

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

**ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS EM ABDOME DE CÃES COM
HIPERCORTISOLISMO ESPONTÂNEO – ESTUDO RETROSPECTIVO**

Autora: Luana Rodrigues

PORTO ALEGRE

2019/2

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

**ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS EM ABDOME DE CÃES COM
HIPERCORTISOLISMO ESPONTÂNEO – ESTUDO RETROSPECTIVO**

Autor: Luana Rodrigues

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

Orientador: Alan Gomes Pöppl

**PORTO ALEGRE
2019/2**

AGRADECIMENTOS

É difícil agradecer todas as pessoas que de algum modo, nos momentos serenos ou apreensivos, fizeram ou fazem parte da minha vida, por isso primeiramente agradeço a todos de coração.

Dedico este trabalho “in memoriam” ao meu avô materno (Nohir) e agradecê-lo, estejam onde estiver, pela força que me deu durante essa caminhada e por, em vida, sempre ter me incentivado e se orgulhado de cada passo meu. Também agradeço a minha avó partena (Annita), por cada palavra de incentivo. E a todos os meus avós, inclusive os que não conheci (avô paterno e avó materna), agradeço por terem me dado pais tão maravilhosos que agradeço eternamente.

Agradeço imensamente aos meus pais, Valadar e Roseli, pela determinação e luta na minha formação. Por todo apoio e por terem me incentivado em cada momento difícil, sem vocês eu não conseguiria ter chegado até aqui.

Agradeço as minhas irmãs, Poliana e Joice, que sempre tiveram paciência, confiança e me apoiaram. Vocês foram muito importantes pra mim durante toda faculdade, agradeço por sempre estarem comigo quando precisei e também por fazerem minha vida mais feliz e leve.

Agradeço as minhas amigas, que iniciaram essa caminhada comigo na UFSC, Haiumy, Marthiellen, Gabriela e Vanídia, com certeza vocês foram presentes que a UFSC me deu. Também agradeço aos amigos que tive durante essa caminhada na UFRGS, a Joana (que estive comigo em dias felizes, mas em dias difíceis também), a Cláudia (sempre melhorando meu dia com um mate e com nossas boas conversas), e as minhas duas amigas e companheiras de estágio na endócrino, Juliana e Milena. Com certeza teria sido muito difícil sem todas vocês.

Agradeço aos meus cães que são meus “filhos do coração”, por tornarem os dias mais alegres e leves, e que foram a força maior pelo qual escolhi esta profissão.

Agradeço ao meu orientador, Alan Gomes Pöppl, pelo apoio, paciência e envolvimento durante a realização desse projeto. Serei sempre grata por tudo que aprendi contigo. Também agradeço as mestrandas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCV-UFRGS, Letícia Machado, Karine Leal, Daniela Jardim e Luciana de Jesus, por tudo que me ensinaram e me fizeram gostar cada vez mais da endocrinologia.

E finalmente agradeço a Deus, por proporcionar estes agradecimentos a todos que tornaram minha vida mais afetuosa, além de ter me dado uma família maravilhosa e amigos sinceros.

RESUMO

O hipercortisolismo espontâneo, também denominado síndrome de Cushing (SC), é um quadro clínico decorrente da exposição crônica a glicocorticoides, podendo ser dividido em hipercortisolismo pituitário dependente (HPD) e hipercortisolismo adrenal dependente (HAD). As repercussões multissistêmicas da SC também impactam o aspecto ultrassonográfico de órgãos abdominais. Apesar de conhecidas as alterações esperadas em tais órgãos, a frequência destas alterações não é conhecida. O objetivo deste estudo foi realizar um estudo retrospectivo dos exames ultrassonográficos abdominais de 125 cães diagnosticados com hipercortisolismo espontâneo, pelo setor de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) localizado em Porto Alegre, RS, Brasil, no período de 2002 a 2019. O diagnóstico da SC dos casos incluídos seguiu as recomendações do consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária. Para o estudo foi utilizado apenas a primeira ultrassonografia abdominal utilizada para a triagem diagnóstica de SC, para avaliar as alterações ultrassonográficas em órgãos abdominais antes do tratamento da SC. Dos cães analisados, 29,6% eram da raça Poodle, 16,8% eram sem raça definida (SRD) e 13,6% eram da raça Yorkshire Terrier. A maioria dos cães era fêmeas (66,4%) e os machos representaram 33,6%, sendo que do total, 58,4% eram fêmeas castradas e 25,6% machos castrados. Os animais apresentaram idades entre dois e 16 anos, sendo que a maioria dos animais com SC apresentavam idade entre oito e 14 anos. As alterações mais importantes encontradas foram: 40% dos animais com espessamento da parede da vesícula urinária, 32% com perda de definição da junção córtico-medular renal, 28,8% possuía aumento do baço e 72,8% do fígado, e um grande número de animais também apresentava lama biliar (66,4%) ou mucocele (5,6%). Com relação ao trato gastrointestinal, a maioria dos animais não apresentaram alterações em parede gástrica (84,8%), nem em parede intestinal (89,6%). Da casuística analisada, 47,2% dos animais apresentavam aumento bilateral das adrenais. Embora os achados ultrassonográficos não sejam específicos de hipercortisolismo, a ultrassonografia abdominal foi considerada útil na avaliação de alterações que o excesso de cortisol circulante pode causar em diversos órgãos abdominais.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing. Hipercortisolismo. Diagnóstico por imagem.

Ultrassonografia

ABSTRACT

Spontaneous hypercortisolism, also called Cushing's syndrome (SC), is a clinical condition resulting from chronic exposure to glucocorticoids and can be divided into dependent pituitary hypercortisolism (HPD) and dependent adrenal hypercortisolism (HAD). The multisystem repercussions of CS also impact the ultrasound aspect of abdominal organs. Although the expected changes in such organs are known, the frequency of these changes is not known. The aim of this study was to conduct a retrospective study of abdominal ultrasound examinations of 125 dogs diagnosed with spontaneous hypercortisolism, by the Endocrinology and Metabology department of the Veterinary Clinics Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) located in Porto Alegre, Brazil, from 2002 to 2019. The diagnosis of CS of the included cases followed the recommendations of the consensus of the American College of Veterinary Internal Medicine. For the study, only the first abdominal ultrasound used for the diagnostic screening of CS was used to evaluate the ultrasound changes in abdominal organs before the treatment of CS. Of the dogs analyzed, 29.6% were of the Poodle breed, 16.8% were of no defined breed (SRD) and 13.6% were of the Yorkshire Terrier breed. Most dogs were females (66,4%) and males represented 33,6%, of which 58.4% were castrated and 25.6% castrated. The animals were between two and 16 years old, and most animals with SC were between eight and 14 years old. The most important alterations found were: 40% of the animals with urinary bladder wall thickening, 32% with loss of definition of the renal cortical-medullary junction, 28.8% had enlargement of the spleen and 72.8% of the liver, and a large number of animals also had biliary mud (66.4%) or gall bladder mucocoeles (5.6%). Regarding the gastrointestinal tract, most animals showed no changes in gastric wall (84.8%) or intestinal wall (89.6%). From the sample, 47.2% of the animals presented bilateral adrenal enlargement. Although ultrasound findings are not specific for hypercortisolism, abdominal ultrasound was found to be useful in assessing changes that excess circulating cortisol may cause in various abdominal organs.

Keywords: *Cushing's Syndrome. Hypercortisolism. Imaging diagnosis. Ultrasound.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico
ADH: hormônio antidiurético ou vasopressina
ALT: alanina transferase
AVP: arginina-vasopressina
cPLI: lipase pancreatica específica canina
CRH: hormônio liberador de corticotrofina
DRC: doença renal crônica
FA: fosfatase alcalina
HAD: hipercortisolismo adrenal-dependente
HPD: hipercortisolismo pituitário-dependente
ITU: infecção do trato urinário inferior
PAS: pressão arterial sistólica
RP:CU: relação proteína creatinina urinária
SC: síndrome de Cushing
SRD: sem raça definida
TEACTH: teste de estimulação por ACTH
TSADD: teste de supressão por alta dose de dexametasona
TSBDD: teste de supressão por baixa dose de dexametasona
US: Ultrassonografia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ilustração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	10
Figura 2 – Histomicrografia da glândula adrenal e córtex adrenal	11
Figura 3 – Paciente Poodle com SC com abdome abaulado e com rarefação pilosa discreta	15
Figura 4 – Cão Poodle com SC apresentando intensa rarefação pilosa e abdome extremamente abaulado e flácido	15
Figura 5 – Histograma de distribuição de idade ao diagnóstico de 126 cães com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	25
Figura 6 – Gráfico de distribuição das raças de 126 cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.....	26
Figura 7 – Gráfico de distribuição do sexo e estado reprodutivo de 126 cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.....	26
Figura 8 – Vesícula urinária com presença de cristais e sedimento e espessamento da parede	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Alterações ultrassonográficas em bexiga urinária de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	27
Tabela 2 –	Alterações ultrassonográficas em rins de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	29
Tabela 3 –	Alterações ultrassonográficas em baço de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	30
Tabela 4 –	Alterações ultrassonográficas em fígado de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	30
Tabela 5 –	Alterações ultrassonográficas em vesícula biliar de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	32
Tabela 6 –	Alterações ultrassonográficas em pâncreas de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	33
Tabela 7 –	Alterações ultrassonográficas em trato gastrointestinal de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	34
Tabela 8 –	Alterações ultrassonográficas em adrenais de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS	36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal	10
2.2	Glândulas adrenais	11
2.3	Esteroidogênese no Córtex Adrenal	12
2.4	Efeitos dos Glicocorticoides	12
2.5	Sinais clínicos de Hiper cortisolismo	14
2.6	Classificação de Síndrome de Cushing	15
2.6.1	Hiper cortisolismo Adrenal-dependente (HAD)	15
2.6.2	Hiper cortisolismo Pituitário-dependente (HPD)	16
2.7	Diagnóstico do Hiper cortisolismo	16
2.8	Epidemiologia	18
2.9	Ultrassonografia no diagnóstico	19
2.10	Ultrassonografia em cães saudáveis	20
2.10.1	Fígado e vesícula biliar	20
2.10.2	Baço	21
2.10.3	Pâncreas	21
2.10.4	Rins	21
2.10.5	Bexiga	22
2.10.6	Trato gastrointestinal	22
2.10.7	Adrenais	22
3	OBJETIVO	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6	CONCLUSÕES	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

O hipercortisolismo, ou síndrome de Cushing (SC), é um distúrbio endócrino comumente diagnosticado em cães e caracteriza-se por ser um quadro clínico caracterizado pela exposição excessiva aos efeitos glicocorticoides, decorrente da excessiva produção de cortisol pelas adrenais (FELDMAN; NELSON, 2004). Para o diagnóstico da SC, são necessários além da presença de sinais clínicos e alterações no exame físico compatíveis, a documentação de alterações em exames como hemograma, bioquímica sanguínea, exames de imagem e testes hormonais. As técnicas de diagnóstico por imagem como radiografia abdominal, ultrassonografia (US), tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser extremamente úteis na determinação da causa da SC (PETERSON, 2007). Na rotina clínica veterinária a US tem sido uma técnica importante de diagnóstico, podendo ser usada para exame da maioria dos órgãos de pequenos animais, fornecendo um meio rápido e não invasivo de suplementar as informações obtidas pelo exame físico e radiografia (LAMB, 1990).

