



CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ALEXANDRE ARANTES FERREIRA

**HIPERADRENOCORTICISMO CANINO: REVISÃO DE
LITERATURA**

**DESCALVADO
2016**



Curso de Medicina Veterinária

Alexandre Arantes Ferreira

Hiperadrenocorticismo Canino: Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora, como parte das exigências da matriz curricular do Curso de graduação em Medicina Veterinária da UNIVERSIDADE BRASIL – Campus de Descalvado – SP.

Orientadora: Profa. MSc. Roberta V. P. Casale

**Descalvado
2016**

F439h Ferreira, Alexandre Arantes
Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura / Alexandre Arantes Ferreira Descalvado: [s.n.] : 2016.
45p. : il. ; 29,5cm.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Banca Examinadora, como parte das exigências da matriz curricular do curso de graduação em Medicina Veterinária da Universidade Brasil – Campus Descalvado – SP.

Orientadora: Prof^a Msc. Roberta V. P. Casale

1. Adrenal. 2. Cão. 3. Hormônios. 4. Cortisol. I. Título.

CDD 636.7



CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA - CAMPUS DE DESCALVADO
SETOR DE ESTÁGIOS E TCC EM MEDICINA VETERINÁRIA – SESMEV

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Acadêmico (a): ALEXANDRE ARANTES FERREIRA

Título do Trabalho: HIPERADRENOCORTICISMO CANINO:
REVISÃO DE LITERATURA

Data da avaliação pela Banca Examinadora: 23 de Novembro de 2016.

Banca:

Orientador (a): Roberta V. P. Casale
Profa. MSc. Roberta Vanessa Pinho Casale

Examinador 1: Thalita Mason Blankenheim
Profa. Dra. Thalita Mason Blankenheim

Examinador 2: Wilson Gomez Manrique
Prof. Dr. Wilson Gomez Manrique

APROVADO(A) pelo SESMEV em ___/___/___ com Nota: _____

Prof. Dr. Luciano Melo de Souza
Supervisor Geral TCC – SESMEV.
Campus de Descalvado, SP.

Dedico este TCC aos meus pais e familiares que tanto me apoiaram e aos animais, não posso demonstrar maior amor por eles do que estudando.

AGRADECIMENTOS

À Deus e a Mãe Maria, o que seria de mim sem a fé que eu tenho neles.

Aos meus pais Regina e Helio, pelo apoio em cada situação de dificuldade e pelo carinho nos momentos em que pensei em desistir do meu sonho e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

À Ana Maria Del Carmem Coca Navarro pela paciência e carinho que dedicou, com seus conselhos de uma mãe e amiga.

Ao professor e coordenador do curso, Luciano Melo, pelo convívio, pelo apoio.

À todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento desta monografia em especial a Artur Rocha, Marco Antonio Belo, Patricia Orlandini, Márcia Izumi, Thalita Masoti, Wilson Manrique, Eloi Portugal, Valeria Lara, Vera Lucia, Fabio Gava e Roberta Casale que como minha orientadora, tornou possível a realização dessa monografia.

Às bibliotecárias Magda, Claudia e Marlene pelos conselhos e ajuda durante todo o curso, serei sempre grato.

À minha Priscila Octaviano pela ajuda, conselhos e puxões de orelha durante a graduação.

Aos meus amigos irmãos Thiago Mazzola e Lucas Grego pela convivência, amizade e por tornarem a graduação mais divertida.

Aos amigos de sala, pelo convívio e pelo apoio constante em especial para Ivan Regiani, Simone Hruschka, Ingrid Saldanha e que levo como grandes amigos

Aos profissionais pelas oportunidades e ensinamentos em especial a Claudia Erroi, João Erroi, Fernanda Pedro, Fernanda Mukai, Fernanda Erroi e Monica Priante.

“Nenhuma atividade no bem é insignificante...
as mais altas árvores são oriundas de minúsculas sementes.”
Chico Xavier

RESUMO

A Síndrome de Cushing ou Hiperadrenocorticismo (HAC) é uma alteração caracterizada pela elevação nas taxas de glicocorticóides endógenos ou exógenos, demonstrada principalmente por polidipsia, poliúria, polifagia e alterações de pele como: alopecia simétrica bilateral; pele fina e inelástica, deposição de cálcio na pele, comedões e redução da musculatura esquelética. Suas principais causas incluem a hiperplasia adrenocortical devido a tumor pituitário produtor de ACTH em elevação, ou o excesso de ACTH devido a outro distúrbio hipofisário; afecção adrenal resultante do carcinoma ou adenoma adrenocortical e também causas iatrogênicas, como elevadas administrações de ACTH ou glicocorticóides. Pela consequência da elevação de glicocorticóides, os cães com HAC demonstram a disfunção de diferentes sistemas. O diagnóstico para a definição do hiperadrenocorticismo é baseado no histórico, exames físicos, exames hematológicos, exames de urina, bioquímico, exames de imagem, biopsia de pele e teste de funções hormonais.

