activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, p. 14087-14092, 1997. Disponível em: <<http://www.jbc.org/content/272/22/14087.full>>. Acesso em: jan. 2018.
- COPPOLA, C. L.; GRANDIN, T.; ENNS, R. M. Human interaction and cortisol: Can human contact reduce stress for shelter dogs? **Physiology & Behavior**, v. 87, p. 537-541, 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938405005433>>. Acesso em: nov. 2017.
- DWORAKOWSKA, D.; GROSSMAN, A. B. The molecular pathogenesis of corticotroph tumours. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 42, p. 665-676, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2011.02621.x/abstract>>. Acesso em: out. 2017.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. Missouri: Saunders, 2015. p. 377-386.
- FERRINI, M. Estrogens Normalize the Hypothalamic- Pituitary-Adrenal Axis Response to Stress and Increase Glucocorticoid Receptor Immuno- reactivity in Hippocampus of Aging Male Rats. **Neuroendocrinology**, v. 69, p. 129-137, 1999. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/54411>>. Acesso em: jan. 2018.
- HENESSY, M. B. *et al.* Endocrine sensitivity to novelty in Squirrel Monkeys and Titi Monkeys: species differences in characteristic modes of responding to the environment. **Physiology & Behavior**, v. 57, p. 331-338, 1995. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0031938494002509>>. Acesso em: dez. 2017.
- HENESSY, M. B. *et al.* Influence of male and female petters on plasma cortisol and behaviour: can human interaction reduce the stress of dogs in a public animal shelter? **Applied Animal Behaviour Science**, v. 61, p. 63-77, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159198001798>>. Acesso: nov. 2017.
- HERMAN, J. P. *et al.* Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamic-pituitary-adrenocortical responsiveness. **Neuroendocrinology**, v.

24, p. 151–180, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596810>>. Acesso em: dez. 2017.

HERMAN, J. P. *et al.* Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, p. 292-298, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2012000400002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2012000400002)>. Acesso em: jan. 2018.

MARIA, A. C. B. E. **Estresse em cães durante o banho e tosa: análise de marcadores biológicos salivares, parâmetros fisiológicos e comportamentais e fatores ambientais predisponentes**. Trabalho Conclusão de Curso (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2015.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p.824-828.

OYOLA, M. G.; HANDA, R. J. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. **The International Journal on the Biology of Stress**, v. 20, p. 476-494, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859530>>. Acesso em: jan. 2018.

PANCIERA, D. L. **Endocrinologia para o clínico de pequenos animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007. p.54-56.

PASQUALI, R. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. **The New York Academy of Sciences**, v. 1264, p. 20-35, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464358/>>. Acesso em: jan.2018.

POPPL, A. G. *et al.* Frequency of endocrinopathies and characteristics off affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, v.44, p. 1-9, 2016. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/44/PUB%201379.pdf>>. Acesso em: nov. 2017.

SCHÖBERL, I. *et al.* Social factors influencing cortisol modulation in dogs during a strange situation procedure. **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 11, p. 77-85, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558787815001574>>. Acesso em: nov. 2017.

SHOEMAKER, N. J. *et al.* Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.216, p. 195-197, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649752>>. Acesso em: dez. 2017.

TUBER, D. S. *et al.* Behavioral and Glucocorticoid Responses of Adult Domestic Dogs (*Canis familiaris*) to Companionship and Social Separation. **Journal of Comparative Psychology**, v. 110, p. 103-108, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8851558>>. Acesso em: dez. 2017.

VIAU, VICTOR. Functional Cross-Talk Between the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal and - Adrenal Axes. **Journal of Neuroendocrinology**, v .14, p. 506-513, 2002. Disponível em: <<http://www.foa.unesp.br/include/arquivos/foa/pos/files/s13.pdf>>. Acesso em: jan. 2018.

## ANEXO 1

Perguntas contidas no questionário sobre estilo de vida dos cães para avaliação de exposição a agentes estressores ambientais

### Cotidiano do cão

1. O cão tem acesso à rua/ faz passeios (pátio não é considerado como rua)?
2. Seu cão tem acesso a brinquedos plásticos?
3. Seu cão tem o hábito de brincar com você ou outro familiar?
4. Seu cão convive com outros animais diariamente?
5. Seu cão frequenta *petshop* para banho e/ou tosa?
6. Seu cão frequenta creche para animais?
7. Seu cão frequenta hotéis/ hospedagem para animais?
8. Seu cão costuma receber alimentos comerciais enlatados (ração pastosa em lata. Ração pastosa em sachê não é considerada nesta questão)?
9. O cão passa a maior parte do tempo em que ambiente?
10. Qual o tamanho médio do ambiente em que o animal vive?
11. O animal possui alguma doença crônica? Qual?
12. Houve alguma mudança brusca no cotidiano do cão nos últimos meses (mudança de residência, mudança/ morte de pessoa ou animal que convivia com o cão, nascimento de um bebê, chegada de outro animal na casa, alterações de rotina...)? Se sim, qual?

### Temperamento e socialização do cão

1. Qual(is) classificação(ões) melhor descreve(m) seu cão? Ativo e/ou brincalhão; Medroso, tímido e/ou ansioso; Carente, dependente de contato constante; Independente; Agressivo e/ou dominante; Quietos, calmo e/ou sedentário; Triste.
2. Seu cão apresenta sinais de medo/fobia?
3. Com quantas pessoas seu cão convive diariamente?
4. Seu cão convive diariamente com crianças?
5. Como é o nível da relação do cão com você e sua família?
6. Qual o tempo diário total destinado ao animal pelas pessoas da família (carinho, brincadeiras, ensinamento de truques, etc), aproximadamente?
7. Seu cão mostra sinais de ansiedade quando você sai de casa ou quando é deixado sozinho (fica agitado, late, chora...)?