Na rotina clínica observa-se que em cães com SC, além das alterações em morfologia das glândulas adrenais, há várias outras alterações em ultrassonografias abdominais, que corroboram o diagnóstico, embora os achados ultrassonográficos não sejam específicos para a doença. A ultrassonografia abdominal é considerada útil na avaliação das alterações que o hipercortisolismo pode causar em diversos órgãos abdominais e na preponderância destas alterações. Também se observa uma carência de informações na literatura relatando tipos e frequência das alterações ultrassonográficas em cães com SC.

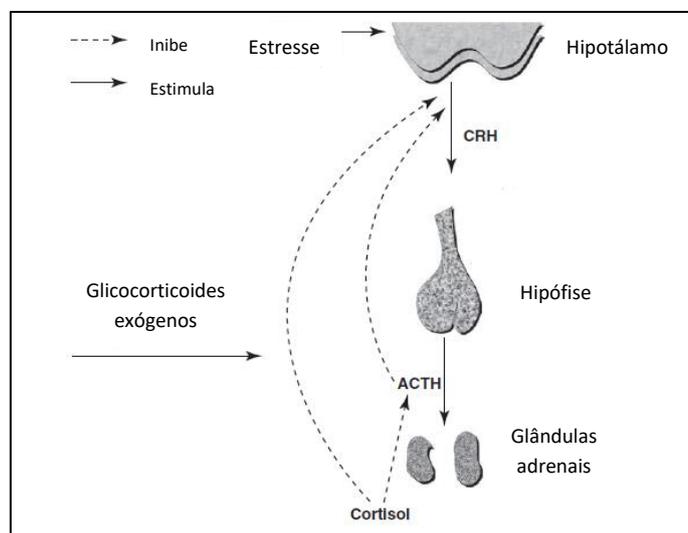
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O hipotálamo controla a função da hipófise e a hipófise regula a função adrenocortical e a secreção de cortisol. A hipófise canina possui três porções: a hipófise anterior (formada pelas *pars infundibularis* e *pars distalis*), o lobo intermediário (*pars intermedia*) e a hipófise posterior (neuro-hipófise) (ALENZA; MELIAN, 2017).

Os neurônios hipotalâmicos secretores de CRH (hormônio liberador de corticotrofina) liberam CRH na fenda hipofisária onde alcançam pelo sistema portal hipotalâmico-hipofisário a hipófise anterior, estimulando os corticotrofos a secretar ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), pela *pars distalis* (Figura 1). O estímulo para secreção hipotalâmica de CRH é mediado por citocinas, leptina, dopamina, arginina-vasopressina (AVP) e angiotensina II. E a inibição do CRH é mediada por glicocorticoides e somatostatina, sendo que os glicocorticoides são os reguladores dominantes do feedback negativo do CRH. O ACTH é estimulado principalmente pelo CRH e suprimido principalmente pelos glicocorticoides (cortisol). Estressores físicos, emocionais e químicos, como dor, trauma, hipoxemia, hipoglicemia aguda, exposição ao frio, cirurgia e pirogênicos, estimulam a secreção de ACTH e cortisol (ALENZA; MELIAN, 2017).

Figura 1 – Ilustração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

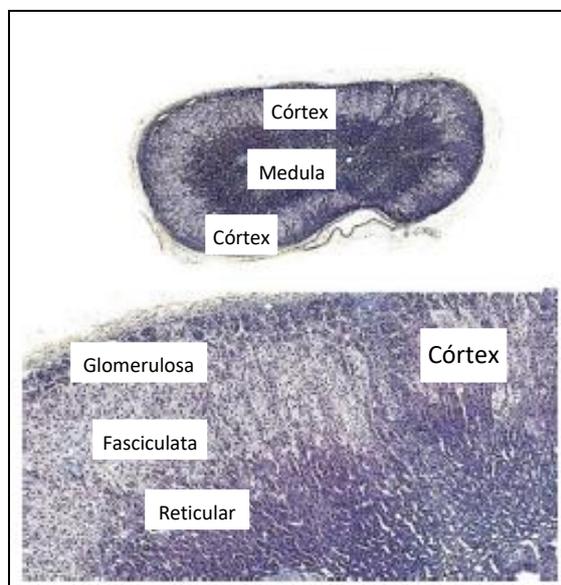


Fonte: adaptado de Feldman e Nelson (2004).

2.2 Glândulas Adrenais

As glândulas adrenais localizam-se cranialmente aos rins, seu tamanho varia de acordo com a espécie e a raça. Histologicamente está dividida em porção cortical e medular. A região medular adrenal é relativamente homogênea e possui células secretoras de epinefrina e norepinefrina (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). Já o córtex adrenal tem origem da mesoderme embrionária (GOFF, 2015) e esta região está disposta em três camadas: zona glomerular, zona fasciculada e zona reticular. A zona glomerular é responsável pela produção de mineralocorticoides (aldosterona), que desempenham um importante papel no equilíbrio eletrolítico, dessa forma, sendo essenciais para a regulação da pressão arterial. A zona fasciculada e reticular secretam glicocorticoides (sendo o principal representante o cortisol), que são importantes na regulação de muitos processos metabólicos, diretamente ou pela interação com outros hormônios (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008) (Figura 2).

Figura 2 – Histomicrografia da glândula adrenal e córtex adrenal.



Fonte: adaptado de Goff (2015).

2.3 Esteroidogênese no Córtex Adrenal

Os hormônios esteroides da glândula adrenal têm como principal precursor o colesterol. O colesterol é armazenado em grandes quantidades, na forma de éster, nas gotículas lipídicas presentes nas células produtoras de esteroides, e assim encontra-se prontamente disponível para a produção desse hormônio. Na primeira etapa de produção, uma enzima quebra a cadeia lateral de carbono da molécula de esteroide, dando origem a um esteroide C-21 (pregnenolona) (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). Esta etapa é regulada pelo hormônio ACTH produzido na adenohipófise. Este passo limita a taxa de síntese de todos os hormônios adrenocorticais (GOFF, 2015).

As reações de hidroxilação de vários locais na pregnenolona ocorrem para produzir cada um dos diferentes hormônios adrenocorticais, cada zona do córtex adrenal realiza um conjunto específico de reações de hidroxilação (GOFF, 2015). A hidroxilação da cadeia C-21 dá origem aos corticosteroides. A diferença entre os mineralocorticoides (aldosterona) e os glicocorticoides (cortisol) é que os glicocorticoides possuem um grupo hidroxila em C-17 (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008).

Os hormônios produzidos pelo córtex adrenal não são armazenados no interior das células adrenais, dessa forma, quando precisam ser secretados, devem ser sintetizados novamente a partir do colesterol. São hormônios lipossolúveis e são transportados no sangue ligados a proteínas especiais de transporte, como a globulina de ligação ao corticosteróide (GOFF, 2015).

2.4 Efeitos dos Glicocorticoides

Os glicocorticoides, secretados pelo córtex adrenal têm ação no metabolismo de carboidratos, estimulando o fígado a realizar gliconeogênese e também aumentam a glicemia por terem ação de diminuir a taxa de utilização de glicose pelas células. Esses hormônios também mobilizam ácidos graxos do tecido adiposo, aumentando a lipólise (MASCHINETTO, 2007). O aumento da taxa de lipólise é acompanhado da redistribuição da gordura no fígado e abdome, contribuindo para a hepatomegalia e o aumento do volume abdominal (abdome pendular).

Segundo Alenza e Melian (2017), os sinais clínicos de SC se devem aos efeitos gliconeogênicos, imunossupressores, anti-inflamatórios, proteolíticos e lipolíticos dos

glicocorticóides. O efeito gliconeogênico do cortisol também induz um maior catabolismo da musculatura esquelética para a mobilização de aminoácidos para a síntese de glicose no fígado, o que gera no cão uma maior dificuldade de transpor obstáculos, associado a uma hipotonia muscular. Esse mesmo mecanismo também leva a atrofia cutânea, pois as proteínas constituintes da pele como colágeno e elastina também passam a sofrer catabolismo, levando a um afinamento cutâneo, muito nítido na pele do abdome (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014).

Com relação à bioquímica sérica de cães com SC, é comumente encontrado o aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) e da concentração de colesterol. O aumento na atividade sérica de alanina transferase (ALT), hipertrigliceridemia e hiperglicemia também são achados comuns (NELSON, 2006). Segundo estudo de Bennaim et al. (2019), as atividades de FA e ALT são positivamente correlacionadas com os sinais clínicos. O aumento da atividade da FA em cães com SC é causado principalmente pela isoenzima induzida por esteróides. E o aumento da atividade da ALT pode ser secundário a danos causados em hepatócitos, acúmulo de glicogênio e interferência no fluxo sanguíneo hepático. A causa dessa relação entre a atividade FA e ALT e os sinais clínicos não é clara, mas ambas podem ser uma consequência da exposição a uma concentração mais alta de cortisol ou a uma maior duração da superexposição ao cortisol endógeno.