Palavras-chave: adrenal, cão, hormônios, cortisol.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	i
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ii
1. INTRODUÇÃO	1
2. CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS DAS GLÂNDULAS ADRENAIS EM CÃES 2	2
3. HISTOLOGIA ADRENAL EM CÃES	3
3.1. Zona Glomerulosa.....	4
3.2. Zona Fasciculada.....	4
3.3. Zona Reticular.....	5
3.4. Medula Adrenal.....	5
4. CONSIDERAÇÕES FISIOLÓGICAS E HORMONAIS DAS GLÂNDULAS ADRENAIS EM CÃES.....	5
4.1. Glicocorticóides.....	6
4.2. Mineralocorticóides	8
4.3. Androgênios.....	9
5. Hiperadrenocorticismos	9
5.1. Hiperadrenocorticismos Hipofisários (HHD)	10
5.2. Hiperadrenocorticismos Adrenais-Dependentes (HAD).....	10
5.3. Hiperadrenocorticismos Iatrogênicos.....	11
5.4. Hiperadrenocorticismos Atípicos	12
6. PREDISPOSIÇÃO	12
7. SINAIS CLÍNICOS	13
7.1. Poliúria e Polidipsia.....	14
7.2. Polifagia	14
7.3. Abdome Pendular	15
7.4. Alterações Musculoesqueléticas	15
7.5. Manifestações Dermatológicas	15
7.5.1. Alopecia.....	16
7.5.2. Pele Fina e Inelástica	16
7.5.3. Piodermite, Seborreia e Demodicose	17
7.5.4. Comedões	17
7.5.5. Calcinose Cutânea	17
7.5.6. Hiperpigmentação.....	18
8. COMPLICAÇÕES DO HIPERADRENOCORTICISMO	19
9. DIAGNÓSTICO	21
9.1. Anamnese.....	22
9.2. Hemograma	22
9.3. Bioquímicos.....	23
9.4. Urinalise	24
9.5. Ultrassonografia	24
9.6. Tomografia.....	25
9.7. Ressonância Magnética	26
9.8. Histopatologia	26
9.9. Testes Endócrinos.....	26
9.9.1. Teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD).....	26

9.9.2. Teste de estimulação pelo hormônio adrenocorticotrópico.....	28
10. TRATAMENTO.....	28
10.1. Mitotano	28
10.1.1. Fase de indução.....	29
10.1.2. Fase de manutenção.....	30
10.2. Trilostano	30
10.3. Cetoconazol	32
10.4. L-deprenil (Anipril®)	33
10.5. Ciproheptadina.....	33
10.7. Radioterapia.....	34
10.8. Adrenalectomia	35
10.9. Hipofisectomia.....	36
11. PROGNÓSTICO.....	36
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Localização anatômica das glândulas adrenais	3
Figura 2. Diagrama esquemático da histologia das adrenais, apresentando as diferentes camadas e seus hormônios por elas produzidos	4
Figura 3. Esquema representativo do mecanismo do eixo H-H-A.....	6

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH - Hormônio corticotrófico
ADH – Hormônio Antidiurético
ALT –Alanina aminotransferase
CBG - Transcortina
CRH - Corticotrofina
DNA - . ácido desoxirribonucléico
DM – Diabetes *mellitus*
Doença de Addison - Hipoadrenocorticismo
DHEA - Dehidroepiandrosterona
DHEAS - Sulfato de dehidroepiandrosterona
FA – Fosfatase alcalina
FAS - Cortico-induzida
FSH - . Hormônio folículo estimulante
GH - Hormônio do crescimento
GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofina
H-H-A - Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal
HAC - Hiperadrenocorticismo
HAD - Hiperadreno adrenal dependente
HDP - Hiperadrenocorticismo pituitária dependente
HHA - Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal
HHD - Hiperadreno hipófise dependente
LH – Hormonio Luteinizante
Pd – Polidipsia
PMN – Polymorphonuclearneutrophils
Periactin - Ciproheptadina
Pu – Poliúria
Pu/Pd – Poliúria/Polidipsia
p.o. – Via Oral
p.v. – Peso vivo
SBDD - Teste de supressão com baixa dose de dexametasona
Síndrome de Cushing – Hiperadrenocorticismo
SNC – Sistema nervoso central

US – Ultrassonografia

T2 – Testosterona

1. INTRODUÇÃO

O Hiperadrenocorticismo foi descrito pela primeira vez na literatura médica em 1932. Esta síndrome, fundamentada em um estudo realizado pelo Médico Neurocirurgião Harvey William Cushing, referia-se a um padrão clínico característico de obesidade, afecções cutâneas e hipertensão arterial, evidenciado em 12 humanos e confirmado pela presença de um adenoma basofílico em nível da hipófise anteriormente designado “basofilismo hipofisário”. Esta afecção foi observada no cão em 1939 e foi designada por analogia de *Síndrome de Cushing Canino*. Desde então foi alvo de estudos e de numerosas publicações científicas (NICOLAS, 2004).

O Hiperadrenocorticismo (HAC) é considerado uma das endocrinopatias mais comumente observadas em cães, sendo diferenciado pela exposição elevada e inapropriada do organismo a glicocorticóides secretados pelas adrenais (ROMÃO et al., 2011).

Acomete principalmente cães de meia idade a idosos, não sendo observada predileção sexual nos cães, segundo alguns autores, com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente.

Inversamente, em média 70% dos cães com tumores adrenocorticais são fêmeas. As raças mais acometidas são *Poodles*, *Dachshund*, *Terriers*, *Beagles* e Pastores Alemães. Porém, todas as raças podem ser afetadas (NELSON & COUTO, 2010).

Pelos efeitos do excesso de glicocorticóides, os cães com Hiperadrenocorticismo podem desenvolver disfunção de vários órgãos e sistemas. O diagnóstico baseia-se na anamnese, achados do exame físico, hemograma, urinalise, bioquímica sérica, radiografia, ultrassonografia, biopsia de pele e testes de função hormonal (AIELLO, 2001).

A opção do tratamento deve ser de acordo com a etiologia do HAC, podendo ser clínico ou cirúrgico (FELDMAN & NELSON, 2004).

2. CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS DAS GLÂNDULAS ADRENAIS EM CÃES

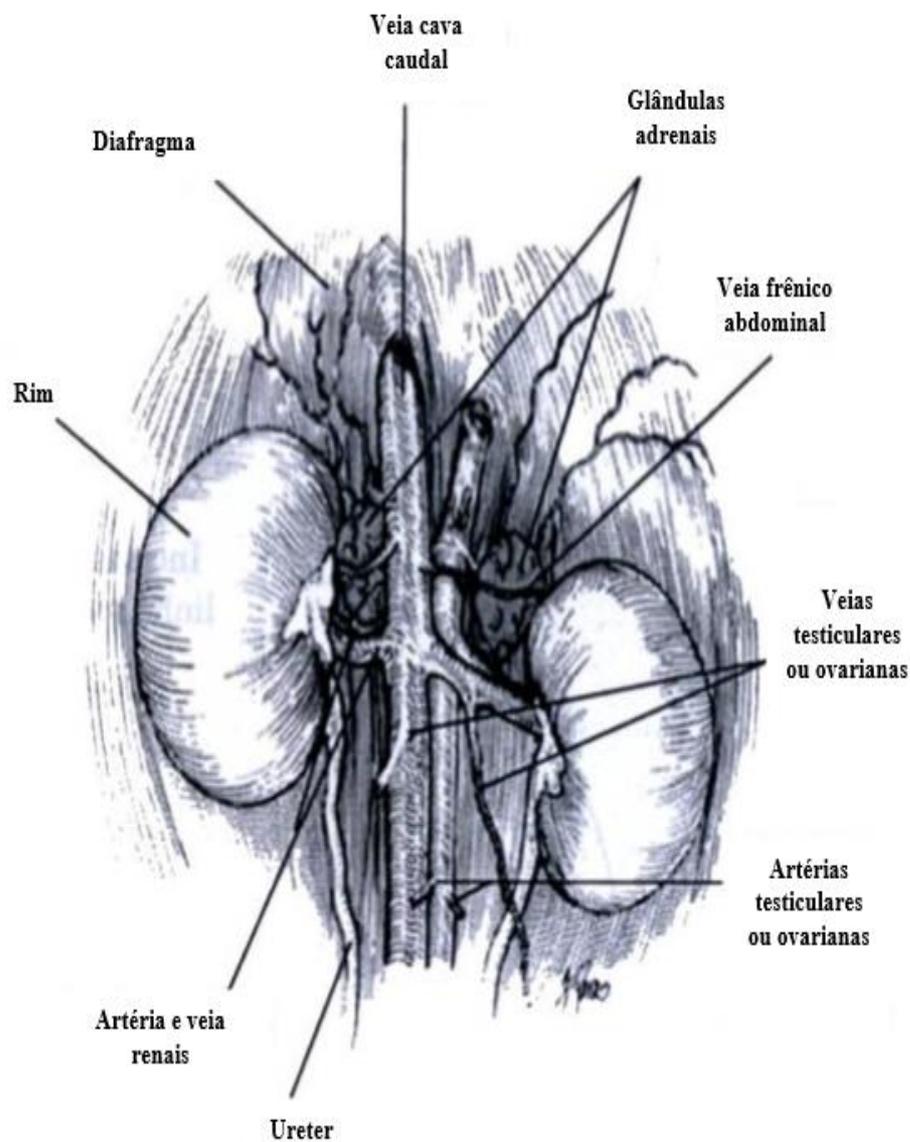
As glândulas adrenais são pequenos órgãos pares encapsulados ovóides, encontrados crânio-medialmente aos rins e comumente envolvidos em gordura retro-peritoneal. Mesmo que o seu tamanho se altere em consequência de condições fisiológicas como a raça, a idade, o peso ou mesmo a gestação, admitem-se como valores médios para as dimensões das adrenais: 2,5 x 1 x 0,5 cm comprimento x largura x espessura respectivamente. O seu peso em cães, aproximado varia entre 1,14 e 1,24g (LAMOUR, 2007).

As glândulas adrenais são estruturalmente firmes e sólidas, que se rompem facilmente quando pressionadas. A superfície rompida (ou seccionada) expõe a divisão do interior em um córtex externo.

Sua inervação não é facilmente encontrada, os nervos delgados no interior do córtex submetem o tecido a controle hipotalâmico. Feixes nervosos são mais facilmente demonstrados no interior da medula; de maneira apropriada, são fibras pré-ganglionares predominantemente simpáticas passando pelas células medulares, que equivalem a neurônios pós-ganglionares simpáticos em outra parte (DYCE et al, 2010).

A adrenal esquerda é, geralmente, a maior das duas glândulas. Localizando-se ao nível da 2ª vértebra lombar, o seu formato é oval, bilobada e mais larga nas extremidades que ao centro. Seu polo cranial é nivelado e pode atingir o dobro da largura da glândula. O polo caudal apresenta um formato cilíndrico. A glândula localiza-se caudalmente à artéria mesentérica cranial, em um “arco de círculo” formado pela artéria renal e pela aorta, à qual está adjacente. Já a adrenal direita é encontrada ao nível da 13ª vértebra torácica, crânio-medialmente ao hilo do rim ipsilateral ao qual não chega a entrar em contato e dorso-lateral à veia cava caudal onde está adjacente (figura 1). A sua largura aumentada progride do polo cranial até ao centro, onde é máxima. Quanto ao seu formato, a adrenal direita é descrita como uma glândula bipolar, em forma de V, arpão ou vírgula (ANDRÉ, 2001; LAMOUR, 2007).

Figura 1. Localização anatômica das glândulas adrenais em cães

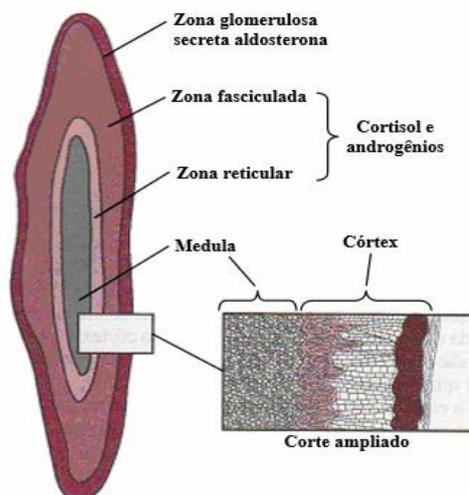


Fonte: BICHARD & SHERDING, 1998

3. HISTOLOGIA ADRENAL EM CÃES

Histologicamente as glândulas adrenais apresentam uma região cortical e outra medular. O tecido adrenal medular é relativamente homogêneo e possui células secretoras de epinefrina e noraepinefrina. O tecido cortical está arranjado em três camadas: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular (figura 2) (NELSON, 2001, CHASTAIN, 1997).

