

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Rafaela Clarice Mazzuco

**HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE EM CÃES: REVISÃO
DE LITERATURA**

Curitibanos

2022

Rafaela Clarice Mazzuco

**HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE EM CÃES: REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina Veterinária do Campos de Curitiba da
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito
para a obtenção do título de Bacharel em Medicina
Veterinária

Orientador: Prof.^a Dra. Angela Patricia Medeiros Veiga

Curitiba

2022

Rafaela Clarice Mazzuco

Hiperadrenocorticismo hipófise dependente em cães: Revisão de literatura

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina Veterinária

Curitiba, 25 de julho de 2022.

Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Angela Patricia Medeiros Veiga
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dra. Marcy Lancia Pereira
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Lucas Freiria
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Mazzuco, Rafaela Clarice
HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE EM CÃES:
REVISÃO DE LITERATURA / Rafaela Clarice Mazzuco ;
orientador, Angela Patricia Medeiros Veiga, 2022.
40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus
Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária,
Curitibanos, 2022.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. I. Medeiros Veiga, Angela
Patricia . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Tenho muitas pessoas que devo gratidão nesses cinco anos de graduação, a primeira delas é a Deus pela minha vida, a segunda são meus pais Rosani e Rogerio que não mediram esforços para que eu concluísse essa graduação, o apoio não foi só financeiro, mas também emocional, eles foram essenciais nessa jornada, com certeza esse diploma não é só mérito meu, gratidão.

Gratidão ao meu irmão Ricardo, o meu programador preferido, literalmente quando eu precisava de algo ele sempre estendia a mão mesmo chegando cansado do seu trabalho, gratidão.

Ao meu namorado Everton, que sempre me apoiou em todos os momentos, acreditou e ainda acredita no meu potencial e tem muito orgulho da mulher que estou me tornando, amo você, gratidão por esses anos ao meu lado.

Quero muito agradecer ao pessoal da clínica veterinária Aconchego, que desde o começo da faculdade abriu as portas para mim, o qual foi muito importante, pois amadureci como profissional, além de ganhar vários conhecimentos técnicos. Conheci pessoas maravilhosas lá, mas tem algumas que são muito especiais, o Senhor Milton, a Dra. Lenita e a Dra. Olívia, eles fizeram parte desse longo processo de se tornar médica veterinária, pois todos são exemplos em suas profissões, meu muito obrigada por tudo.

Não poderia faltar a minha amiga Acauane, que é maravilhosa como ser humano e como profissional, pessoa que se pode confiar e que me ajudou durante a graduação em todos os sentidos, é aquele tipo de amizade que você pode ficar sem contato por um tempo, mas quando se “esbarra” é a mesma coisa sempre, muito bom poder compartilhar dessa amizade com você. Com certeza vou escutar muito bem da profissional que você vai se tornar porque você já é um sucesso, gratidão por tudo.

Denise e Adinan, os meus pais de Curitiba, realmente não consigo expressar em palavras a minha gratidão por toda a ajuda (foram muitas), muito obrigada por serem tão bondosos e gentis, espero que o universo retorne todo o bem que fizeram por mim nesses anos de faculdade, meu muito obrigada.

Não posso esquecer de pessoas especiais que fizeram parte da caminhada mais para o fim da graduação, mas que foram muito importantes, principalmente em compartilhar resumos, ajudar em provas, dividir o apartamento e fazer comida juntas (muito calóricas por sinal, porém eu amava), além de que qualquer coisa que precisasse elas estariam lá para me ajudar. Gratidão

Betina, Bruna, Eliane e Krisley, vocês foram muito especiais e espero sempre ter a amizade de vocês sempre.

Minha amiga Jaqueline (Jaque) que fez esse caminho da graduação mais leve, muitas histórias juntas, aquela amizade de “milhões” melhor pessoa para tudo, cia perfeita para estudar, para sair, tudo junto, gratidão por tudo.

Minhas amigas do coração, Caroline (Carol) e Paloma, não sei por onde começar, mas sei que quando nós saímos da casa dos pais e vamos morar em outra cidade, nossos amigos se tornam a nossa família, e vocês foram essenciais nesse processo, minha família Curitibanos, sem dúvida sempre estarei torcendo por vocês, gratidão por tudo.

Quero agradecer a todos os mestres que compartilharam seus conhecimentos durante esses cinco anos de graduação, em especial a minha orientadora Angela, que é uma pessoa maravilhosa, obrigada por aceitar esse convite em me orientar nessa etapa tão importante da minha graduação.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

RESUMO

Nos dias atuais as doenças endócrinas vêm ganhando destaque no mundo pet, pois uma grande parcela de pacientes que estão envelhecendo pode apresentar alguma endocrinopatia, entre as mais recorrentes desse grupo, estão o hiperadrenocorticismismo, que é o de maior casuística na clínica médica de pequenos animais, também denominado de Síndrome de Cushing, ele pode ser caracterizado como: hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente, adrenal-dependente ou iatrogênico. O tratamento é medicamentoso ou cirúrgico e necessita de acompanhamento clínico pelo resto da vida. Sendo assim, o presente trabalho propõe realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais características do hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente em cães.

Palavras-chave: Doença de Cushing, endocrinopatia, cães idosos

ABSTRACT

Nowadays, endocrine diseases have been gaining prominence in the pet world, as a large portion of patients who are aging may present some endocrinopathy, among the most recurrent in this group is hyperadrenocorticism, which is the largest casuistry in the small animal medical clinic, also called Cushing's syndrome, it can be characterized as: pituitary-dependent, adrenal-dependent or iatrogenic hyperadrenocorticism. Treatment is drug or surgery-based and requires clinical follow-up for the whole life. Therefore, the present work proposes to carry out a literature review on the main characteristics of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs.

Keywords: cushing's disease, endocrinopathy, elderly

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Corte histológico da glândula adrenal.....	16
Figura 2 - Ilustração do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	17
Figura 3 - Hipersecreção de ACTH pela hipófise.....	19
Figura 4 - Abdômen pendular de um cão.....	21
Figura 5 - Cão Poodle com alopecia acometido com HAC.....	22
Figura 6 - Calcinose cutânea em região inguinal com HAC.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH - Hormônio adrecorticotrófico

ADH - Hormônio antidiurético

ALT- Alanina Aminotransferase

BID – Duas vezes ao dia

CRH - Hormônio liberador de corticotrofina

DM - Diabetes Melitus

FA - Fosfatase Alcalina

HAC - Hiperadrecorticismo

HHD - Hiperadrecorticismo dependente de hipófise

HAD - Hiperadrecorticismo dependente de adrenal

IM - Intramuscular

ITU - Infecção do trato urinário

IV - Intravenoso

RCCU - Relação cortisol creatinina urinária

RM - Ressonância magnética

SID - Uma vez ao dia

TC - Tomografia computadorizada

TeACHT - Teste de estimulação do ACTH

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	Anatomia e fisiologia da glândula adrenal.....	16
2.2	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	17
2.3	HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE.....	18
2.3.1	Etiopatogenia.....	18
2.3.2	SINAIS CLÍNICOS.....	20
2.3.2.1	Poliúria e polidipsia.....	20
2.3.2.2	Polifagia.....	20
2.3.2.3	Abdômen pendular.....	20
2.3.2.4	Fraqueza muscular.....	21
2.3.2.5	Alterações respiratórias.....	22
2.3.2.6	Alterações cutâneas.....	22
2.3.2.7	Sinais neurológicos	24
2.4	DIAGNÓSTICO.....	24
2.4.1	HEMOGRAMA.....	24
2.4.2	BIOQUÍMICOS.....	24
2.4.2.1	Fosfatase Alcalina e Alanina Aminotransferase.....	24
2.4.2.2	Glicose.....	25
2.4.2.3	Colesterol e Triglicerídeos.....	25
2.4.2.4	Ureia e Creatinina.....	26
2.4.3	URINÁLISE.....	26
2.4.3.1	Cultura.....	26
2.4.3.2	Proteinúria.....	26
2.4.4	EXAMES DE IMAGEM.....	27
2.4.4.1	Radiografia.....	27
2.4.4.2	Ultrassonografia.....	27
2.4.4.3	Tomografia computadorizada e Ressonância magnética.....	28
2.4.5	TESTES ENDÓCRINOS.....	28
2.4.5.1	Relação Cortisol: Creatinina Urinária.....	28
2.4.5.2	Teste de supressão com baixa dose de dexametasona.....	29