Ocorre também uma interferência do aumento do cortisol com o hormônio antidiurético (ADH) ou com seus receptores, o que gera uma diluição da urina do animal, gerando respostas compensatórias de poliúria e polidipsia (THRALL *et al.*, 2017). O cortisol, quando secretado em altas concentrações, é imunossupressor, pois inibe a produção de prostaglandinas, pelos tecidos danificados e reduz a secreção de histamina, pelos mastócitos. Também diminui a fagocitose, suprime a formação de anticorpos e estabiliza as membranas lisossômicas dos granulócitos, impedindo que as enzimas proteolíticas saiam dessas células imunológicas e danifiquem os tecidos. Também possui ação antiinflamatória que reduz os danos ao tecido, que podem ocorrer devido a uma resposta inflamatória prolongada. Esses efeitos podem imunossuprimir o animal e deixá-lo mais suscetível a doenças infecciosas oportunistas (GOFF, 2015).

2.5 Sinais clínicos de Hiper cortisolismo

Os cães com SC desenvolvem uma série de sinais clínicos característicos, decorrentes da excessiva produção de cortisol, sendo que as manifestações clínicas mais comuns são poliúria, polidipsia, polifagia, ofegação, distensão abdominal (Figura 3), alopecia endócrina, fraqueza muscular, hipertensão sistêmica e hepatomegalia. E as manifestações clínicas menos comuns em cães com SC são letargia, hiperpigmentação cutânea, comedões, afinamento cutâneo (Figura 4), crescimento deficiente dos pelos, incontinência urinária, resistência insulínica e diabetes mellitus (BEHREND *et al.*, 2013).

No estudo de Martins *et al.* (2019), também realizado no Setor de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com 115 cães diagnosticados com SC, no qual 81,3% da população analisada apresentava o Hiper cortisolismo Pituitário-dependente (HPD) e 18,7% o Hiper cortisolismo Adrenal-dependente (HAD). As manifestações clínicas mais encontradas foram polifagia (86%), polidipsia (82,6%), poliúria (80%), abdome pendular (82,6%), atrofia cutânea (79,1%), fraqueza muscular (78,3%) e dispneia (74,8%). Corroborando com dados do perfil epidemiológico de cães com SC estudados na Europa e da América do Norte, com isso sugerindo que o quadro clínico do cão com SC é semelhante em todo o mundo.

Segundo Peterson (2007), a SC é uma doença que tem um progresso lento, podendo levar meses ou anos para que os sinais fiquem mais característicos. Muitos proprietários podem considerar os sinais precoces como parte do processo normal de envelhecimento dos cães. Há casos em que os sinais clínicos podem ser intermitentes, tendo assim períodos de remissão e de maior apresentação dos sinais clínicos, enquanto em outros pode haver um início rápido com progressão de sinais clínicos.

Acredita-se que devido à maior conscientização sobre a SC, os cães são atualmente avaliados em estágios muito iniciais do desenvolvimento da doença. Dessa maneira, as manifestações clínicas apresentadas são mais sutis, e também, a prevalência de sinais clínicos característicos e achados do exame físico é menor do que em estudos publicados há várias décadas (BEHREND *et al.*, 2013). Eventualmente, um único sinal clínico pode estar predominantemente presente sem a presença dos demais.

Figura 3 – Paciente Poodle com SC com abdome abaulado e com rarefação pilosa discreta.



Fonte: Pöpl, Martins e Carvalho (2019).

Figura 4 – Cão Poodle com SC apresentando intensa rarefação pilosa e abdome extremamente abaulado e flácido.



Fonte: Pöpl, Martins e Carvalho (2019).

2.6 Classificação da Síndrome de Cushing

Existem três principais causas que levam à SC em cães, podendo ser, pela secreção excessiva de ACTH pela glândula hipófise, por uma neoplasia adrenocortical secretora de cortisol, ou ainda, pela administração iatrogênica de glicocorticoides (hipercortisolismo iatrogênico). As duas primeiras formas citadas, são caracterizadas como SC espontânea, e a distinção entre os dois tipos de HAC é muito importante para o prognóstico e o tratamento (BENCHEKROUN *et al.*, 2010).

2.6.1 Hipercortisolismo adrenal-dependente (HAD)

Cerca de 10–15% dos casos de Cushing ocorrem por um aumento na produção de cortisol ocasionado pela presença de uma neoplasia funcional no córtex adrenal. (FELDMAN; NELSON, 2004). No HAD ocorre a secreção excessiva de cortisol independente do estímulo pelo ACTH, uma vez que a hipercortisolemia leva a supressão de CRH e ACTH (ACTH-independente) (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014). Os tumores causadores de HAD podem ser adenomas ou carcinomas (BENCHEKROUN *et al.*, 2010). No caso de serem adenomas corticais, geralmente são tumores pequenos e bem circunscritos, não invasivos e

nem metastáticos. Já os carcinomas adrenocorticais geralmente são grandes e podem invadir estruturas como a veia cava abdominal, aorta e vasos renais, e muitas vezes realizam metástases no pulmão, fígado e rins. Nos casos de HAD com tumor unilateral, devido ao aumento da produção de cortisol há uma inibição da produção de ACTH pela hipófise e conseqüentemente uma atrofia da adrenal contralateral, pela falta de estímulo pelo ACTH (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014).

2.6.2 Hiper cortisolismo Pituitário-Dependente (HPD)

O HPD ocorre em 85-90% dos cães com SC espontânea. Nestes casos há a presença tumores hipofisários (microadenomas ou macroadenomas, originários da adenohipófise) levando a secreção excessiva de ACTH. Com isso ocorre uma falha no controle do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pois a produção de cortisol não consegue mais inibir a secreção de ACTH (ACTH-dependente) (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014). Essa hipersecreção de ACTH de forma autônoma, pela hipófise, estimula uma hipertrofia bilateral das glândulas adrenais e a secreção de cortisol (THRALL *et al.*, 2017). Apesar disso, eventualmente alguns pacientes com SC apresentam hipertrofia adrenal bilateral sem que um tumor hipofisário possa ser identificado.

2.7 Diagnóstico de Hiper cortisolismo

O diagnóstico presuntivo da SC em cães é realizado a partir dos sinais clínicos, exame físico, exames laboratoriais e de diagnóstico por imagem, porém o diagnóstico deve ser confirmado pelo uso de testes de função hipófise-adrenal. Os testes utilizados para diagnóstico da SC em cães incluem a relação proteína creatinina urinária (RP:CU), teste de estimulação por ACTH (TEACTH) e teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD). Uma vez confirmado o diagnóstico, é importante distinguir a origem do HAC e os testes endócrinos para esse fim incluem o teste de supressão por altas doses de dexametasona (TSADD) e a mensuração endógena de ACTH no plasma, apesar de atualmente a maior parte dos pacientes terem esta distinção da origem obtida através da avaliação das imagens das adrenais no US e pelo perfil de resposta no TSBDD. As técnicas de diagnóstico por imagem como radiografia abdominal, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância

magnética também podem ser extremamente úteis na determinação da causa (PETERSON, 2007). O teste de supressão por alta dose de dexametasona, é pouco utilizado uma vez que, se no TSBDD não houver supressão, recomenda-se a mensuração de ACTH endógeno ou ultrassom abdominal. Se esses testes não estiverem disponíveis, o TSADD é uma alternativa, mas fornece diferenciação em apenas cerca de 12% dos casos de HPD (BEHREND *et al.*, 2013).

O TSBDD é um dos testes mais utilizados, sendo o teste de escolha em cães que apresentam sinais clínicos e exames laboratoriais compatíveis com SC (THRALL *et al.*, 2017). O teste avalia a responsividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à retroalimentação negativa dos glicocorticoides, pois em um cão saudável a administração de dexametasona provocaria uma supressão do eixo, levando a uma diminuição da produção de cortisol, já em cães com SC não ocorre essa supressão durante todo o teste nos casos de HAD, e pode ocorrer supressão nos casos de HPD quando avaliadas as concentrações de cortisol quatro e oito horas pós-dexametasona (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014).

O TEACTH é considerado um teste menos sensível, porém mais específico para SC (THRALL *et al.*, 2017). A vantagem é que se trata de um teste rápido e de simples realização. O método de estimulação da função adrenal com ACTH resume-se na determinação do cortisol sérico antes e uma hora após a estimulação com ACTH sintético (PETERSON, 2007). Nesse teste parte-se do pressuposto que após a aplicação do ACTH haverá um aumento considerável na secreção de cortisol pelas adrenais, sendo que em cães com tumores adrenais ou com hiperplasia adrenal secundária a tumor hipofisário, respondem exageradamente ao estímulo com ACTH (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014).

A RP:CU serve como um teste de triagem para SC, mas não como um exame confirmatório, pois também é descrito que cerca de 80% dos cães sem doenças adrenais têm um aumento de cortisol na urina (THRALL *et al.*, 2017). Contudo, se este teste for negativo, a presença de hipercortisolismo está descartada.

Na ultrassonografia abdominal, para distinguir os dois tipos de SC espontânea, pode-se avaliar as adrenais do animal. Nesse caso, a espessura da glândula adrenal é o parâmetro mais informativo. Como o eixo longo de uma glândula adrenal geralmente está desalinhado com o plano medial ou dorsal do corpo, as imagens em seção transversal podem gerar imagens oblíquas e assim levar a erros de cálculo das dimensões glandulares. É importante observar que diferenças relacionadas à raça e ao tamanho do animal também devem ser

consideradas (BEHREND *et al.*, 2013). Segundo Peterson (2007), a ultrassonografia tornou-se o exame de escolha para determinar a causa da SC em cães, pois essa tem um tempo de realização muito menor que o do teste de supressão com alta dose de dexametasona após oito horas. Além disso, a ultrassonografia abdominal permite a diferenciação em uma porcentagem muito maior de casos do que com a medida da concentração endógena de ACTH ou com o teste de supressão de altas doses de dexametasona.