Figura 2. Diagrama esquemático da histologia das adrenais, apresentando as diferentes camadas e seus hormônios por elas produzidos



Fonte: GUYTON; HALL, 2002.

3.1. Zona Glomerulosa

A zona glomérulosa localiza-se sob a cápsula conjuntiva, sendo que sua porção constitui cerca de 30% do córtex da adrenal. É uma zona estreita, formada por pequenos grupos ovóides de células cúbicas e que têm como principal função biológica a síntese de mineralocorticóides, nomeadamente a aldosterona. A secreção deste hormônio é controlada pelo sistema renina-angiotensina e pela concentração de potássio plasmático. Assim, a aldosterona é um hormônio regulador do equilíbrio hidroeletrólítico (RANDALL et al, 1998).

3.2. Zona Fasciculada

A zona fasciculada localiza-se sob a zona glomérulosa e constitui 60% do córtex da adrenal. As células se dispõem em cordões análogos uns aos outros e sintetizam essencialmente glicocorticóides bem como uma baixa quantidade de androgênios (RANDALL et al., 1998).

3.3. Zona Reticular

A zona reticular representa 15% do córtex da adrenal e se encontra em contato com a medula da adrenal. Histologicamente se distingue por um prolongamento dos cordões celulares da zona fasciculada, os quais formam anastomoses que lhe conferem o aspecto reticular típico. A semelhança da zona fasciculada com a zona reticular é a sua produção de androgênios e uma pequena percentagem de glicocorticóides (GOY-THOLLOT, 2005).

3.4. Medula Adrenal

A medula da adrenal tem origem neuro-ectodérmica e representa 10 a 20% do tamanho total da glândula adrenal. Encontra-se paralela com a veia supra-renal no centro da adrenal e é formada por células basófilicas, produtoras de catecolaminas, nomeadamente a adrenalina. (RANDALL et al, 1998).

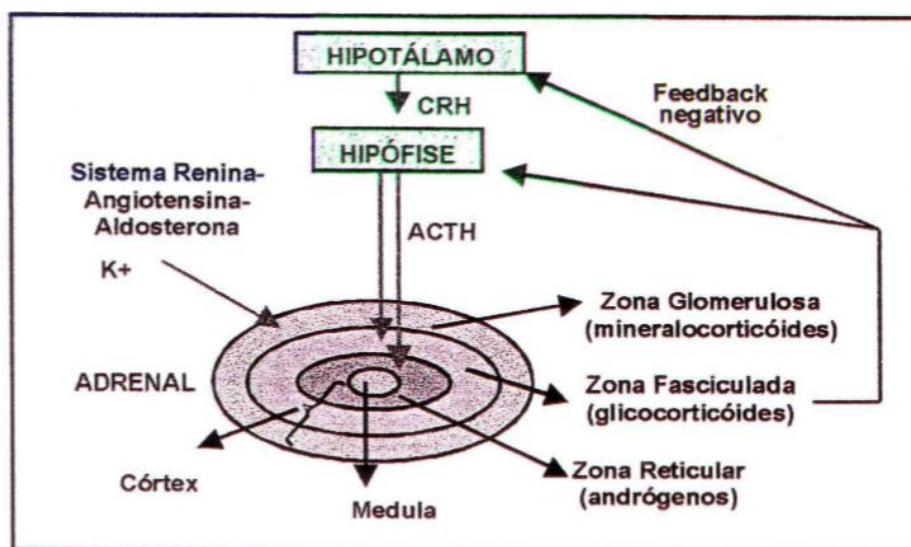
4. CONSIDERAÇÕES FISIOLÓGICAS E HORMONAIAS DAS GLÂNDULAS ADRENAIS EM CÃES

O sistema nervoso central, juntamente com o eixo hipotalâmico-hipofisário e adrenais (H-H-A) (figura 3), são essenciais para a homeostase do organismo, já que são responsáveis pela indução da síntese e secreção de diversos hormônioesteróides, entre eles, o cortisol (CUNNINGHAM, 2004).

Sua fisiologia é controlada pelo hipotálamo que exerce seu comando sobre a secreção do ACTH pela hipófise, por meio da secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) com caráter pulsátil. O ACTH vai ser responsável por estimular o córtex da adrenal na secreção glicocorticóide, esteróide andrógeno e mineralocorticóide sendo sua função principal a estimulação da secreção de glicocorticóides (FELDMAN, 1996).

O *feedback* negativo acontece quando existe grande concentração de cortisol e glicocorticóides endógenos agindo sobre a secreção de ACTH, atuando sobre o hipotálamo e hipófise por meio de dois mecanismos: a retroalimentação rápida, que é sensível à velocidade de alteração na concentração de cortisol, e a retroalimentação lenta, que é sensível à concentração total de cortisol. O próprio ACTH desempenha o *feedback* negativo sobre sua própria secreção (FELDMAN, 1996).

Figura 3. Esquema representativo do mecanismo do eixo H-H-A em cães.



Fonte: FINDLING et al., 1991

4.1. Glicocorticóides

Os corticosteróides são os principais representantes deste grupo e designam-se glicocorticóides (MCPHEE et al, 2006).