2.4.5.3	Teste de supressão com alta dose de dexametasona.....	30
2.4.5.4	Teste de estimulação com ACTH.....	31
2.4.6	TRATAMENTO.....	31
2.4.6.1	Mitotano (Lysodren®).....	31
2.4.6.2	Trilostano (Vetoryl®).....	32
2.4.6.3	Cetoconazol (Nizoral®).....	33
2.4.6.4	Hipofisectomia.....	33
2.4.6.5	Ácido retinóico.....	34
2.4.6.6	Radioterapia com Cobalto 60.....	34
3.	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismismo (HAC), popularmente conhecido como Síndrome de Cushing é uma das endocrinopatias mais comumente diagnosticadas na espécie canina, porém em felinos é descrita como rara. As raças de cães que são mais acometidas são: Poodles, Terriers, Beagles, Dachshunds e Pastores Alemães (ETTINGER; FELDMAN, 2004; PETERSON; KINTZER, 2008; DE MARCO, 2015).

Um estudo epidemiológico conduzido por Poppl et al. (2016) com uma amostra de 1400 cães e gatos, acerca das principais doenças endócrinas diagnosticadas entre os anos de 2004 e 2014 no Sul do Brasil, demonstram que a principal endocrinopatia que acomete os cães é o HAC, sendo esta responsável por um total de 37% da casuística, em segundo lugar de maior casuística se encontra a diabetes mellitus que é responsável por 22% e além disso, 69% dos pacientes com HAC são fêmeas. Com relação aos felinos, o HAC foi responsável por apenas 3% da casuística de doenças endócrinas.

O HAC é caracterizado por alterações clínicas e sistêmicas decorrentes principalmente da alta concentração de glicocorticoides circulantes, dentre eles o cortisol (JERICÓ et al., 2015; NELSON; COUTO, 2015). Basicamente o HAC pode ser hipófise-dependente, adrenal-dependente, ainda iatrogênica ou atípico (NELSON; COUTO, 2001).

Neste contexto, o presente trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão bibliográfica sobre o hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente, com o intuito de discutir e revisar as principais características encontradas nessa endocrinopatia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiologia da glândula adrenal

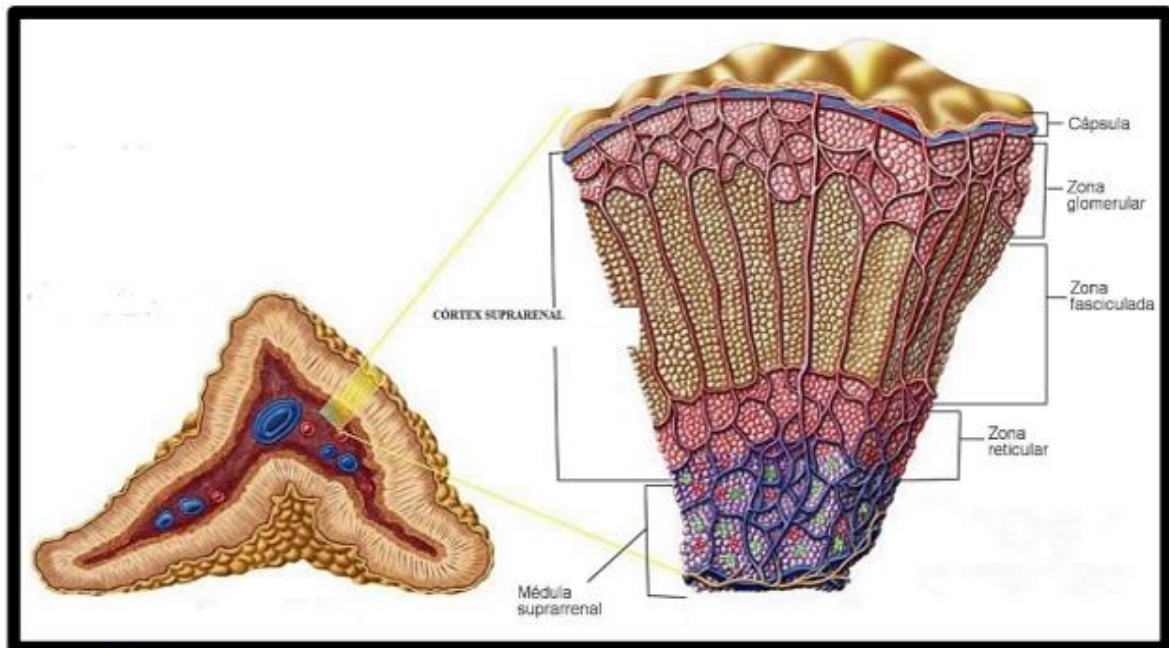
As glândulas adrenais estão localizadas na porção anterior aos rins e são órgãos endócrinos bilateralmente simétricos. Cada glândula é dividida em córtex e medula, sendo que ambos produzem diferentes tipos de hormônios, pois esses tecidos têm origens diferentes. A medula se origina da neuroectoderma e produz a norepinefrina e a epinefrina. O córtex provém do epitélio celômico mesodérmico e os hormônios produzidos são: esteroides, como o cortisol, a corticosterona, os esteroides sexuais e a aldosterona (KLEIN, 2014).

De acordo com Jericó et al., (2015) o córtex adrenal é formado por três zonas diferentes: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticulada. A zona glomerulosa corresponde a 15% do córtex adrenal que é a camada mais superficial, sendo responsável pela produção dos mineralocorticoides, principalmente a aldosterona. A zona fasciculada se encontra na região medial do córtex adrenal, correspondendo a 80% do córtex e sua função é a produção de glicocorticoides, sendo o principal o cortisol, e a zona reticulada, que compreende os 5% restantes, camada mais interna do córtex, responsável por secretar diversos hormônios sexuais.

O córtex da adrenal, além de produzir os glicocorticoides é também responsável pela produção e secreção dos principais hormônios mineralocorticoides, representados pela aldosterona e a desoxicorticosterona. A aldosterona tem a função de reabsorção de sódio, cloreto e água e excreção de potássio nos túbulos. Esse hormônio atua no túbulo renal, sendo que no túbulo proximal ocorre a reabsorção de sódio e cloro e no túbulo distal é realizada a reabsorção de potássio, regulando assim a reabsorção de sódio e excreção de potássio (PINZON; 2009).

O cortisol é o principal glicocorticoide sintetizado pelo córtex da adrenal, tem a função de manter o equilíbrio hidroeletrólítico, o metabolismo dos carboidratos, a pressão sanguínea, aumentar a sensibilidade vascular, suprimir a resposta imune, atuar de forma catabólica nos tecidos conjuntivos, musculares e ósseos, além de estimular a eritropoiese. Diante disso, entende-se que se esse hormônio estiver em desequilíbrio no organismo pode acarretar vários sinais clínicos e complicações para o funcionamento do organismo (CRIVELLENTI; MALTA, 2015).