2.8 Epidemiologia

A SC pode ocorrer igualmente em cães de raça pura e mestiços, mas algumas raças possuem uma predisposição, como os Poodles, os Boxers e os Dachshunds. Várias raças terrier, especialmente Boston Terriers, Beagles e cães Pastor Alemão também são mencionadas como predispostas. O HPD tende a ocorrer com mais frequência em cães menores e tumores adrenais em cães maiores. Aproximadamente 75% dos cães com HPD possuem menos de 20 kg, em comparação, quase 50% dos cães com HAD, possuem mais de 20 kg (FELDMAN; NELSON, 2004). Da casuística de cães diagnosticados com SC no HCV-UFRGS entre os anos de 2004 e 2014, as raças mais afetadas foram Poodle (35%), raças mistas (18%), Dachshund (12%) e Yorkshire (8%) (POPPL *et al.*, 2016).

Quanto ao sexo que possui maior predisposição de ter SC, não há diferença significativa na distribuição entre macho e fêmeas em hiperadrenocorticismos hipofisário-dependente. No entanto, as fêmeas são mais propensas a desenvolver tumores adrenais do que os machos (FELDMAN; NELSON, 2004). Segundo Cunningham e Klein (2008), ocorrendo na proporção de na 1:3, nas fêmeas com relação aos machos.

O estudo de Carotenuto (2019) evidenciou uma correlação de predisposição quanto ao sexo e estado reprodutivo de cães com SC, pois dos 104 cães diagnosticados com SC analisados em seu estudo, 19,2% eram fêmeas não castradas, 43,3% eram fêmeas castradas, 29,8% machos não castrados, e 7,7% machos castrados. Também é evidenciado que fêmeas castradas possuem maior risco de desenvolverem SC que fêmeas não castradas. Além disso, as fêmeas, independente de serem castradas ou não, apresentam um maior risco de desenvolverem SC que machos, no estudo 62,5% eram fêmeas e 37,5% eram machos. Assim como no estudo de Nogueira (2017), de cães atendidos no Serviço de Endocrinologia do HCV-UFRGS nos anos de 2016 e 2017, foi observada uma correlação significativa entre a

castração e ocorrência do hipercortisolismo, uma vez que cães com SC 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.

Com relação à idade, os cães mais acometidos são os de meia-idade ou idosos, com uma média de ocorrência entre sete a nove anos de idade para o HPD e de 11 a 12 anos para o HAD, porém podem ter uma ampla ocorrência de um até 16 anos de idade (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014). Martins *et al.* (2019) também verificou em seu estudo que a média de idade de cães com SC foi de 9,3 anos para o HPD e 11,4 anos para o HAD. Em um estudo de Pöppl *et al* (2016), também realizado no HCV-UFRGS entre os anos de 2004-2014, os cães diagnosticados com SC apresentaram idade média de $10,2 \pm 2,86$.

2.9 Ultrassonografia no diagnóstico

A US é um método de diagnóstico que consiste na produção de imagens das estruturas e órgãos em tempo real e permite muitas aplicações por ser um dos melhores métodos de diagnóstico não invasivos. É um método que pode ser realizado sem a necessidade de segurança específica e sem efeitos biológicos nocivos (SALES; BRAGA; FILHO, 2019). Segundo Kealy e McAllister (2005), a ultrassonografia abdominal fornece informações precisas sobre o contorno e arquitetura dos tecidos, podendo ser realizada em qualquer ponto da parede abdominal, com exceção de estruturas ósseas ou estruturas preenchidas por ar.

A técnica de ultrassonografia utiliza ondas sonoras de alta frequência, geralmente entre 2 a 10 MHz, para produzir uma imagem de algum órgão, podendo-se utilizar frequências de 15 MHz ou mais, para imagens de alta resolução. A energia que forma as ondas sonoras é uma energia mecânica, ou seja, necessita de um meio para se propagar, neste caso, os tecidos e órgãos abdominais, sendo que cada onda sonora tem uma velocidade de propagação, um comprimento e uma frequência. A velocidade de propagação do som varia de acordo com as propriedades individuais de cada tecido, principalmente sua densidade, e dessa forma, quanto mais denso for o meio, mais rápida será a transmissão da onda. O comprimento de onda e a frequência são inversamente relacionados, ou seja, quanto mais alta a frequência, menor será o comprimento de onda (MANNION, 2010).

As funções de transmissão e recebimento de sinal do transdutor não ocorrem simultaneamente, mas de forma sequencial. Quando exercido um “estresse” mecânico nos

cristais do transdutor é gerado uma voltagem e esse efeito é conhecido como efeito piezoelétrico, que ocorre durante a fase de recebimento do sinal, quando as ondas sonoras atingem o transdutor. Quando há aplicação de um “estresse” externo nos cristais, ocorre o efeito reverso e eles sofrem uma pequena deformação mecânica, a posterior liberação de energia, por esse efeito, gera a onda de ultrassom, que é o efeito piezoelétrico reverso (FULTON, 2014).

O ultrassom atravessa os tecidos e alcança alguma superfície refletora, onde é refletido e volta ao transmissor, que age como um receptor da onda. Esse sinal de retorno é o eco que é enviado a um computador que interpreta esses sinais e forma uma imagem bidimensional, na tela (KEALY; McALLISTER, 2005).

2.10 Ultrassonografia em cães saudáveis

2.10.1 Fígado e vesícula biliar

No exame ultrassonográfico o fígado é delimitado cranialmente pela estrutura curvilínea côncava e altamente ecogênica da interface diafragma-pulmão, caudalmente pelas reverberações de fluidos e gases no fundo e no corpo do estômago, pelo baço à extrema esquerda e pelo piloro e rim à direita. Animais obesos podem apresentar um grande volume de gordura que pode aumentar a separação do fígado da parede ventral do corpo. A ecogenicidade do fígado, de um animal saudável, é relativamente homogênea e deve ser menos ecogênica que o baço e a gordura, também é aproximadamente isoecóica a ligeiramente hiperecogênica em comparação com o córtex renal, e suas margens devem ser lisas e nítidas (PARTINGTON; BILLER, 1995).

Em um paciente normal, devem ser visíveis na ultrassonografia, a vesícula biliar, o ducto cístico e o ducto biliar comum, e não devem ser visíveis os ductos biliares hepáticos, lobar e interlobar (PARTINGTON; BILLER, 1995). A vesícula biliar está localizada à direita da linha média do fígado e possui uma parede muito fina. Em cães e gatos possui um formato oval ou “de pêra” (PARTINGTON; BILLER, 1995). Sendo, o conteúdo normalmente anecoico (MANNION, 2010).

2.10.2 Baço

O baço normal é de tamanho variável e pode ocasionalmente ocupar todo o flanco esquerdo, do arco costal à borda pélvica. Em um cão saudável, a porção caudal do baço normalmente fica próxima da parte ventral do fígado, podendo ser visualizado caudalmente à cartilagem xifóide. O restante do baço pode ser examinado por varredura dorsal ao longo do arco costal com o animal em decúbito lateral direito. Em alguns animais, quando o baço é de um tamanho pequeno e não é visualizado a partir de uma abordagem ventral, pode ser encontrado por meio da varredura cranial para o rim esquerdo (LAMB, 1990). O baço possui uma cápsula ecogênica fina e bem definida. E normalmente possui uma ecotextura “fina e salpicada”, que é hiperecótica em comparação com o fígado (LAMB, 1990).

2.10.3 Pâncreas

O pâncreas de um animal saudável pode ser de difícil visualização, pois possui uma ecogenicidade semelhante à gordura mesentérica circundante, não possui cápsula bem definida e está próximo do estômago, duodeno e intestino grosso transversos (que podem conter gás e assim impedir a penetração do feixe de ultrassom). O pâncreas pode ser examinado a partir de uma abordagem ventral apenas caudal ao xifóide (LAMB, 1990).

2.10.4 Rins

Segundo estudo de Konde (1984), o rim esquerdo é de mais fácil visualização por ultrassonografia do que o direito, porque o baço serve como janela de ultrassom para o rim esquerdo. O rim direito se localiza dorsalmente a alças do intestino delgado que, quando preenchidas com gás, servem como barreira à passagem das ondas sonoras. A pelve renal e a gordura peripélvica são visualizados como ecos brilhantes e localizados centralmente. O córtex renal é visível como ecos pequenos e homogêneos hipocóticos em relação aos tecidos circundantes. A medula renal compreende a maior parte da região central do rim e possui imagem ultrassonográfica anecótica a ligeiramente hipocótica.

2.10.5 Bexiga

A bexiga é limitada cranialmente pelo intestino grosso, dorsalmente pelo colo e corpo uterino, nas fêmeas e pelo cólon descendente, nos machos. Sendo circundada por gordura (hiperecólica), que contrasta com o conteúdo anecólico. Na parede da bexiga apresentam-se: a serosa (hiperecólica), três camadas de musculatura lisa (hipoecólica), a lâmina própria da submucosa (hiperecólica) e a mucosa interna (hipoecólica). Geralmente sendo visualizadas, quando distendida, como duas linhas hiperecólicas separadas por uma fina linha hipoecólica. A espessura da parede varia de acordo com o grau de distensão da bexiga, podendo variar entre 2,3 mm a 1,4 mm (NYLAND; MATTOON, 2004).

2.10.6 Trato gastrointestinal

Em cães, o estômago cruza perpendicularmente a porção cranial do abdômen e está caudalmente ao fígado. A espessura da parede gástrica é de, em média, 3 a 5 mm, medindo-se a distância entre a superfície hiperecólica da mucosa e a serosa, também hiperecólica (NYLAND; MATTOON, 2004).