Os glicocorticóides atuam virtualmente em todos os tecidos (MCPHEE et al, 2006). No fígado atuam aumentando a síntese hepática de glicose, estimulando o catabolismo protéico e lipídico, de forma a conseguir substratos para a gliconeogênese e diminuem a captação periférica da glicose (MCPHEE et al, 2006)

Na pele e no tecido conectivo, os glicocorticóides bloqueiam a divisão das células epidérmicas e síntese de DNA, diminuindo também a produção e síntese de colagênio. Nas fibras musculares, os glicocorticóides levam a atrofia mas não necrose, e redução da síntese de proteínas musculares. Nos ossos os glicocorticóides bloqueiam a função dos osteoblastos, o que coopera para a osteopenia e osteoporose que caracteriza o excesso de glicocorticóides. A observação de doentes com excesso de glicocorticóides revela que o cérebro é um importante órgão alvo para estes, como euforia, depressão, apatia, psicose, letargia, sintomatologias importantes. Os glicocorticóides apresentam sua atividade anti-inflamatória por inibirem a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Possuem atividade imunossupressora por inibirem a função linfocitária. Quando em grandes concentrações deprimem funções biológicas não vitais como a função reprodutora inibem a pulsação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e liberação do hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) e o crescimento. Além da sua atividade no metabolismo energético, os glicocorticóides potencializam a ação vasoconstritora em resposta às catecolaminas, possuem um efeito protetor relativamente aos efeitos nocivos do stress, inibem a resposta inflamatória e a resposta imune específica (MCPHEE et al, 2006).

Sua síntese é realizada à partir do colesterol, por uma cadeia de reações bioquímicas, catalisadas por enzimas geralmente pertencentes à família do Citocromo P 450. Secretados em sua forma livre, mas circulam no plasma ligados à proteínas. A proteína responsável pelo transporte dos glicocorticóides é a transcortina ou CBG, entretanto podem estar ligados à albumina. As ligações às proteínas têm como função realizar o transporte e entrega das moléculas aos órgãos alvos e evitar grandes oscilações na sua concentração. A CBG é considerada uma α_2 -globulina sintetizada no fígado, que aumenta a sua síntese durante a gestação, contracepção hormonal, hipertiroidismo, diabetes *mellitus*, entre outras alterações fisiológicas ou patológicas.

Os glicocorticóides têm sua metabolização no fígado por conjugação com o ácido glicurônico ou pela adição de grupos sulfato, tornando-se hidrossolúveis e posteriormente excretados na urina e nas fezes. A liberação de glicocorticóides acontece em resposta à secreção de ACTH pela adenohipófise. A ACTH é um péptido com 39 aminoácidos com uma semi-vida de aproximadamente 10

minutos, secretado pela hipófise em resposta ao CRH sintetizado e secretado pelo hipotálamo (MCPHEE et al, 2006).

4.2. Mineralocorticóides

A função principal dos mineralocorticóides é a regulação da excreção de sódio de maneira a manter a volemia vascular adequada (MCPHEE et al,2006).

Esta função é realizada em conjunto com outros reguladores sistêmicos, que comanda a filtração e reabsorção nos túbulos renais e que regulam a osmolaridade plasmática. O principal mineralocorticóide secretado pela glândula supra-renal é a aldosterona seguida pela desoxicorticosterona e a corticosterona que também possuem atividade mineralocorticóide.

A aldosterona possui um modelo de secreção fisiológico típico, diminuindo sua secreção ao começo da noite e aumentando em uma fase mais avançada da noite, devido provavelmente a uma alteração na atividade da renina no plasma. A aldosterona liga-se às proteínas do plasma albumina e CBG em menor alcance que os glicocorticóides. Por dia são secretados cerca de 15 mg de aldosterona, sendo a sua concentração total no plasma de 0,006 µg/dl e a fração livre de 30 – 40%. A aldosterona possui uma semi-vida de 20-30 minutos, sendo sua metabolização realizada no fígado e excretada pelos rins, aproximadamente 1% da forma livre. A sua secreção é realizada pelo sistema renina-angiotensina, pela concentração do plasma sérico de sódio e potássio (sódio diminuído e/ou potássio aumentado) e em menor grau pela concentração de ACTH. Para que o sistema renina-angiotensina aumente a secreção de aldosterona alguns estímulos fisiológicos são necessários como a diminuição do volume extracelular, diminuição da perfusão renal, restrição dietética de sódio e diminuição da pressão vascular arterial hemorragia e hipotensão ortostática (MCPHEE et al,2006).

A secreção de aldosterona pode também ser aumentada em situações patológicas marcadas por hiperaldosteronismo secundário, tais como: insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica e cirrose hepática. O mecanismo que envolve a aldosterona é complexo e não é totalmente conhecido. A aldosterona precisa se ligar ao receptor citosólico dos mineralocorticóides, e posteriormente migra para o núcleo, o que permite a transcrição de determinadas

sequências de DNA que são expressas em proteínas de membrana, cuja função é originar a reabsorção de sódio e a excreção de potássio (MCPHEE et al, 2006). Os tecidos que expressam receptores mineralocorticóides são: rins, cólon, glândulas salivares e fígado em alguma região (LOVAS et al, 2008).

4.3. Androgênios

Os androgênios são os principais hormônios secretados pelo córtex supra-renal, sendo eles a androstenediona, a dehidroepiandrosterona (DHEA), o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e a testosterona (MCPHEE et al, 2006).

Em geral, a secreção dos androgênios segue a secreção de cortisol, sendo a ACTH o principal fator que regula a sua produção. São secretados na forma livre e circulam ligados, predominantemente, à albumina, por meio de ligações fracas (MCPHEE et al, 2006). Existem, porém, alguns fatores desconhecidos que modificam a semivida e a variação destes hormônios em situações de doenças (LOVAS et al, 2008). São metabolizados, quer por degradação, quer por conversão periférica, em androgênios mais potentes como a testosterona e a dehidrotestosterona (MCPHEE et al, 2006).

A DHEA possui ação masculinizante e anabólica, contudo seu potencial é cerca de um quinto da potência dos esteróides testiculares. Em condições fisiológicas normais, o seu efeito é insignificante. Na fêmea, os esteróides de origem supra-renal e ovárico têm sua função na atividade sexual e libido (MCPHEE et al, 2006).