Figura 1: Corte histológico da glândula adrenal



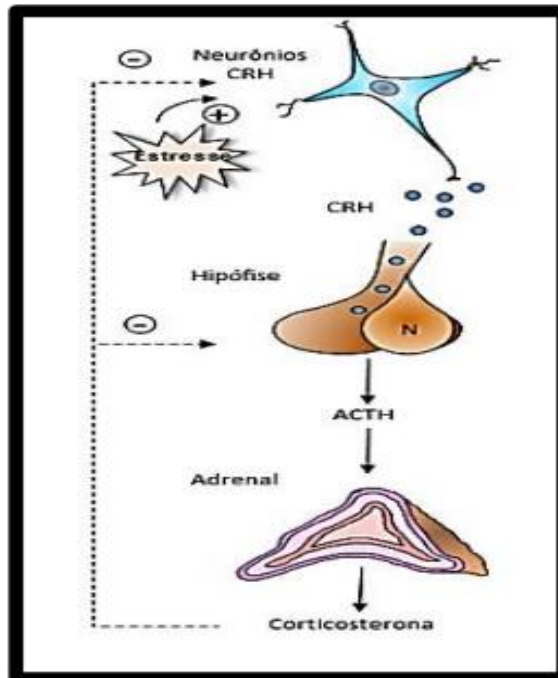
Fonte: Adaptado de MOLINA, 2014

2.2 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

A liberação de glicocorticoides é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise anterior, cuja secreção é regulada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH) do hipotálamo (HERRTAGE, 2009).

O hipotálamo comanda a endocrinologia do organismo, atua como uma ponte entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. Assim, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) secretado pelo hipotálamo, estimula a hipófise a liberar ACTH, que sinaliza o córtex das glândulas adrenais a produzir e liberar glicocorticoides para a circulação. Estes, por sua vez, exercem *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise (König; Lienbich, 2004; Junqueira; Carneiro, 2013).

Figura 2: Ilustração do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



Fonte: MERLO, 2017

2.3 HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE

2.3.1 Etiopatogenia

O hiperadrenocorticismismo hipófise dependente (HHD) é uma endocrinopatia que ocorre devido a um distúrbio de hipersecreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior e, secundário a isto, ocorre uma hiperplasia em ambas as adrenais, que são visualizadas pelos exames de imagem, resultando assim em uma secreção excessiva de cortisol. Porém, o feedback negativo ao ACTH é ineficiente, pois há a presença de níveis elevados de cortisol sérico (FELDMAN; NELSON, 2004).

Em torno de 85 a 90% dos casos, de acordo com Feldman et al. (2004), são caracterizados como HHD, onde esses animais apresentam tumores funcionais de hipófise. Esses tumores são nomeados como adenoma de *pars distalis* (hipófise anterior), sendo o achado histológico mais comum (70-75%), porém há casos de adenoma de *pars intermédia* em uma porcentagem menor (25-30%). Também há relatos de alguns cães diagnosticados com carcinoma funcional da hipófise (FELDMAN; NELSON, 2004; NELSON; COUTO, 2006).

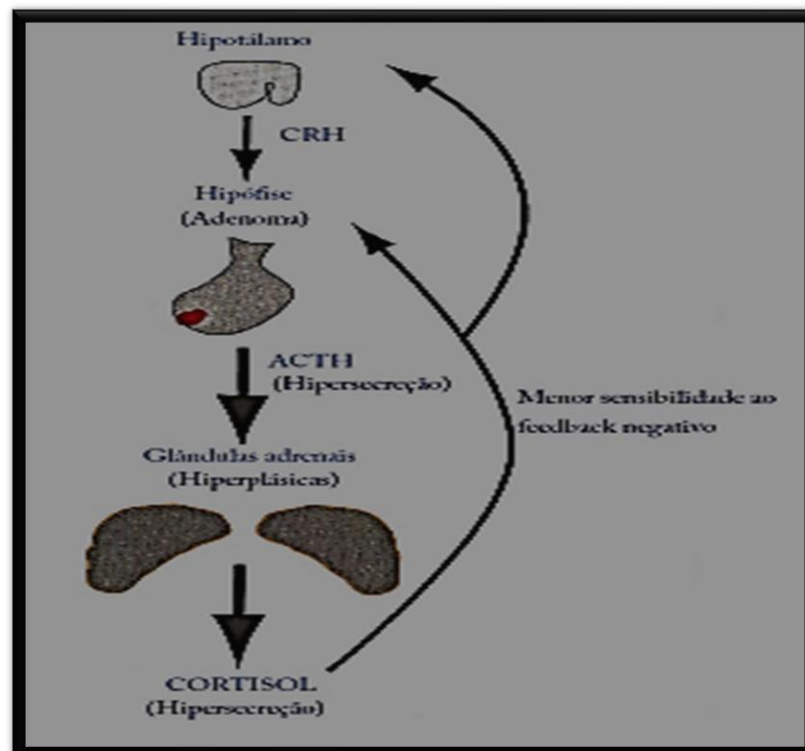
Um estudo realizado em roedores (Antakly; Eisen, 1985, apud Fracassi et al., 2006), sobre as células da *pars intermédia*, demonstrou que estas geralmente não expressam receptores

para glicocorticoides; sendo assim, estas células se tornam resistentes à supressão exercida pelos glicocorticoides. O efeito inibitório dos glicocorticoides sobre as células da *pars intermédia* por estar diminuído, contribui para que os tumores com origem nesta região hipofisária sejam maiores que os tumores corticotróficos do lobo anterior.

O tumor hipofisário considerado um microadenoma é o de maior prevalência nessa endocrinopatia. O HAC hipófise dependente está presente em 85% dos casos. Se manifesta com a presença de pequenos adenomas na hipófise medindo menos de 3mm de diâmetro ou por macroadenomas de 3 a 10mm de diâmetro. (NUNES; COBUCCI, 2015).

Os adenomas hipofisários são considerados tumores benignos e, embora as suas características histológicas sejam benignas, o fato dos macroadenomas possuírem a capacidade de infiltração e extensão para as estruturas circundantes faz com que estes tumores tenham uma evolução clínica grave, com uma elevada taxa de reincidência após remoção cirúrgica (Meij et al., 2005).

Figura 3: Hipersecreção de ACTH pela hipófise



Fonte: (Adaptado de Panciera; Carr, 2006)

2.3.2 SINAIS CLÍNICOS

2.3.2.1 Poliúria e Polidipsia

De acordo com Ramsey et al. (2007) a poliúria e a polidipsia são muitas vezes os primeiros sinais clínicos observados pelo tutor em cães com hipercortisolismo, surgindo em mais de 80% dos casos clinicamente, sendo considerada polidipsia uma ingestão de água maior que 100ml/kg/dia e poliúria, na qual a produção de urina ultrapassa 50mL/kg/dia.

A polidipsia é decorrente à poliúria e esta por sua vez não está bem esclarecida, entretanto tem sido atribuída ao aumento da taxa de filtração glomerular e inibição da liberação de hormônio antidiurético (ADH), sobre os túbulos renais ou possivelmente a inativação do ADH. Ainda pode haver noctúria (diurese noturna) e incontinência urinária (PÖPPL, 2009).

2.3.2.2 Polifagia

De acordo com Feldman et al. (2004) a polifagia é representada em aproximadamente 80% dos casos diagnosticados com HAC, ela ocorre devido a altas quantidades de glicocorticoides séricos. Muitos tutores, por falta de conhecimento associam essa ingestão excessiva de alimentos a um hábito saudável do animal (NELSON; COUTO, 2006).