A parede intestinal possui cerca de 2 a 3 mm de espessura, podendo haver diferentes espessuras entre os segmentos intestinais. O duodeno, em sua porção proximal, é identificada pela sua proximidade com o estômago e sua espessura é mais proeminente quando comparada a outros segmentos do intestino delgado, podendo apresentar espessura superior a 5 mm (NYLAND; MATTOON, 2004).

2.10.7 Adrenais

Em cães saudáveis, a glândula adrenal esquerda, quando observada em plano sagital, é descrita como tendo uma forma de amendoim e a glândula adrenal direita com uma forma mais oval. O contorno de ambas as glândulas é suave e o parênquima adrenocortical é homogêneo e menos ecogênico que o córtex renal adjacente (GROOTERS *et al.*, 1996).

3 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi descrever e quantificar os achados ultrassonográficos nos órgãos abdominais de cães com hipercortisolismo espontâneo atendidos no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCV-UFRGS entre os anos de 2002 a 2019.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de 125 laudos de exames de US abdominais de cães diagnosticados com SC espontânea (HPD e HAD) no Setor de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período de 2002 a 2019. Para realização do estudo, foram avaliadas informações clínicas das fichas dos pacientes diagnosticados com hipercortisolismo atendidos pelo serviço. Para inclusão no estudo, os pacientes deveriam ter sido diagnosticados baseado na presença de histórico, exame físico e alterações laboratoriais compatíveis, bem como possuir pelo menos um teste hormonal diagnóstico positivo, de acordo com Behrend *et al.*, 2013. Apesar da US abdominal fazer parte do processo diagnóstico, bem como do monitoramento do tratamento, neste estudo foi utilizado somente o exame ultrassonográfico realizado por cada paciente na época do diagnóstico da doença. Foram incluídos no estudo animais com hipercortisolismo pituitário-dependente (HPD) e hipercortisolismo adrenal-dependente (HAD). As alterações ultrassonográficas encontradas nos diversos órgãos abdominais foram catalogadas e descritas por órgão (fígado, vesícula biliar, baço, rins, bexiga, adrenais, pâncreas, e trato gastrointestinal) e tipo de alteração após estudo dos laudos dos exames. Foi realizada uma estatística descritiva básica sobre os dados coletados, apresentando as frequências das alterações documentadas.

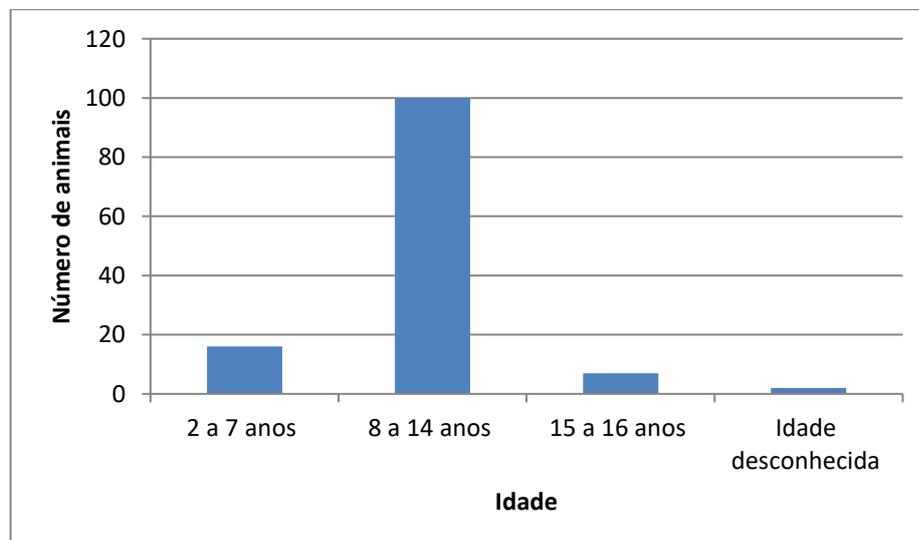
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 125 laudos ultrassonográficos, do ano de 2002 até o ano de 2019, juntamente com dados gerais da ficha veterinária do paciente, como idade, sexo, estado reprodutivo, raça e outros dados específicos de exames complementares como os testes hormonais, utilizados para determinar a data de diagnóstico do SC e dessa forma encontrar a ultrassonografia mais próxima da época do diagnóstico.

Conforme análise dos dados dos pacientes, observou-se que referente à idade dos pacientes, houve uma variação entre dois até 16 anos de idade, com média $10,42 \pm 6,3$ anos. A Figura 5 apresenta um histograma de distribuição das idades dos pacientes no estudo. Com relação às raças dos pacientes incluídos no estudo, a Figura 6 apresenta a distribuição das raças, sendo Poodle (37 cães, 29,6%), SRD (21 cães, 16,8%) e Yorkshire Terrier (17 cães, 13,6%) as principais raças representadas.

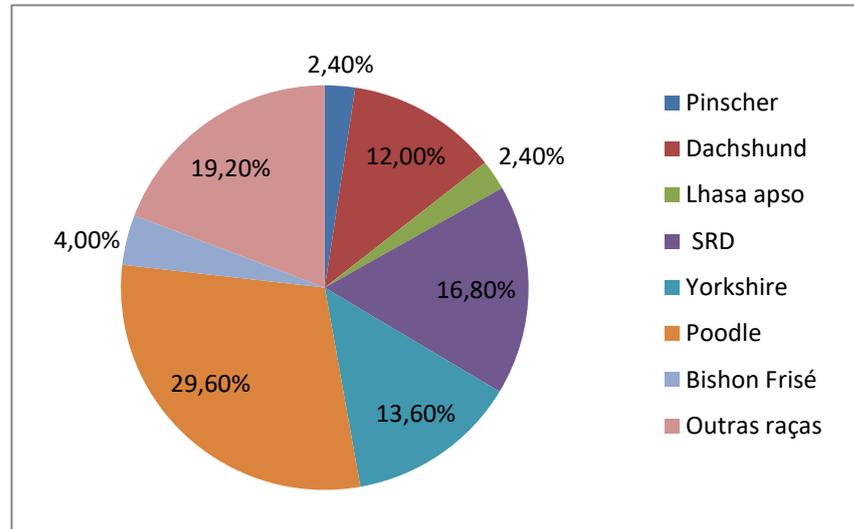
Foram analisados os dados de 83 fêmeas (66,4%) e de 42 machos (33,6%). Sendo que 73 fêmeas eram castradas e dez não eram castradas e dos machos, 32 eram castrados e dez não eram, ou seja, 58,4% dos animais eram fêmeas eram castradas e 25,6% machos castrados, conforme demonstrado na Figura 7.

Figura 5 – Histograma de distribuição de idade ao diagnóstico de 125 cães com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS



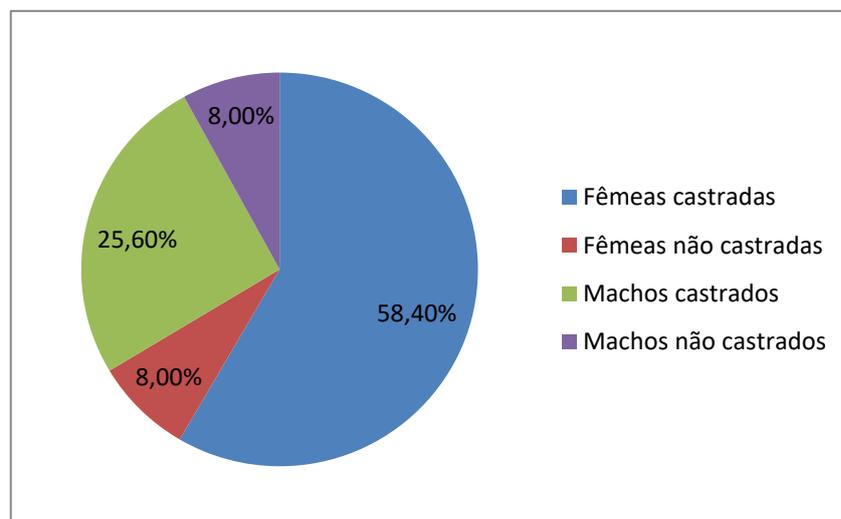
Fonte: o próprio autor.

Figura 6 – Gráfico de distribuição das raças de 125 cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.



Fonte: o próprio autor.

Figura 7 – Gráfico de distribuição do sexo e estado reprodutivo de 125 cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-



Fonte: o próprio autor.

Ao exame ultrassonográfico da bexiga urinária, 59,2% dos laudos relatava que as paredes da bexiga urinária não possuíam nenhuma alteração, em 40% constatou-se o espessamento da parede e em 28% irregularidades na parede. Segundo Nylan e Mattoon (2004), o espessamento da parede vesical pode ser causado por cistite crônica, podendo ocorrer geralmente na porção crânio-ventral ou de forma generalizada em casos graves, e de acordo com estudo de Çetín, *et al.* (2003) cálculos císticos, tumores da bexiga, alterações em sistema nervoso, algumas doenças (como diabetes mellitus e SC) e alguns medicamentos (como os semelhantes à cortisona) podem predispor cães à ITU bacteriana. Segundo Pöppl *et al.* (2019), apenas 25% dos pacientes recém diagnosticados com SC, que apresentavam ITU (de acordo com a cultura urinária), apresentavam manifestações clínicas de ITU, como polaciúria e sedimento urinário ativo. Essa frequência foi ainda menor (11%) em cães que apresentavam um bom controle clínico do tratamento da SC.