5. Hiperadrenocorticismo

As glândulas endócrinas são essenciais para o organismo animal e, sobretudo as adrenais, são comumente alvo de doenças. Neste aspecto, sobressaem as alterações da secreção da aldosterona e do cortisol principais hormônios de síntese. De forma em que as alterações de síntese de aldosterona não são tão comumente observadas no cão, as alterações de secreção do cortisol são as que aparecem com uma maior frequência clínica (FELDMAN & NELSON 1996). Assim, podemos levar em consideração a Doença de *Addison* ou

hipoadrenocorticismo, que resulta, patologicamente, de uma redução da síntese de cortisol pelas adrenais e a Síndrome de Cushing ou hiperadrenocorticismo, que constitui o tema base desta revisão bibliográfica

5.1. Hiperadrenocorticismo Hipofisário (HHD)

O HDP é a forma mais comumente observada de hiperadrenocorticismo espontâneo representando em média 80% a 85% dos casos e provém da presença de um tumor hipofisário funcional que é responsável por elevar a síntese de grandes quantidades de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). O adenoma da *parsdistalis* “parte distal” é a variação histopatológica mais comumente observada, acompanhado pelo adenoma da *parsintermédia* “parte intermédia” e, em menor frequência, alguns cães podem apresentar um carcinoma da pituitária funcional. Em média 80% dos cães com HDP apresentam tumores hipofisários menores que 10 mm de diâmetro e apenas 10% a 20% apresentam macroadenomas superiores a 10 mm de diâmetro. Esses tumores, mesmo com crescimento lento, apresentam grande potencial de invadir ou comprimir estruturas próximas levando a sinais neurológicos (NELSON & COUTO, 2010).

Em virtude do grande aumento de ACTH secretado, ocorre hiperplasia adrenocortical bilateral e em consequência elevação da secreção de cortisol pelo córtex da adrenal. A secreção de ACTH prossegue, pois o mecanismo de retroalimentação normal de inibição deste hormônio pelos níveis de cortisol não está presente (NELSON & COUTO, 2010).

5.2. Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente (HAD)

Outra maneira de hiperadrenocorticismo espontâneo, porém menos comumente observado, representando 15% a 20% da casuística, é o hiperadrenocorticismo adrenal-dependente. Esta forma é originada por tumores adrenocorticais que em sua maioria são unilaterais. O adenoma e o carcinoma adrenocortical ocorrem com a mesma casuística (NELSON & COUTO, 2010).

Os adenomas da adrenal são pequenos tumores benignos funcionais, bem demarcados, não invasivos, em sua maioria, e não metastáticos. Os carcinomas adrenocorticais geralmente são maiores, possuem capacidade de invadir estruturas próximas por exemplo, veia frênico abdominal, veia cava caudal e rim, hemorrágicos, necróticos e com capacidade metastática para migrar para órgãos como fígado, pulmões e rins. Não existem características clínicas ou bioquímicas importantes que ajudem a diferenciar cães com adenomas funcionais da adrenal daqueles com adrenocarcinomas (NELSON & COUTO, 2010).

Os tumores adrenocorticais bilaterais não são comuns em cães. O tumor adrenocortical não funcional ou o tumor adrenocortical que causa HAC em uma glândula, e o feocromocitoma na glândula contralateral são as formas mais comumente observadas de massas adrenais bilaterais em cães. A hiperplasia macronodular das adrenais, cuja patogênese não é totalmente conhecida, também ocorre em cães. Esses animais exibem adrenais aumentadas macroscopicamente e com vários nódulos no córtex adrenal de diversas dimensões (NELSON & COUTO, 2010).

Os tumores adrenocorticais que levam ao hiperadrenocorticismismo, seja ele carcinoma ou adenoma, atuam de maneira independente e funcional, secretando quantidades de cortisol elevadas, independente do controle hipofisário. As concentrações circulantes no plasma de ACTH são suprimidas e, em consequência, ocorre a atrofia do córtex da adrenal contralateral (NELSON & COUTO, 2010).

5.3. Hiperadrenocorticismismo Iatrogênico

Esta forma de hiperadrenocorticismismo ocorre devido à administração exógena em excesso ou por longos períodos de glicocorticóides pelo médico veterinário ou proprietário. Glicocorticóides são usados em terapias de afecções alérgicas ou imunomediados. A administração de fármacos à base de glicocorticóides também ocorre em tratamentos de distúrbios de pele, orelhas e olhos, principalmente em cães com menor porte (com peso menor a 10 kg), com um tratamento prolongado (NELSON & COUTO, 2010).

Com a administração por longos períodos de glicocorticóides, há a inibição das concentrações plasmáticas de ACTH, levando a atrofia adrenocortical bilateral (NELSON & COUTO, 2010).

Outro problema na administração de corticóides de maneira exógena é a retirada abrupta dos mesmos, podendo ser um problema, sendo caracterizada por anorexia, letargia, náuseas, fraqueza, perda de peso, descamação da pele e febre, sendo marcada pela integridade do eixo HHA, estabelecido por vários índices, sendo importante assim em uma terapia com glicocorticóides realizar o desmame progressivo dos mesmos (FAIÇAL; UEHARA, 1998).

5.4. Hiperadrenocorticism Atípico

Cães com Hiperadrenocorticism atípico ou Síndrome de *Cushing* atípica refletem sintomatologia, achados hematológicos e bioquímicos semelhantes, com HAC clássico, entretanto, os testes endócrinos apresentam resultados normais ou duvidosos. Uma possível causa pode ser um desequilíbrio de um ou mais precursores necessários para a síntese do hormônio esteróide adrenocortical (NELSON & COUTO, 2010). Ainda segundo estes autores uma deficiência relativa nas enzimas 21- β -hidroxilase ou 11- β -hidroxilase, necessárias à síntese de cortisol, provoca acúmulo de precursores esteroidais, onde a grande concentração desses pode-se observar sintomatologia de HAC ou também ser desviados para outras vias metabólicas e causar excesso em outras sínteses esteróides, a exemplo da androstenediona. Por fim, cães que demonstram a forma atípica de HAC apresentam concentrações séricas de cortisol normais ou inconclusivas e elevação de um ou mais hormônios esteróides adrenocorticais intermediários, principalmente a 17-hidroxiprogesterona.