Segundo Leal (2008) a polifagia ocorre devido à diminuição da concentração de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo aumento dos níveis de cortisol, visto que o CRH tem ação inibitória sobre o centro hipotalâmico da fome e assim o aumento do cortisol leva a polifagia. Aliado a isso, o cortisol possui efeito anti-insulínico, acarretando na polifagia (HERRTAGE, 2004).

2.3.2.3 Abdômen Pendular

A distensão abdominal observada na figura 4 é o sinal clínico clássico em cães com hiperadrenocorticismo. O abdômen pendular está associado a diversos fatores, entre eles o acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, hepatomegalia, atrofia e astenia dos músculos abdominais, que são secundários ao catabolismo proteico (JERICÓ, 2014). A fraqueza do músculo abdominal facilita a sua palpação no exame físico (MOONEY; PETERSON, 2015).

O glicocorticoide tem efeito direto no tecido adiposo, aumentando a taxa de lipólise e redistribuindo a gordura no fígado e abdômen (SILVA, 2016).

Figura 4: Abdômen pendular de um cão com hiperadrenocorticismo



Fonte: Jericó (2015, p. 5088)

2.3.2.4 Fraqueza Muscular

Os achados mais frequentes e percebidos pelo tutor são demonstrados por intolerância ao exercício e começo gradativo de letargia, porém na maioria das vezes, são confundidos com fatores recorrentes ao envelhecimento. O tutor começa a notar que o animal se torna incapaz de subir escadas, saltar do carro ou da cama. Essa fraqueza muscular é resultado do catabolismo proteico e diminuição da bomba-sódio-potássio no músculo esquelético (MOONEY, PETERSON, 2015; SILVA, 2016).

Cães com HAC podem apresentar miotonia, ocasionada pela contração muscular persistente, que permanece após estímulo voluntário ou involuntário. Essa condição é encontrada, principalmente na raça Poodle, porém já foi diagnosticada em outras raças, nessas condições os animais apresentam como sinal clínico o andar rígido, os membros eretos ou andar semelhante ao salto de coelho. Os membros acometidos permanecem rígidos, no entanto a distensão volta ao normal após o membro ser flexionado passivamente (MOONEY; PETERSON, 2015).

2.3.2.5 Alterações Respiratórias

As alterações que podem ser observadas são dificuldade respiratória, devido à fragilidade da musculatura envolvida na respiração, além da pressão sobre o diafragma pela hepatomegalia, aliado ao acúmulo de gordura abdominal (FELDMAN; NELSON, 2004)

2.3.2.6 Alterações Cutâneas

A alopecia no HAC que pode ser observada na figura 5 é visualizada facilmente pelo tutor e médico veterinário, a qual pode ser bilateralmente simétrica, afetando o tronco, o dorso, o peito e o abdômen, porém as regiões de cabeça e extremidades não são comumente acometidas, entretanto a alopecia focal não pode ser descartada como sinal clínico de HAC. Os pelos que ainda restam no corpo do animal ficam ressecados, sem brilho e facilmente arrancados. Em decorrência da atrofia muscular e da distensão abdominal, a pele pode se apresentar com aspecto delgado, desidratada e enrugada, podendo ser visualizados vasos subcutâneos no abdômen (telangiectasia) (MOONEY; PETERSON, 2015).

Figura 5: Cão Poodle com hiperadrenocorticismismo



Fonte: Mooney; Peterson (2015, p. 261)

A calcinose cutânea, visualizada na figura 6, está presente em até 60% dos pacientes diagnosticados com hiperadrenocorticismismo, pois devido às alterações induzidas pelos glicocorticoides no metabolismo ósseo, ocorre a deposição de cálcio na derme, gerando lesões cutâneas. A predileção de regiões do corpo para que ocorram essas lesões são o pescoço, axila e regiões inguinais (MOONEY, PETERSON 2015).

A calcinose cutânea pode se apresentar como uma placa de massa firme, com a coloração esbranquiçada, circundada por margem eritrematoso. Em geral, placas maiores tendem a se quebrar, causando infecção bacteriana, além da formação de crostas (SILVA, 2016; MOONEY, PETERSON 2015; JERICÓ 2014).

Figura 6- Calcinose cutânea em região inguinal com HAC



Fonte: Jericó (2015, p. 5092)

A seborreia é observada em cerca de 33% nos animais diagnosticados com HAC e principalmente secundariamente à atrofia das glândulas sebáceas (ETTINGER; FELDMAN, 2004). Pode-se observar descamação excessiva e comedões causados por “plugs” foliculares (BEHREND; MELIAN, 2013; MILLER et al., 2013).

2.3.2.7 Sinais Neurológicos

Os sinais neurológicos podem desenvolver-se nos casos de HHD, pois em 10 a 20% dos casos pode haver a expansão do tumor para o hipotálamo e tálamo (NELSON; COUTO, 2006). As alterações mais observadas incluem letargia e apatia, também podendo ocorrer ataxia, cegueira, pressão da cabeça contra objetos, sonolência, síndrome de Horner, anisocoria, andar em círculos, hiperestesia, convulsões e alterações comportamentais, como agressividade, depressão e automutilação (SCOTT; MILLER, 1996).

2.4 DIAGNÓSTICO

2.4.1 HEMOGRAMA

O hemograma pode revelar uma eritrocitose leve, bem como o clássico "leucograma de estresse" (PETERSON, 2007). De acordo com Goy-Thollot, (2005) é observado um aumento do número de eritrócitos e da taxa de hemoglobina derivado de uma intensa estimulação da medula óssea pelo excesso de glicocorticoides.

O leucograma de estresse, assim denominado, é caracterizado por neutrofilia e monocitose devido ao aumento na liberação das células da medula óssea para os vasos sanguíneos e assim a diminuição da migração para os tecidos. A linfopenia está relacionada a redistribuição dos linfócitos aos órgãos linfoides, e eosinopenia devido ao sequestro medular de eosinófilos. Em alguns casos pode apresentar trombocitose (MARTINS, 2018; PAULA et al., 2018; NUNES; COBUCCI, 2015).

2.4.2 BIOQUÍMICOS

2.4.2.1 Enzimas hepáticas: Fosfatase Alcalina e Alanina Aminotransferase

A atividade de alanina aminotransferase (ALT) sérica pode estar alta, pois o aumento dos níveis de glicocorticoides (cortisol) séricos causam danos hepáticos (FELDMAN; NELSON, 2004). O aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) é a alteração bioquímica mais comum no HAC canino. Os glicocorticoides induzem o aumento da isoenzima da fosfatase

alcalina esteroide-dependente e, conseqüentemente, o aumento da FA ao nível da membrana dos canálculos biliares dos hepatócitos (Kooistra; Galac, 2010).

Em torno de 85% dos cães com HAC têm valor sérico da FA que excedem as 150 UI/L, sendo que os valores de referência se encontram entre 47 e 254 UI/L (NELSON; COUTO, 2006). De acordo com Hoskins (2008), os valores de FA podem atingir até 4 vezes o valor limite, podendo ser superior a 3000UI/L, entretanto, não há correlação entre o aumento de FA e a gravidade da doença (Nelson; Couto, 2009).