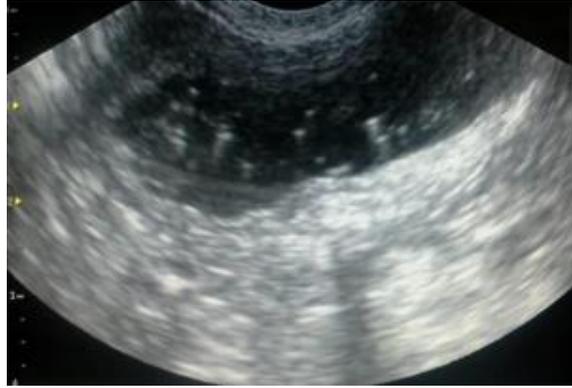
Foi também observado que 19,2% dos casos apresentavam sedimento em vesícula urinária e 4,8% apresentaram litíase (Tabela 1). Segundo estudo de Vasconcelos (2012), nos casos de cistite crônica pode haver, além da irregularidade de parede da vesícula urinária, a presença de sedimento hiperecoico não formador de sombra acústica. De acordo com Nylan e Mattoon (2004), o sedimento difere dos cálculos, pois o sedimento suspende-se facilmente com a agitação da bexiga (Figura 8).

Tabela 1 – Alterações ultrassonográficas em bexiga urinária de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

BEXIGA URINÁRIA	Com alteração	Sem alteração
Paredes	51 (40,8%)	74 (59,2%)
- Espessadas	50 (40%)	
- Irregulares	35 (28%)	
Conteúdo Urinário	24 (19,2%)	102 (81,6%)
- Sedimento	24 (19,2%)	
- Litíase	6 (4,8%)	
Total	76 (60,8%)	49 (39,2%)

Fonte: o próprio autor.

Figura 8 – Vesícula urinária com presença de sedimento, parede espessada e irregular.



Fonte: Barbosa *et al.* (2016).

Na ultrassonografia dos rins, a cortical apresentou-se sem alterações em 70,4% dos laudos analisados e em 28% a cortical apresentou-se hiperecoica. Segundo Green (1995, *apud* SILVA; SOUZA, 2015), o aumento da ecogenicidade cortical pode ser observado em animais com nefrite intersticial e glomerular, necrose tubular aguda decorrente de agentes tóxicos, doença renal terminal, e nefrocalcinose. A junção córtico-medular não apresentou alterações em 64% dos casos e em 32% houve relato de uma perda de definição da junção córtico-medular. De acordo com Carvalho (2004, *apud* SILVA; SOUZA, 2015) as regiões cortical e medular devem possuir a mesma espessura mantendo a proporção 1:1. A região medular apresenta-se hipoecoica, quando comparada à cortical, que, por sua vez, é geralmente isoecoica ou ligeiramente hiperecoica em relação ao fígado. Segundo Nyland e Mattoon (2005), a perda de definição da junção córtico-medular pode ser encontrada em displasia renal congênita, doenças inflamatórias crônicas e em rins em estágio terminal.

De acordo com Hurley e Vaden (1998), cerca de 75% dos cães com SC não tratada apresentam proteinúria e até 86% apresentam hipertensão arterial sistêmica, e isso frequentemente essas manifestações clínicas não respondem à terapia e são fundamentais no desenvolvimento de DRC. Smets *et al.* (2012), verificou em seu estudo que embora a pressão arterial sistólica (PAS) não tenha sido maior em cães com SC comparados aos cães do grupo controle (sem SC), não se exclui a possibilidade da hipertensão glomerular contribuir para a proteinúria, pois encontrou evidências de disfunção glomerular e tubular renal em cães com SC não tratada.

Houve também a presença de calcificações e cisto, em 40% e 16,8% dos casos, respectivamente. A SC interfere no metabolismo do cálcio, levando a um hiperparatireoidismo secundário adrenal (TEBB *et al.*, 2005), podendo-se observar além da calcinose cutânea, também a mineralização da pelve renal, do fígado e da mucosa gástrica (PETERSON, 2007) (Tabela 2).

Tabela 2 - Alterações ultrassonográficas em rins de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

RINS	Com Alteração	Sem Alteração
Cortical	36 (28,8%)	88 (70,4%)
- Hiperecogênica	35 (28%)	
- Heterogênea	01 (0,8%)	
Junção corticomedular	44 (35,2%)	80 (64%)
- Perda de definição	40 (32%)	
- Hiperecogênica	04 (3,2%)	
Calcificações	50 (40%)	
Cistos	21 (16,8%)	
Outros	15 (12%)	
Total	77 (61,6%)	47 (37,6%)

Obs: o número total de laudos não corresponde ao total de 125 animais do estudo, pois um laudo não possuía informações sobre os rins. * pielectasia, medular hiperecólica, bordos irregulares, massa, nefrectomia.

Fonte: o próprio autor.

O baço, ao exame ultrassonográfico, apresentou em 95,2% dos casos bordos sem alterações e em 3,2% os bordos apresentavam-se alterados. O parênquima apresentou-se sem alterações em 64,8% dos casos e das alterações encontradas em parênquima esplênico, 15,2% dos cães apresentaram baço com parênquima hipoeicoico e 19,2% parênquima heterogêneo. Em 61,6% dos cães desse estudo, o volume do baço era normal e em 28,8% apresentaram um aumento do volume. As alterações encontradas são inespecíficas e não pareceram ter relação com o quadro de hipercortisolismo (Tabela 3).

Tabela 3 – Alterações ultrassonográficas em baço de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

BAÇO *	Com Alteração	Sem Alteração
Bordos	4 (3,2%)	119 (95,2%)
Parênquima	42 (33,6%)	81 (64,8%)
- Hipoecogênico	19 (15,2%)	
- Heterogêneo	24 (19,2%)	
Volume	46 (36,8%)	77 (61,6%)
- Aumentado	36 (28,8%)	
- Diminuído	10 (8%)	
Total	65 (52%)	58 (46,4%)

*dois cães esplenectomizados.

Fonte: o próprio autor.

Na ultrassonografia hepática, 92% dos casos não apresentaram alterações em bordos hepáticos. Quanto ao volume, 26,4% apresentaram volume hepático normal e 72,8% um aumento do volume hepático, como descrito na tabela 4. De acordo com Mannion (2010), a hepatomegalia deve incluir como diagnósticos diferenciais a Diabetes Mellitus, SC e hepatite aguda; e segundo Nelson e Couto (2014) as alterações ultrassonográficas mais encontradas em cães com SC são hepatomegalia e fígado hiperecogênico. Quanto as alterações de parênquima hepático, 35,2% dos animais apresentaram fígado hiperecogênico, segundo Mannion (2010), a ecogenicidade do fígado, normalmente é hipoecoica, quando comparado ao baço e um pouco hiperecoica quando comparado ao rim direito. O aumento da ecogenicidade difusamente no fígado inclui causas como a hepatopatia esteroide observada em pacientes com SC, e hepatopatia diabética. Outras alterações encontradas foram: 37,6% dos animais com fígado hipoecogênico e 23,2% fígado heterogêneo ao ultrassom.

Tabela 4 – Alterações ultrassonográficas em fígado de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

(Continua)

FÍGADO	Com Alteração	Sem Alteração
Bordos	10 (8%)	115 (92%)
Volume	92 (73,6%)	33 (26,4%)

(Conclusão)

FÍGADO	Com Alteração	Sem Alteração
- Aumentado	91 (72,8%)	
- Diminuído	1 (0,8%)	
Parênquima	94 (75,2%)	31 (24,8%)
- Hiperecogênico	44 (35,2%)	
- Hipoecogênico	47 (37,6%)	
- Heterogêneo	29 (23,2%)	
Total	111 (88,8%)	14 (11,2%)

Fonte: o próprio autor.

Quanto à ultrassonografia da vesícula biliar 81,6% não apresentaram alterações na parede, mas em 11,2% dos animais as paredes da vesícula biliar apresentaram-se espessadas e 5,6% irregulares. Segundo Kealy e McAllister (2005), o tamanho da vesícula biliar pode variar na ultrassonografia, dependendo se o animal ingeriu alimento recentemente ou não, e o espessamento da parede pode ser difícil de avaliar. Houve também alterações em conteúdo biliar, 66,4% dos animais apresentaram lama biliar, 5,6% mucocele e 7,2% concreções (Tabela 5). O estudo de Mesich *et al.* (2009), mostra que uma proporção significativa de cães diagnosticados com mucocele de vesícula biliar também possuíam alguma endocrinopatia quando comparados a um grupo controle, sendo o hiperadrenocorticismo a endocrinopatia com maior prevalência nessa população de cães com mucocele. O mesmo autor relata que não há estudos em cães observando os efeitos fisiológicos do excesso de esteróides a longo prazo ou do hipercortisolismo espontâneo na contratilidade da vesícula biliar, mas outros hormônios esteróides, especificamente progesterona, testosterona e diidrotestosterona acarretam numa inibição, dependente da concentração, da motilidade da vesícula biliar em porquinhos da Índia, podendo isso também ser verdade para o hipercortisolismo canino, resultando em um maior grau de efeito na vesícula biliar com a maior produção de esteróides. O autor também relata que, há a possibilidade de que a motilidade geral da vesícula biliar no hiperadrenocorticismo seja afetada por outros esteróides.

Kutsunai (2014) indica que a hiperlipidemia, presente em muitos cães com SC, pode ser o fator de risco para a formação de mucocele e não o hipercortisolismo de forma direta. E Mizutani *et al.* (2017), em seu estudo mostrou que é possível que as mucocelas da vesícula biliar e as lamas biliares tenham a mesma fisiopatologia, podendo representar uma doença contínua, dessa forma, a lama biliar pode ser considerada um estágio anterior ao aparecimento

de mucocelos da vesícula biliar. Além disso, recentemente foi descrito que a vesícula biliar expressa receptores para leptina, hormônio produzido pelo tecido adiposo, havendo correlação positiva entre leptina e ocorrência de problemas como mucocelos, uma vez que a leptina regula, direta ou indiretamente, mecanismos fisiológicos da vesícula biliar, incluindo a modulação da motilidade da vesícula biliar por meio de efeitos nos neurotransmissores, bem como a secreção e reabsorção de água e eletrólitos. Dessa forma o estudo demonstra que o aumento da leptina sérica está associadas a mucocelo de vesícula biliar em cães e que a desregulação da leptina pode ter influência sobre a patogênese da mucocelo (LEE; KWEON; KIM, 2017). O fato de estudos anteriores demonstrarem que cães com SC apresentam hiperleptinemia corrobora na maior ocorrência de mucocelos nesta população.