6. PREDISPOSIÇÃO

Hiperadrenocorticism é uma doença que acomete cães de meia idade, até cães idosos, mas a idade pode variar do sexto mês aos 20 anos. Animais com idade menor do que 12 meses, em sua maioria com hiperadrenocorticism, são

incomuns (SCOTT et al, 1996, BIRCHARD; SHERDING, 1998). Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente são mais comumente observados em cães menores, 75% pesam abaixo de 20 kg. Em média 45 a 50% dos cães com tumor funcional adrenocortical tem seu peso acima de 20 kg (BUNCH et al, 1998).

Todas as raças de cães podem ser acometidas, até mesmo os cães sem raça definida, entretanto, existem algumas raças que apresentam predisposição, entre elas: os *Poodles*, *Dachshunds*, *Boston terriese*, *Boxers*. Não se observa qualquer predileção sexual nos cães com hiperadrenocorticismo hipofisário dependente. Entretanto, dos cães que apresentam tumores adrenais 70% são fêmeas (SCOTT et al, 1996).

7. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos são causados devido ao conjunto de ações gliconeogênicas, protéicas, lipolíticas, imunossupressivas e antiinflamatórias realizadas pelos hormônios glicocorticóides sobre variados sistemas do organismo. O curso da doença geralmente é progressivamente lento, demorando assim para os proprietários perceberem alterações expressivas em seus animais. Tal evento geralmente retarda a procura do médico veterinário, pois os referidos proprietários entendem que as mudanças são causadas pela idade. Quando ocorre a busca do médico veterinário pelo proprietário, este descreve que determinados sinais iniciais têm aparecimento cerca de um a seis anos. Cães com tumores adrenocorticais de acelerado crescimento podem demonstrar rápido surgimento na sintomatologia clínica com conseqüente progressão efetiva da enfermidade (FELDMAN, 2000).

A alteração endócrina é em geral caracterizada por polidipsia, poliúria, polifagia, alterações respiratórias, alopecia bilateral simétrica, atrofiamento da musculatura esquelética, pele fina e abdome pendular, entre outros sinais dermatológicos (MOONEY, 2000).

7.1. Poliúria e Polidipsia

Em média, 90% dos cães com HAC exibem poliúria (Pu) e polidipsia (Pd); sinais clínicos como o excesso de sede, noctúria, micção e incontinência imprópria são sinais comuns relatados pelos proprietários (FELDMAN, 2009; ALENZA, 2011). Poliúria e polidipsia superior de 100 ml/kg/dia de ingestão de água são sinais iniciais observados de hiperadrenocorticism, assim como afecções cutâneas (SCOTT et al, 1996).

A percepção na alteração de sede pode ser uma modificação na secreção hormonal. A secreção elevada do hormônio adrenocorticotrófico, estimulada por neurotransmissores anômalos, leva a um excesso na secreção de cortisol e a mudanças na concentração para a liberação do ADH em cães (NELSON & COUTO, 2010).

A urina pode estar com densidade diminuída apresentando valores de referencia 1,005-1,010 (WILKINSON & HARVEY, 1997). Às vezes pode haver infecção do trato urinário inferior, já que temos elevada concentração de cortisol e o mesmo possui efeito imunossupressor (BIRCHARD & SHERDING, 1998).

7.2. Polifagia

A polifagia ou aumento do apetite pode ser um incômodo para alguns donos, pois o animal começa a roubar alimentos, se alimenta do lixo e pede continuamente alimentos. Na maior parte dos casos, entretanto, os cães que possuem um excelente apetite, embora tenham outras anormalidades, levam ao convencimento do proprietário de que estão saudáveis e não precisam de cuidado veterinário (FELDMAN et al, 1997)

A polifagia ocorre em 90% dos cães com HAC e acontece devido à redução da concentração de CRH pelo cortisol. O CRH desempenha ação inibindo o centro hipotalâmico da fome. Portanto, um aumento da cortisolemia induz uma polifagia, a qual pode ser elevada por uma ação secundaria do efeito anti-insulínico do cortisol (HERRTAGE, 2004).

7.3. Abdome Pendular

Em média 80% dos cães com a afecção desenvolvem o abdome pendular ou distensão abdominal (FELDMAN & ETTINGER, 2010).

A distensão abdominal ocorre em decorrência do acúmulo de determinados fatores como o aumento do peso do conteúdo abdominal do paciente e a diminuição do vigor da musculatura. A elevação no catabolismo proteico é o responsável pela perda de elementos musculares fundamentais. Assim, a musculatura abdominal não consegue evitar a protuberância do ventre devido ao enfraquecimento pelos efeitos dos glicocorticóides (ETTINGER & FELDMAN, 1997).

7.4. Alterações Musculoesqueléticas

A fraqueza, o atrofiamento da musculatura e a letargia têm sido observados em 75 a 85% dos cães com HAC e são causadas pela elevação na concentração dos glicocorticóides, que bloqueiam a síntese de proteínas e, juntamente, beneficiam o catabolismo proteico (ALENZA, 2011).

A letargia é possivelmente causada pela fraqueza da musculatura e atrofiamento (HERRTAGE, 2011).

7.5. Manifestações Dermatológicas

Cães com hiperadrenocorticismo apresentam em sua maioria alterações cutâneas. A variação mais comum acontece na pelagem, que perde sua aparência saudável e seu brilho natural. Com o tempo, na maioria dos casos ocorre hipotricose e alopecia simétrica (SCOTT et al, 1996). As consequências dos glicocorticóides sobre efeitos antimitóticos, antienzimáticos e do catabolismo de proteínas causam uma série de modificações cutâneas.