2.4.2.2 Glicose

A hiperglicemia é um achado comum em animais com HAC, pois acontece devido ao antagonismo à ação da insulina, resultado do efeito dos glicocorticoides no aumento da glicogênese hepática (JERICÓ, 2014). Isso acontece, pois a hiperglicemia estimula o aumento da concentração de insulina para manter a normoglicemia, porém depois de um tempo há uma exaustão das ilhotas pancreáticas, além de as células betas estarem destruídas (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

A glicose sérica nesses pacientes geralmente está no limite superior da normalidade (entre 90 e 120 mg/dL), porém alguns pacientes apresentam glicemias maiores que os valores de referência, podendo em 5 a 20% dos casos gerar o desenvolvimento de diabetes mellitus (PÖPPL, 2008). Já Rhodes (2005) cita que 10% dos cães com HHD apresentam diabetes mellitus.

2.4.2.3 Colesterol e Triglicerídeos

De acordo com Paula et al. (2018) o colesterol, na maioria dos casos, está aumentado em animais diagnosticados com HAC, sendo em torno de 8mg/dL, esse aumento acontece devido a estimulação da lipólise pela ação dos glicocorticoides.

Mooney e Peterson (2015) ressaltam que o aumento do colesterol não é um achado patognomônico, pois outras enfermidades podem ter os valores de colesterol elevados, como diabetes mellitus (DM), hipotireoidismo e nefropatia com perda de proteína.

Segundo a literatura, o aumento dos triglicerídeos é observado também nessa endocrinopatia, porém não é tão significativa como o colesterol. Sua importância reside no fato

de a lipemia interferir nos resultados laboratoriais (MOONEY; PETERSON, 2015; PAULA, et al., 2018).

2.4.2.4 Ureia e Creatinina

De acordo com Herrtage et al. (2015), os valores de ureia e creatinina irão se apresentar reduzidos em decorrência da diurese e da redução da permeabilidade tubular (HERRTAGE; RAMSEY, 2015) que ocorrem devido aos efeitos dos glicocorticoides (PAULA et al., 2018).

2.4.3 URINÁLISE

Feldman et al. (2004) ressalta que a urinálise é um exame auxiliar que pode ser solicitado para cães suspeitos de portarem o HAC. Segundo NELSON e COUTO (2006). Devido a presença de poliúria e polidipsia, a densidade urinária apresenta-se diminuída, o valor encontrado é inferior a 1,015 e normalmente hipostenúrica, inferior a 1,008 (Leal, 2008; Lima, 2008; Maschietto, 2007; Sgarb, 2006). Já a proteinúria é observada em 45% dos casos de HHD não tratados (NELSON; COUTO, 2006).

A hipostenúria ou isostenúria que ocorre em cerca de 80% dos pacientes caninos deve-se à diminuição da secreção e à inibição da ação do hormônio antidiurético nos ductos coletores renais, o que pode acarretar numa forma de *diabetes insipidus* (Panciera; Carr, 2006).

2.4.3.1 Cultura

Devido a retenção de urina dentro da vesícula urinária, associado ao esvaziamento incompleto decorrente da fraqueza muscular, em torno de 50% dos casos de HAC, constata-se infecção do trato urinário (ITU) (MOONEY; PETERSON, 2015).

2.4.3.2 Proteinúria

Proteinúria é algo comum em cães com HAC, que ainda não estão em tratamento, e pode ser causada por glomerulonefrite, glomerulosclerose ou pela hipertensão sistêmica e glomerular induzidas pelo excesso de glicocorticoides (GILOR; GRAVES, 2011; NELSON; COUTO, 2014).

2.4.4 EXAMES DE IMAGEM

2.4.4.1 Radiografia

A radiografia torácica é um exame solicitado pelo médico veterinário para descartar desenvolvimento de metástase pulmonar proveniente de carcinoma adrenocortical, além de ser útil para detectar alterações que indicam a presença de tromboembolismo pulmonar. Tais alterações são: dilatação da artéria pulmonar e eventual presença de derrame pleural (LEAL, 2008).

De acordo com Bruyette (2020) a radiografia abdominal é importante, pois os achados radiográficos abdominais compreendem distensão abdominal, bom contraste abdominal pela deposição de gordura, distensão da vesícula urinária, bem como mineralização dos tecidos dérmico e subcutâneo e hepatomegalia. Um fígado com dimensões reduzidas torna o HAC improvável.

A hepatomegalia, segundo Barrett (2013), é observada no exame radiográfico com deslocamento caudal do eixo gástrico e arredondamento da margem hepática caudoventral. Os achados menos comuns, porém, relevantes são calcificações ou massa de tecido mole na área das adrenais, sugestivo de tumor adrenal (Nelson; Maggiore, 2020).

2.4.4.2 Ultrassonografia

A ultrassonografia abdominal é utilizada pelo imaginologista para avaliar o tamanho, a forma e a eco estrutura das glândulas adrenais, a fim de determinar a origem do HAC (NELSON, 2015). O ultrassom facilita o diagnóstico de HAC, porém necessita-se de mais exames para diagnosticar efetivamente essa endocrinopatia. A forma e as medidas das adrenais são consideradas fatores cruciais para a distinção etiológica do HAC. Na maioria dos casos, no HAC há formação adrenal unilateral e atrofia da adrenal contralateral. Esta atrofia é devido à supressão crônica da secreção de ACTH hipofisário. Tumores adrenais bilaterais são considerados raros, normalmente apresentam-se tumores em apenas uma das adrenais. No HHD, de acordo com as imagens do ultrassom, as glândulas adrenais são simetricamente aumentadas, com bordos lisos e regulares (PETERSON, 2007; BEHREND, 2015).

Herrtage et al. (2015) ressaltam que os aumentos de espessura das adrenais não são específicos para diagnosticar o HAC, devido à considerável sobreposição entre as mensurações

das adrenais normais e hiperplásicas. Apesar de a ultrassonografia ser a modalidade de imagem de escolha para avaliar as glândulas adrenais em Medicina Veterinária, nem sempre ela é esclarecedora, pois podem haver casos de hiperplasia assimétrica, além também de não permitir distinguir o tipo de neoplasia. Assim, fica clara a importância de avaliar os sinais clínicos do paciente, bem como a realização de testes endócrinos para uma completa interpretação dos resultados dos exames de imagem (SOULSBY et al., 2015).

2.4.4.3 Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética

De acordo com Silva (2016), a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são indicadas para a detecção um macroadenoma, mensuração do tamanho e simetria das adrenais, além de avaliar a presença de trombo tumoral na vasculatura adjacente.

Nelson e Couto (2015) ressaltam que a RM é superior em comparação a TC, pois a RM tem mais facilidade em detectar tumores hipofisários pequenos, nos quais esse exame demonstra características associadas ao tumor como edema, cisto, hemorragia e necrose.

De um modo geral, tanto a RM como a TC permitem determinar a etiologia do HAC. Entretanto, esses exames na medicina veterinária não estão amplamente disponíveis na prática uma vez que são caros e requerem que os animais sejam anestesiados (Feldman; Nelson, 2004).

2.4.5 TESTES ENDÓCRINOS

2.4.5.1 Relação Cortisol: Creatinina Urinária

Esse teste possui uma sensibilidade de 85 a 95%, na qual a obtenção de um valor normal exclui o diagnóstico de HAC, entretanto, o resultado positivo deve ser confirmado com o teste de estimulação com ACTH. A coleta da urina deve ser realizada de manhã, pois esta reflete a excreção urinária de toda a noite, conferindo uma correta aproximação da dosagem de cortisol em 24 horas (PETERSON; KINTZER, 2008).

De acordo com De Marco et al. (2015) é recomendado que o animal não fique estressado durante a coleta, por isso se sugere que o tutor colete a urina em casa, evitando alterações nas concentrações de cortisol. Deve-se então coletar a urina por cinco dias consecutivos e na mesma hora. As amostras devem ser colocadas num tubo seco com antisséptico e refrigeradas a 4°C ou enviadas para o laboratório.