Tabela 5 – Alterações ultrassonográficas em vesícula biliar de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

VESÍCULA BILIAR	Com Alteração	Sem Alteração
Paredes	21 (16,8%)	102 (81,6%)
- Espessadas	14 (11,2%)	
- Irregulares	7 (5,6%)	
Conteúdo	97 (77,6%)	26 (20,8%)
- Lama Biliar	83 (66,4%)	
- Concreções	9 (7,2%)	
- Mucocelo	7 (5,6%)	
Total	102 (81,6%)	21 (16,8%)

Obs: o número total de laudos não corresponde ao total de 125 animais do estudo, pois um laudo não possuía informações sobre a vesícula biliar. * um cão colecistectomizado.

Fonte: o próprio autor.

Na ultrassonografia de pâncreas, em 83,2% dos laudos os pacientes não apresentaram alterações em bordos pancreáticos, entre as alterações observou-se 4,8% dos casos com contornos irregulares e 6,4% com bordos com perda de definição. Sobre as alterações em parênquima, 25,6% dos animais apresentaram pâncreas com parênquima hiperecoico, 12,8% heterogêneo, 8,8% parênquima hipoeicoico e 51,2% não apresentaram alterações em parênquima. Em três animais o pâncreas apresentou dimensões aumentadas (Tabela 6). Segundo Nyland e Matton (2004), o aumento do pâncreas ou presença de uma massa mal definida, associado à hipocogenicidade, pode estar relacionado à pancreatite. Também áreas

multifocais hipoeoicas, lesões semelhantes a cistos, regiões hiperecoicas e padrões mistos de ecogenicidade, são comumente encontrados na pancreatite canina, variando o aspecto conforme a gravidade e cronicidade. Na pancreatite crônica pode haver cicatrização e calcificações do tecido, que forma um sombreamento acústico. De acordo com Pisani (2017), a dislipidemia, que pode ser secundária a distúrbios endócrinos ou metabólicos, tais como a SC, é um distúrbio no metabolismo de lipídios resultante da síntese aumentada ou degradação reduzida das lipoproteínas responsáveis pelo transporte de colesterol e triglicerídeos séricos e embora a hiperlipidemia pareça não estar associada diretamente ao desenvolvimento de sinais clínicos específicos, tem sido relatado associação com outras doenças que são clinicamente importantes e potencialmente fatais como pancreatite, doença hepatobiliar, resistência insulínica, aterosclerose e doença ocular.

O estudo de Mawby, Whitthamore e Fecteau (2014), documenta pela primeira vez uma associação entre SC espontâneo e o aumento dos resultados do teste de lipase pancreática específica canina (cPLI), em cães sem sinais clínicos de pancreatite. Demonstrando que as concentrações de cPLI no teste quantitativo de ELISA e no SNAP foram significativamente maiores em cães com SC do que em cães saudáveis. Os autores levantam a hipótese de que esse aumento de cPLI em cães possa decorrer de uma síndrome conhecida como hiperenzimemia pancreática benigna que ocorre em pessoas com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, nessas pessoas com hiperenzimemia pancreática benigna não há a presença de doença pancreática, mas há o aumento de amilase sérica, isoamilase pancreática e atividades de lipase. Dessa mesma forma a hiperenzimemia benigna pode ocorrer em cães, secundária à dislipidemia que ocorre em cães com SC.

Tabela 6 – Alterações ultrassonográficas em pâncreas de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

(Continua)

PÂNCREAS	Com Alteração	Sem Alteração
Bordos	14 (11,2%)	104 (83,2%)
- Perda definição	8 (6,4%)	
- Irregulares	6 (4,8%)	
Parênquima	54 (43,2%)	64 (51,2%)
- Hipoecogênico	11 (8,8%)	
- Hiperecogênico	32 (25,6%)	

(Conclusão)

PÂNCREAS	Com Alteração	Sem alteração
- Heterogêneo	16 (12,8%)	
Nódulos	2 (1,6%)	
Total	55 (44%)	63 (50,4%)

Obs: o número total de laudos não corresponde ao total de 125 animais do estudo, pois sete laudos não possuíam informações sobre o pâncreas.

Fonte: o próprio autor.

Na avaliação do trato gastrointestinal, a parede do estômago em 84,8% dos casos não apresentou alteração, e em 15,2% dos casos apresentou-se espessada. Da mesma forma o intestino, em 89,6% dos laudos não apresentou alteração em sua espessura de parede, mas em 9,6% dos casos, apresentou-se espessa (Tabela 7). O aumento da espessura da parede é o achado mais comum ultrassonográfico de desordens inflamatórias do trato gastrointestinal, sendo caracterizado por um espessamento extensivo e simétrico (NYLAND; MATTON, 2005), geralmente com manutenção da estratificação das camadas, no entanto, na presença de hipercortisolismo não são esperadas alterações inflamatórias em trato gastrintestinal (FELDMAN; NELSON, 2004).

Tabela 7 – Alterações ultrassonográficas em trato gastrointestinal de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

TRATO GASTROINTESTINAL	Com Alteração	Sem Alteração
Estômago	19 (15,2%)	106 (84,8%)
- Paredes espessadas	19 (15,2%)	
Intestino	13 (10,4%)	112 (89,6%)
- Paredes espessadas	12 (9,6%)	
- Linfangiectasia	1 (0,8%)	
Total	31 (24,8%)	94 (75,2%)

Fonte: o próprio autor.

Na ultrassonografia das glândulas adrenais, 47,2% dos animais apresentaram um aumento bilateral das glândulas adrenais e 19,2% dos animais não tiveram alteração no tamanho das glândulas adrenais. Na maior parte dos laudos analisados, havia a sugestão de

aumento do tamanho das adrenais quando o valor da medida de polo caudal era superior a 0,67 cm, sem relacionar ao tamanho do animal. No estudo de Choi, Kim e Yoon (2011), a espessura da adrenal, de cães de raças pequenas (com média de 4,48 kg) com HPD, revelou-se menor do que valores sugeridos em estudos anteriores, assim sugerindo um limite superior de 0,6 cm para o tamanho normal de adrenais em cães de pequenas raças. Assim como Soulsby *et al.* (2014), sugere que o valor de corte, atualmente aceito, para a espessura de adrenal, de 0,74 cm, que é adotado para distinguir o aumento do tamanho da adrenal em cães, pode não ser apropriado para cães de pequeno e médio porte. Pois, segundo seu estudo em cães saudáveis, há relação entre o peso corporal do animal e o tamanho da adrenal, dessa forma, propôs outras medidas, de polo caudal no plano sagital, para ponto de corte de tamanho normal de adrenal, em cães saudáveis, sendo que para cães de até 10 kg esse valor seria de até 0,54 cm, para cães entre 10 e 30 kg seria de até 0,68 cm e de até 0,80 cm para cães com mais de 10 kg.

A identificação de adrenomegalia bilateral ou de tumor adrenal no ultrassom abdominal, fornece evidências adicionais para prosseguir no diagnóstico de SC em cães que apresentem sinais clínicos da doença. No entanto, a presença de glândulas adrenais de tamanho normal no ultrassom não descarta a possibilidade de SC (Behrend *et al.*, 2013). Benchekroun *et al.* (2010) em seu estudo relata que a avaliação da simetria das glândulas adrenais é considerado um fator importante para a distinção entre HAD e HPD, sendo a simetria entre as duas glândulas indicativo de HPD e a assimetria (causada por massa adrenal e pressão adrenal contralateral) indicativo de HAD. O autor também destaca a importância da visualização da glândula contralateral atrofiada para diagnóstico de HAD em casos de adrenais assimétricas.

Em 32,8% dos laudos analisados foi identificado aumento unilateral. Segundo Peterson (2007), em casos de cães com tumor unilateral em adrenal, secretor de cortisol, espera-se que a glândula adrenal contralateral seja pequena, devido ao fato de a secreção hipofisária de ACTH ter sido cronicamente suprimida, levando à atrofia da adrenal contralateral. Porém, essa pequena glândula adrenal contralateral nem sempre pode ser visível no momento do exame ultrassonográfico. Em 47,2% dos casos não houve alteração no parênquima das adrenais, dentre as alteração de parênquima encontradas, observou-se: 16% hipoeoico e 36,8% heterogêneo (Tabela 8). No estudo de Grooters *et al.* (1996), dos 10 cães com HPD, em que foram realizados exames ultrassonográficos para avaliação da adrenal,

oito deles apresentavam o parênquima adrenocortical homogêneo e hipoecóico em comparação com o córtex renal adjacente. No entanto, em dois cães com HPD, o parênquima era heterogêneo e possuía áreas focais de tamanhos variados com aumento da ecogenicidade, consistentes com hiperplasia macronodular. No presente estudo, também, houve irregularidade em bordos das adrenais em apenas 24,6% do casos.

Tabela 8 – Alterações ultrassonografias em adrenais de cães diagnosticados com SC, entre 2002 e 2019 no Setor de Endocrinologia e Metabologia HCV-UFRGS.

ADRENAIS	Aumento Bilateral	Aumento Unilateral	Volume Normal	Volume Diminuído
Parênquima				
- Normal	24 (19,2%)	15 (12%)	19 (15,2%)	1(0,8%)
- Hipoecogênico	10 (8%)	7 (5,6%)	3 (2,4%)	
- Heterogêneo	25 (20%)	19 (15,2%)	2 (1,6%)	
Total	59 (47,2%)	41 (32,8%)	24 (19,2%)	1 (0,8%)
Bordos				
-Irregulares	14 (11,2%)	11 (8,8%)	5 (4%)	1 (0,8%)

Obs: um laudo possuía apenas o tamanho de uma adrenal, não podendo ser classificado como aumento unilateral ou bilateral.

Fonte: o próprio autor.