A medição da creatinina urinária foi proposta para diminuir esse fator de diluição, pois esta tem uma secreção relativamente constante quando a função renal não está com problema, nesse sentido, independente do volume urinário a concentração de cortisol ficará estável (BEHREND; KEMPPAINEN, 2001). Portanto, uma relação cortisol creatinina urinária (RCCU) 10×10^{-6} e 60×10^{-6} confirma o HAC, porém a RCCU não diferencia HAC hipofisário do adrenal, a não ser que ultrapasse 100×10^{-6} , quando aumenta a probabilidade de ser HHD (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

2.4.5.2 Teste de supressão com baixa dose de dexametasona

O paciente deve estar livre de corticoide exógeno por pelo menos 60 dias para a realização deste teste. Após a dosagem de cortisol basal sérico, é administrado intravenoso (IV) ou (IM) ao paciente o fosfato de dexametasona ou dexametasona em polietilenoglicol na dose de 0,01 e 0,015 mg/kg, respectivamente. A concentração plasmática de cortisol deve ser avaliada novamente, coletando o sangue 4 e 8 horas após a administração de dexametasona (BEHREND, 2015; NELSON, 2015). No HHD, a hipófise possui resistência ao feedback negativo da dexametasona, com isso ela continua a secretar ACTH após oito horas e, consequentemente, há produção de cortisol pelas glândulas adrenais (BEHREND; KEMPPAINEN, 2001; NELSON, 2015).

De acordo com Mooney et al. (2015), a interpretação desse exame baseia-se na falha de que o cortisol sintético aplicado (dexametasona) em suprimir adequadamente a concentração de cortisol circulante no cão, assim confirmando o diagnóstico. Embora a amostra de sangue coletada durante 8 horas após a aplicação de dexametasona é a mais importante para a interpretação do exame, a amostra de 4 horas é útil para a diferenciação da causa do HAC.

De acordo com Behrend e Nelson (2015) em um cão que não possui HAC, após a aplicação de dexametasona, em torno de duas a três horas haverá inibição da secreção de ACTH pela hipófise, provocando assim uma diminuição da concentração de cortisol circulante por mais de 24 horas. Nesse sentido, quando o cortisol sérico for mensurado, geralmente estará inferior a 40 nmol/L. Se após oito horas, a quantidade de dexametasona não suprimir as concentrações de cortisol circulante para menos de 40 mol/L, o diagnóstico de HAC está confirmado.

Após mensurar o cortisol depois de 8 horas, é necessário mensurar o valor de cortisol plasmático após quatro horas, pois, devido às doses baixas de dexametasona, estas suprimem a

secreção da ACTH durante duas a seis horas após a administração em média de 60% dos cães com HHD, o que não acontece nos animais com HAC. Assim, a interpretação consistente desse exame demonstra que se os resultados apontam supressão depois de 4 horas, mas não após 8 horas, o diagnóstico de HHD pode ser feito (BEHREND, 2015; NELSON, 2015).

O teste de supressão com dose baixa de dexametasona é considerado o melhor teste devido à sua alta sensibilidade e especificidade, além de mostrar informações para a diferenciação entre HHD e HAD. Porém, de acordo com Oliveira (2011) esse teste sofre maiores variações no seu resultado no caso de doenças não relacionadas às glândulas adrenais do que o teste de estimulação por ACTH, isso pode gerar um aumento da ocorrência de um falso-positivo (OLIVEIRA, 2011).

2.4.5.3 Teste de supressão com alta dose de dexametasona

Esse teste tem o intuito de diferenciar o HHD de tumores de adrenal, porém conforme Feldman e Nelson (2004), 25% dos cães com HHD não apresentam supressão das concentrações de cortisol ao teste de com alta dose de dexametasona. A supressão da secreção de ACTH induzida pela dexametasona por um tumor de hipófise é variável e pode depender da dose de dexametasona.

Nos casos de neoplasias adrenocorticais, independentemente da dose de dexametasona utilizada não haverá supressão da concentração de cortisol plasmática. Esse teste possui semelhanças com o de baixa dose de dexametasona, porém as doses usadas são em torno de dez vezes maiores, isto é 0,1 mg/kg IV (NELSON; COUTO, 2006). Infere-se então que a supressão é definida 4 a 8 horas depois da aplicação de dexametasona em que os resultados devem ser menores que 1,4 µg/dL e a concentração plasmática do cortisol inferior a 50% da concentração basal.

Em alguns pacientes não ocorre a supressão, tanto nos pacientes com tumores adrenocorticais funcionais ou em alguns com hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise, aproximadamente 20 a 25% dos pacientes caninos e também humanos com esta forma da doença não apresentam supressão da concentração de cortisol (Ettinger; Feldman, 2004; Feldman; Nelson, 2004; Panciera; Carr, 2006).

2.4.5.4 Teste de estimulação com ACTH

O mecanismo do teste é na avaliação da glândula adrenal ao estímulo por ACTH exógeno. O sangue é coletado antes da aplicação do ACTH, comercialmente denominado de (Synacthen®), então o ACTH é administrado na dosagem de 5 µg/kg IV, e após o decorrer de uma hora é realizada uma nova coleta e mensurado o cortisol sérico. Os valores que forem superiores a 21 µg/dL após a administração do ACTH sintético são relacionados a HAC espontâneo (RINBERK; KOOISTRA, 2010; JERICÓ et al, 2015)

Esse teste apresenta sensibilidade menor que o teste com dexametasona, porém sua especificidade é maior, com menor risco de falso-positivo, por esse motivo é aconselhada a realização do teste de supressão com dexametasona em animais que apresentam sinais clínicos evidentes de HAC, visto que sua sensibilidade é maior (RINBERK; KOOISTRA, 2010; JERICÓ et al, 2015).

Em cães saudáveis as concentrações de ACTH endógeno podem variar de 2,91 a 11 pmol/L. Nos casos de HHD é esperado um valor maior que 6 pmol/L. Já valores séricos baixos, menores que 1.1 pmol/L são esperados em cães com HAD, pois o cortisol é produzido pelo tumor de forma autônoma à estimulação do ACTH (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

2.4.6 TRATAMENTO

2.4.6.1 Mitotano Lysodren®

Essa medicação tem 80% de eficácia, os sinais clínicos mais evidentes (poliúria, polidipsia e polifagia) desaparecem em pouco tempo de tratamento e as alterações cutâneas em torno de 3 meses (REINE, 2007).

Por ser um medicamento lipossolúvel, a absorção gastrointestinal do fármaco é aumentada quando associada a um alimento gorduroso (NELSON; COUTO, 2006; PETERSON, 2001). Segundo Reine (2007) os efeitos colaterais do mitotano são vômito, diarreia, anorexia, fraqueza e ataxia.

No tratamento com mitotano, existem duas fases: uma fase inicial de indução, delineada para se obter o controle do distúrbio, e uma fase de manutenção, que é realizada ao longo da vida do animal, para evitar a recorrência dos sinais da doença (NELSON; COUTO, 2006; PETERSON, 2001).

Na fase de indução, o tratamento consiste na administração de 40-50 mg /kg de mitotano uma vez ao dia (SID) (NELSON; COUTO, 2006). Esta fase geralmente é finalizada quando for reduzida a polifagia, diminuição da polidipsia, êmese ou diarreia (RAMSEY; NIEGER 2007). Para Feldman e Nelson (2004) é importante uma reavaliação com anamnese, exame físico e teste de indução com ACTH, isso deve ser realizado após 10 dias de tratamento. O resultado da concentração plasmática de cortisol pós-indução deve ser inferior a 5 µg/dl.