6 CONCLUSÕES

A ultrassonografia tem sido uma técnica muito importante de diagnóstico, podendo ser usada para exame da maioria dos órgãos de pequenos animais, pois é um meio rápido e não invasivo de complementar as informações obtidas pelo exame físico e radiografia (LAMB, 1990). Também é uma importante ferramenta para distinguir HAD e HPD (BEHREND *et al.*, 2013), assim como também para documentar alterações secundárias ao hipercortisolismo.

De acordo com os dados analisados no presente trabalho, muitas alterações ultrassonográficas não são específicas da SC, mas são muito frequentes em cães com essa doença, como as alterações renais e a presença de lama biliar e de mucocelos, que podem estar relacionadas com o hipercortisolismo. É muito importante que essas alterações sejam avaliadas para que se demande uma atenção maior durante o tratamento da SC e quando possível, tratar também essas alterações. Também é importante a documentação dessas alterações ultrassonográficas que podem estar relacionadas ao hipercortisolismo, para que os médicos veterinários fiquem atentos a casos de SC, uma vez que, segundo Behrend *et al.* (2013), a presença de glândulas adrenais de tamanho normal no ultrassom não descarta a possibilidade de SC.

REFERÊNCIAS

- ALENZA, D. P.; MELIAN, C. Hyperadrenocorticism in dogs. *In*: ETTINGER, S.J.; FEDMAN, E.C.; CÔTÉ, E. (ed.). **Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and the cat**. 8. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. v. 1, cap. 306, p. 4345-4389.
- BARBOSA, Y. G. S. et al. Hiperadrenocorticism em cão: relato de caso. **Pubvet**, Maringá, v. 10, n. 6, p. 460-465, jun. 2016.
- BEHREND, E. N. *et al.* Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (small animal). **Journal of veterinary internal medicine**, Malden, v. 27, n. 6, p. 1292-1304, Nov./Dec. 2013.
- BENNAIM, M. *et al.* Clinical and clinicopathological features in dogs with uncomplicated spontaneous hyperadrenocorticism diagnosed in primary care practice (2013 - 2014). **Journal of the american animal hospital association**, Lakewood, v. 55, n. 4, p. 178-186, July 2019.
- BENCHEKROUN, G. *et al.* Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. **Journal of veterinary internal medicine**, Malden, v. 24, p. 1077-1085, July 2010.
- CAROTENUTO, G. *et al.* Cushing's syndrome - an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. **Open veterinary journal**, Tripoli, v. 9, n. 1, p. 27-32, April 2019.
- ÇETİN, *et al.* Bacteriological examination of urine samples from dogs with symptoms of urinary tract infection. **Turkish journal of veterinary and animal sciences**, v. 27, p. 1225-1229, 2003.
- CHOI, J. ; KIM, H. ; YOON, J. Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal veterinary medicine and science**, Tokyo, v. 73, n. 8, p. 985-989, Aug. 2011.
- CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. Glândulas endócrinas e suas funções. *In*: CUNNINGHAM, J. G; KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 34. p. 439-444.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). *In*: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. (Ed.). **Canine and feline endocrinology and reproduction**. St. Louis: Saunders, 2004. p. 252-357.
- FULTON, R. M. Focused – basic ultrasound principles and artifacts. *In*: LISCIANDRO, G. R. (ed.). **Focused ultrasound techniques for the small animal practitioner**. Wiley Blackwell, 2014. cap. 1, p. 1-16.
- GOFF, J. P. The Endocrine system. *In*: REECE, W.O.; ERICKSON, H. H.; GOFF, J. P.; UEMURA, E. E. **Duke's physiology of domestic animals**. UK: Wiley Blackwell, 2015. cap. 51, p. 617-653.
- GONZÁLEZ, F. H D.; CORRÊA, M. N.; SILVA, S. C. Transtorno endócrinos: transtornos do córtex adrenal. *In*: GONZÁLEZ, F. H D.; CORRÊA, M. N.; SILVA, S. C. **Transtornos**

metabólicos nos animais domésticos. 2. ed. Porto Alegre: Editora da Ufrgs, 2014. p. 258-272.

GROOTERS, A. M.; BILLER, D. S.; THEISEN, S. K.; MIYABAYASHI, T. Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: comparison with normal dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, Malden, v. 10, n. 3, p. 110- 115, May/June 1996.

HERRTAGE, M.E. Canine hyperadrenocorticism. *In*: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. (ed.). **Manual of canine and feline endocrinology**. 3rd ed. London: BSAVA, 2004.

HURLEY, K.J.; VADEN, S.L. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of the american veterinary medical association**, Schaumburg, v. 212, n. 3, p. 369-373, Feb. 1998.

KEALY, J. K.; McALLISTER, H. Ultra-som. *In*: KEALY, J. K.; McALLISTER, H. **Radiografia e ultra-sonografia do cão e do gato**. 3. ed. Barueri: Manole, 2005. cap. 1, p. 7-12.

KONDE, L. J. *et al.* Ultrasonographic anatomy of the normal canine kidney. **Veterinary radiology**, v. 25, n. 4, p. 173–178, July 1984.

KUTSUNAI, M. et al. The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: a retrospective case control study. **The jeterinary journal**, London, v. 199, n.1, p. 76-79, Jan. 2014.

LAMB, C.R. Abdominal ultrasonography in small animals: examination of the liver, spleen and pancreas. **Journal of small animal practice**, v. 31, n. 1, p. 5-14, Jan. 1990.

LEE, S.; KWEON, O. K.; KIM, H. H. Increased leptin and leptin receptor expression in dogs with gallbladder mucocele. **Journal of veterinary internal medicine**, Malden, v. 31, n. 1, p. 36-42, Jan/Feb. 2017.

MANNION, P. **Ultrassonografia de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Revinter, 2010. cap.1, p. 1-19.

MASCHINETTO, L. A. **Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo** - Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas. 2007. 88 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) –Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

MARTINS, F. *et al.* Epidemiological, clinical, and laboratory aspects in a case series of canine hyperadrenocorticism: 115 cases (2010-2014). **Pesquisa veterinária brasileira**, Rio de Janeiro, 2019. Artigo submetido para publicação. Cópia fornecida pelo autor.

MAWBY, D. I.; WHITTEMORE, J. C.; FECTEAU, K. A. Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. **Journal of veterinary internal medicine**, Malden, v. 28, n. 4, p. 1244-1250, July/Aug. 2014.

MESICH, M. L. L. *et al.* Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: a retrospective case-control study. **Journal of small animal practice**, Oxford, v. 50, n.12, p. 630-635, Dec. 2009.

MIZUTANI, S. *et al.* Retrospective analysis of canine gallbladder contents in biliary sludge and gallbladder mucoceles. **The journal of veterinary medical science**, Tokyo, v.79, n.2, p. 366-374, Feb. 2017.

NELSON, R.W. Hiperadrenocorticismo em cães. *In:* NELSON, R.W., COUTO, C.G., **Medicina interna de pequenos animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 745.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Disorders of adrenal gland. *In:* NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Small animal internal medicine**. 5 ed. St. Louis: Elsevier, 2014. p. 824-843.

NOGUEIRA, T. B. **Avaliação de fatores relacionados ao estilo de vida como fator de risco para hiperadrenocorticismo em cães: estudo piloto**. 2017. 25 f. TCC (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultra-som: diagnóstico em pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004.

PARTINGTON, B. P.; BILLER, D. S. Hepatic imaging with radiology and ultrasound. **Veterinary clinics of North America small animal practice**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 305-335, Mar. 1995.

PETERSON, M.E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical techniques in small animal practice**, Philadelphia, v.22, n. 1, p.2–11, Feb. 2007.

PISANI, R. B. F. **Avaliação dos níveis de colesterol e triglicerídeos em cães saudáveis submetidos a diferentes tempos de jejum**. 2017. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Instituto de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2017.

PÖPPL, A. G.; MARTINS, F. S. M.; CARVALHO, G. L. C. Hiperadrenocorticismo canino. *In:* ROZA, M. R.; WARDI, A. B. (Org.). **Pequenos animais: Promovet: Programa de atualização em Medicina Veterinária**. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2019. p. 57-142 (Sistema de Educação Continuada a Distância, ciclo 4, v. 4) PÖPPL, A.G *et al.* Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 44, n. 1379, p. 1-9, jun. 2016.

PÖPPL, A. G. *et al.* Urinary tract infection in canine hyperadrenocorticism. *In:* 2019 ACVIM FORUM, 2019, Phoenix. Proceedings. **Jornal of veterinary internal medicine**, Malden. Abstract EN27, p. 2458 – 2459.

SALES, R. O.; BRAGA, P. S.; FILHO, C. T. B. A importância da ultrassonografia na medicina veterinária: ensino. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Fortaleza, v.13, n.2, p. 156-178, abr./jun. 2019.

SILVA, T.; SOUZA, G. C. Avaliação hematológica, bioquímica e urinária de cães com alterações renais ao exame ultrassonográfico. **Revista investigação medicina veterinária**, Franca, v. 14, n. 2, p. 40-44, 2015.

SMETS, P. M. Y. *et al.* Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. **The veterinary journal**, London, v. 192, n. 3, p. 532–534, June 2012.

SOULSBY, S. N.; HOLLAND, M.; HUDSON, J. A.; BEHREND, E. N. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. **Veterinary radiology & ultrasound**, Oxford, v. 56, n. 3, p. 317-326, May/June 2015.

TEBB, A. J. *et al.* Canine hyperadrenocorticism: effects of trilostane on parathyroid hormone, calcium and phosphate concentrations. **Journal of small animal practice**, Oxford, v. 46, n. 11, p. 537-542, Nov. 2005.

THRALL, M. A. *et al.* Bioquímica clínica dos animais domésticos: avaliação laboratorial das glândulas tireoide, adrenal e hipófise. *In:* THRALL, Mary Anna *et al.* **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. cap. 4. p. 454-464.

VASCONCELLOS, A. L. *Diagnóstico de cistite em cães: contribuição dos métodos de avaliação*. 2012. 61 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2012.