A fase de manutenção começa quando for obtida resposta adrenal, essa resposta é identificada pelos sinais clínicos e pelo teste de estimulação por ACTH (FELDMAN; NELSON, 2004). A dose de manutenção é de 50mg/kg administrados de 2 a 3 vezes por semana (REINE, 2007; NELSON; COUTO, 2006; PETERSON, 2001).

Esta fase deve ser realizada adequadamente, conforme instruções do médico veterinário, pois caso não seja, o mitotano provocará uma hiperplasia das zonas fasciculada e reticular e os sinais clínicos reaparecerão. Segundo Herrtage e Ramsey (2015) em aproximadamente 5 a 17% dos casos pode ocorrer hipoadrenocorticismo primário com insuficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides.

Para monitorar a eficiência do tratamento deve-se efetuar o teste de estimulação com ACTH (TeACTH) assim como o perfil bioquímico entre um a três meses do início da fase de manutenção e posteriormente duas vezes por ano (DE MARCO, 2015). Nesta fase espera-se que haja redução da polidipsia, polifagia e da poliúria (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

2.4.6.2 Trilostano Vetoryl®

O trilostano é um medicamento que inibe a 3-β-hidroxisteróide desidrogenase, em que esta realiza a conversão da pregnenolona em progesterona na glândula adrenal, gerando inibição da produção de cortisol (NEIGER et al., 2002).

O trilostano é uma opção segura para o tratamento do HHD (BRADOCK et al., 2003). Está disponível em cápsulas com concentrações de 30, 60 e 120 mg por cápsula. Nelson e Couto (2006) sugerem que a dose recomendada é de 60 mg para cães entre 5 a 20 kg, 120 mg para cães entre 20 a 40 kg e 240 mg para aqueles entre 40 a 60 kg.

O TeACTH deve ser realizado de acordo com Nelson e Couto (2006) entre 10 a 14 dias após o início do tratamento e 4 a 6 horas após a última administração de trilostano. Nos casos em que a concentração de cortisol pós-ACTH estiver entre 2 e 5 µg/dl, o teste de estimulação deve ser realizado a cada 3 a 4 meses.

Junto ao teste de estimulação por ACTH deve ser solicitado o painel bioquímico sérico e os eletrólitos também devem ser monitorados. Caso os níveis de cortisol sérico pós estimulação forem superiores a 5µg/dl ou o paciente apresentar sintomatologia clínica de hiperadrecorticismo, a dose deve ser aumentada de 60 em 60 mg até que os sinais clínicos cessem (NELSON; COUTO, 2006).

2.4.6.3 Cetoconazol Nizoral®

É um antifúngico que atua inibindo de forma reversível a esteroidogênese adrenal, que faz as concentrações de cortisol diminuírem por inibição enzimática da biossíntese de esteroides. Os efeitos adversos de sua administração incluem vômito, anorexia, diarreia e elevação na atividade das enzimas hepáticas (PETERSON, 2001).

A dose inicial é de 5mg/kg a cada 12 horas (BID) durante 7 dias. Caso essa dose não seja suficiente para diminuir a polifagia, é aumentada para 10 mg /kg (BID) por 14 dias.

O TeACTH é indicado após 10 a 14 dias do início do tratamento depois do início da administração da maior dose de cetoconazol. Se a concentração de cortisol plasmático pós estimulação por ACTH entre 2 e 5 µg/dl não for alcançada, então a dose deve ser aumentada para 15 mg/kg BID (NELSON; COUTO, 2006).

2.4.6.4 Hipofisectomia

Atualmente no Brasil, para o tratamento de HAC causado por tumores hipofisários, apenas as opções medicamentosas estão sendo usadas, sendo as principais o trilostano e o mitotano, entretanto na Europa e Estados Unidos, essa cirurgia é realizada (BEHREND, 2015; DE MARCO, 2015).

As complicações relatadas na hipofisectomia são as hemorragias, remoção incompleta das lesões maiores e diabetes insípido transitória, em 50% dos pacientes, exigindo tratamento e reposição dos hormônios tireoidianos e glicocorticoides por toda vida, hiposomatotropismo, hipotireoidismo e o hipoadrenocorticismo (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

Pérez et al. (2017) relatam diminuição transitória ou cessação da produção de lágrimas, hipernatremia e recidiva meses após a cirurgia, sendo que a alta relação cortisol/creatinina urinária colabora para essa recidiva

2.4.6.5 Ácido retinóico

De acordo com alguns estudos, o ácido retinóico é um agente que tem se mostrado eficiente na inibição da proliferação, invasão e crescimento de tumores in vivo, além de ser eficaz na indução da diferenciação e apoptose de alguns tipos celulares. Esses efeitos levam a inibição de precursores de ACTH, o que foi observado tanto in vitro, quanto in vivo (CASTILLO et al., 2006).

Os valores de ACTH plasmático e relação: cortisol/creatinina urinária reduziram significativamente nos cães tratados com ácido retinóico, em que se obteve melhores resultados se comparado com o cetoconazol na dose de 20 mg/kg/dia, durante 180 dias (CASTILLO et al., 2006).

2.4.6.6 Radioterapia com Cobalto 60

A radioterapia ou radiação com feixe externo, é uma opção indicada nos casos de HHD. Nesta técnica emprega-se uma megavoltagem de feixes de cobalto 60 na qual penetra profundamente a hipófise que permite a redução do tumor e limitação do edema peritumoral. Geralmente as doses são de 4 Gy por três a cinco dias por semana durante três a quatro semanas, totalizando 48 Gy (HERRTAGE; RAMSEY, 2015; NELSON, 2015).

É uma opção pouco acessível e também dispendiosa, mas confere um bom prognóstico, aumentando a expectativa de vida do paciente. A melhora dos sinais clínicos ocorre concomitante à redução do tamanho do tumor, esse tumor pode continuar diminuindo até um ano após o fim do tratamento; já a redução da secreção de ACTH pode demorar de seis a 12 meses (HERRTAGE; RAMSEY, 2015; NELSON, 2015).

3. CONCLUSÃO

O HHD é uma endocrinopatia com prevalência nos animais idosos, possui uma série de sinais clínicos, porém não são específicos e na maioria das vezes o tutor associa ao envelhecimento do animal. Nesse sentido é imprescindível que sejam realizados todos os exames complementares para que seja diagnosticado corretamente, entre eles os testes endócrinos, que são mais específicos para o HAC. O tratamento atualmente no Brasil é apenas medicamentoso, sendo que a hipofisectomia e a radiação os mais promissores para o HHD.

REFÊRENCIAS

- BARRETT, E. (2013). Radiology of the abdomen, In A. Holloway & F. McConnell (Eds.), **BSAVA Manual of Canine and Feline Radiography and Radiology** (pp. 176-239). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- BEHREND, E. N.; KEMPPAINEN, R. J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 985- 1003, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50009-1](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50009-1). Acesso: 12 de jun. 2022
- BEHREND, E. N.; MELIAN, C. Hyperadrenocorticism in dogs. In: BEHREND E. N.; GUNN-MOORE, D.; CAMPBELL-WARD, M. **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. p. 43-64
- BEHREND, E.M. Canine hyperadrenocorticism. In: **Canine and Feline Endocrinology**. 4.ed. BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.28; p. 2018 617 Paulo: Roca, 2015.
- BRUYETTE, D. (2020). Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs and Cats, In D. Bruyette (Ed.), **Clinical Small Animal Internal Medicine** (pp.49-64). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- CASTILLO, V.; GIACOMINI, D.; PÁEZ-PEREDA, M.; STALLA, J.; LABEUR, M.; THEODOROPOULOU, M.; HOLSBOER, F.; GROSSMAN, A.B.; STALLA, G.K.; ARZT, E. Retinoic Acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. **Endocrinology**. 147(9): 4438-4444, 2006
- COUTO, C.G.; NELSON, R.W.; **Medicina Interna de Pequenos Animais.**, Terceira edição, Rio de Janeiro: ed. Mosby Elsevier, 2006. 745- 764 p
- CRIVELLENTI, S. B.; MALTA, C. A. S. **A endocrinologia da poliúria e da polidipsia**. Revista de literatura. P.22-25, 2015. Disponível em <http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/download/1073/789> Acesso em 25 de jun de 2022.
- DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo canino. In: JERICO, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 1691-1703.
- DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Ed.). **Tratado de medicina interna: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016. p. 575-592.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2156 p.
- FRACASSI F., Mandrioli L., Diana A., Hilbe M., Grinwis G., Gandini G. (2006). Pituitary macroadenoma in a cat with Diabetes Mellitus, hypercortisolism and neurological signs. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, 54 (7), 359-363.

GILOR, C. GRAVES, T. K. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. Chicago: Elsevier, v. 26, n. 2, p. 98 - 108, 2011

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

HERRTAGE, M. E. (2004). Canine Hyperadrenocorticism. In: C. T Mooney, & M. E Peterson, **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology** (3ª ed., pp150-171). BSAVA

PETERSON, M.E. **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos.** 4.ed. São Paulo: Roca, 2015, p.254-289

HOSKINS, J. D. **Geriatrics e Gerontologia do cão e do gato.** 2ª edição. Ed. Roca, São Paulo: 2008.

JERICÓ, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2014.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2464p.

JUNQUEIRA L. C. and Carneiro J. (2013) **Histologia básica.** 12ª Ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KÖNIG H. E. and Liebich H. G. (2004) **Anatomia dos Animais Domésticos.** 4ª Ed. Porto Alegre, Brasil: ARTMED.

KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** Estados Unidos da America, v. 40, p. 259-267. 2010.

LEAL, R. A. O. **Abordagem ao diagnóstico do hiperadrenocorticismismo canino: a importância dos testes funcionais – estudo retrospectivo de 8 casos clínicos.** 2008. 181f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2008.

LIMA, V. G. **Alterações laboratoriais ocasionadas pelo hiperadrenocorticismismo em cães e gatos: uma revisão.** Tese (Pós-graduação em Patologia clínica veterinária) – Instituto Qualittas de pós-graduação de medicina veterinária, Curso de patologia clínica veterinária, Rio de Janeiro 2008

MARTINS, Francisco Sávio de Moura. **Estudos de casos em série e proposta de um índice diagnóstico para hiperadrenocorticismismo canino.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018. Disponível em https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2018/07/disserta_cao_Savio.pdf Acesso em 13 de jul de 2022.

MASCHIETTO, L.A. **Perfil de esteroides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo- aspecto de diagnóstico e correlações clínicas.** Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo 2007

MEIJ B.P., der Vlugt-Meijer R.H., van den Ingh T.S.G.A.M., Flik G., Rijnberk A. (2005). Melanotroph pituitary adenoma in a cat with Diabetes Mellitus. **Veterinary Pathology**, 42, 92-97.

MERLO, Eduardo. **O CLORETO DE TRIBUTILESTANHO DESREGULA O EIXOHIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-ADRENAL EM DIFERENTES NÍVEIS EM RATAS.** 2017. 76 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Fisiológicas, Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2017. Disponível em: https://sappg.ufes.br/tese_drupal//tese_11403_Disserta%E7%E3o%20Eduardo%20Merlo20171017-105644.pdf. Acesso em: 12 jul. 2022

MOLINA, **Resumo sobre glândulas adrenais: anatomia, histologia, hormônio e doenças.** 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-sobre-glandulas-adrenais-anatomia-histologia-hormonios-e-doencas>. Acesso em: 17 jun. 2022.

MOONEY, C. T; PETERSON, M. E. **BSAVA Manual de endocrinologia em cães e gatos.** 4 eds. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

NEIGER, R.; RAMSEY, I.; O'CONNOR, J., et al. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v.150, n.26, p.799-804, 2002.

NELSON, R. W. Distúrbios da Glândula Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 824-862.

NELSON, R. W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: () **Medicina interna de pequenos animais.** 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2001.

NUNES, M. F.; COBUCCI, G. C. **Hiperadrenocorticismo hipófise dependente em cão relato de caso.** Anais VII SIMPAC, p.114-119, 2015. Disponível em <https://academico.univcosa.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/download/516/666> Acesso em 27 de jun de 2022

OLIVEIRA, F.C. **Hiperadrenocorticismo atípico em cães.** Botucatu, 2011. Disponível em https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120271/oliveira_fc_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1. Acesso em: 25 de jun 2022.

PANCIERA D.L., Carr A.P. (2006). **Endocrinology for the small animal practitioner** (1 st ed.). Made easy series, Teton New Media.

PAULA, L.V. et al. **Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.28; p. 595-618, dezembro 2018.

PÉREZ-ALENZA, D.; MELIÁN, C. Hyperadrenocorticism in Dogs. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTE, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p. 4345

PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4.ed. São ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.28; p. 2018 617 Paulo: Roca, 2015. p. 254-289.

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

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P. Doenças da Glândula Adrenal. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 363-380 **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**

PETERSON, M.E. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.1005- 1014, 2001.

PINZON, Yuliana Z. **HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: PRINCIPAIS SINAIS CLÍNICOS, ALTERAÇÕES NA PATOLOGIA CLÍNICA E DOENÇAS CONCOMITANTES MAIS COMUNS – ESTUDO RETROSPECTIVO**. 2009. Disponível em <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/05/yuliana.pdf> Acesso em 27 de jun de 2022

PÖPPL, A. G. Adrenalectomia laparoscópica no tratamento cirúrgico do hiperadrenocorticismismo em cães: um desafio para a medicina veterinária. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 7, p. 37-43, 2009. Disponível em: (PDF) Adrenalectomia laparoscópica no tratamento cirúrgico do hiperadrenocorticismismo em cães: um desafio para a medicina veterinária - Hiperadrenocorticism surgical treatment by laparoscopic adrenalectomy in dogs: a challenge for veterinary medicine (researchgate.net)

PÖPPL, Á.G., **Apostila de Endocrinologia de Cães e Gatos**, 2008.

Pöppl, Alan G., Coelho, I. C., Silveira, C. A. da, Moresco, M. B., & Carvalho, G. L. C. de. (2016). Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, 44(1), 9. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.81099>. Acesso em: 06 de jul. 2022

REINE, N.J. Medical management of pituitary dependent hyperadrenocorticism: Mitotane versus trilostane. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.22, n.1, p.18-25, 2007.

RHODES, K.H. Dermatologia de pequenos animais- **Consulta em 5 minutos**. Rio de Janeiro: ed. Revinter, cap. 59, p. 375-381, 2005.

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

SGARBI, M.F.V. **Hiperadrenocorticismismo canino**. Tese (Pós-graduação “Lato Sensu” em clínica médica de pequenos animais) – Universidade Castelo Branco, Pós reitoria de pesquisa e pós-graduação, Ribeirão Preto 200

SILVA, T. R. F. **Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura**, 2016. 56f. Grau de trabalho de conclusão de curso - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

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**, v. 56, n. 3, p. 317-326, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vru.12236>. Acesso em: 25 jun 2022