Os sinais dermatológicos incluem: hipotonia da pele, atrofiamento cutâneo, aumento na pigmentação, lesões fáceis equimoses e petéquias, seborréia seca

ou oleosa, flebectasias, comedões, alteração na cicatrização de feridas, piodermite e estriamento da pele (WILKINSON & HARVEY, 1997).

Por meio das modificações estruturais protéicas, as fibras de elastina e de colágeno alteram-se em zonas atraentes para a mineralização, levando a calcinose cutânea (SCOTT et al, 1996). As regiões de predisposição da calcinose cutânea são o dorso e as regiões inguinal e axilar (WILKINSON & HARVEY, 1997).

7.5.1. Alopecia

A alopecia é resultado do bloqueio da fase anagênica do ciclo piloso pelo cortisol e é um dos primeiros sinais cutâneos observados. É em sua maioria bilateral, simétrica e atinge, fundamentalmente, o dorso, os flancos, o períneo e a face ventral do abdome. A cabeça e as extremidades são raramente atingidas. Nas áreas de alopecia, os pelos tem seu surgimento mais claro podendo até estar ausente. Nas situações em que ocorre desenvolvimento folicular, os pelos são finos, lanosos, secos e quebradiços. Avalia-se que existe alguma predisposição de raças quanto ao local da alopecia. Enquanto que nos dachshund as áreas preferencialmente acometidas são as do pavilhão auricular, nos poodles observar-se a alopecia nos flancos e próximo a extremidades dos membros (FAURE, 2006).

7.5.2. Pele Fina e Inelástica

Com sua ação inibidora o cortisol possui ação sobre as mitoses celulares da epiderme e causa atrofia colagênica, a pele dos animais com hiperadrenocorticismos apresenta-se mais fina, em característico no abdome. Tal fato, esta associado com o abdômen penduloso já citado, permitindo a telangectasia. A pele se torna menos elástica sendo descrita por autores como atrofia cutânea (FAURE, 2006).

7.5.3. Piodermite, Seborreia e Demodicose

A pele fina, as alterações na cicatrização e a predisposição a infecções cutâneas são mudanças comumente observadas em animais com HAC (ALENZA, 2011). A cicatrização de feridas transforma-se em um processo lento, causado pelo bloqueio da proliferação dos fibroblastos e da síntese do colágeno (HERRTAGE, 2004).

A piodermite é uma manifestação observada em torno de 55% de cães com HAC e ocorre devido à imunossupressão originada pela hipercortisolemia. Pode haver o surgimento de piodermatites locais ou generalizadas, paniculites, fasciculites e outras alterações dermatológicas relacionadas ao hiperadrenocorticismos. A falha na imunidade ainda pode levar ao surgimento de demodicose (SCOTT et al., 2001; ALENZA, 2011). A seborreia é relatada em média em 33% dos animais e ocorre devido à atrofia das glândulas sebáceas que é um processo causado pelos glicocorticóides (FELDMAN & ETTINGER, 2010; FRANK, 2006).

7.5.4. Comedões

No ápice ventral do abdome de 25 a 34% dos cães que apresentam HAC podem ser observadas estrias e comedões (HNILICA, 2012).

Os comedões localizam-se mais normalmente em volta dos mamilos. As estrias são resultados da diminuição da elasticidade da pele e os comedões se formam em decorrência da degeneração dos folículos pilosos, o que favorece a predisposição de foliculite bacteriana (FRANK, 2006; ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2010).

7.5.5. Calcinose Cutânea

Calcinoses cutâneas podem acometer cães com hiperadrenocorticismos, surgindo na pele como pápulas e placas esbranquiçadas, desiguais, granuladas e firmes, sendo parecidas a ossos (HNILICA, 2012). Seu desenvolvimento se

deve a deposição de cálcio no tecido subcutâneo, na própria derme. Placas grandes tendem a romper e ficam susceptíveis a infecções secundárias, podendo levar ao surgimento de crostas contendo uma descamação semelhante a um pó branco (MOONEY & PETERSON, 2004). Essas lesões geralmente são localizadas, acometendo frequentemente o dorso cervical, axilas, abdome ventral e região inguinal, entretanto podem ser generalizadas. Quando aparentes, estas lesões são sugestivas de hiperadrenocorticismo, incidindo em 30% dos cães acometidos (HOSKINS, 2004).

A patogênese certa é uma incógnita, porém acredita-se que esta mudança esteja associada com o rearranjo da composição molecular das proteínas, como a elastina e o colágeno, e na constituição de uma matriz orgânica que tem atração pelo cálcio e se liga a ele (MOONEY & PETERSON, 2004).

O cálcio plasmático e as concentrações de fosfato são geralmente normais (MOONEY & PETERSON, 2004).

Segundo Melian et al, (2010), acredita-se que a ação catabólica dos glicocorticóides sobre as proteínas, leva à calcinose, envolvendo uma modificação dos íons de cálcio e de fósforo em um aglomerado cristalino que se deposita nas matrizes dérmicas de colágeno e elastina.

Músculos esqueléticos, aorta abdominal, mucosa gástrica, fígado, anéis traqueais, assim como pulmões também podem ser afetados em caso de calcificação grave (FELDMAN & NELSON, 2004; HERRTAGE, 2011, BLOIS, CARON & MITCHELL, 2009). O diagnóstico de calcinose cutânea só pode ser realizado por meio de exames histopatológicos (FELDMAN, 1995; FRANK, 2006).

Mooney & Peterson (2004) relataram como comum este achado histopatológico, porém a evidência clínica é menos comumente observada.

7.5.6. Hiperpigmentação

Em média, 30% dos cães com hiperadrenocorticismo apresentam hiperpigmentação cutânea, que geralmente ocorre em áreas glabras. No estrato

córneo, epiderme basal e derme, nota-se por meio de exames histológicos, a elevação no número de melanócitos (SCOTT et al. 2001; ALENZA, 2001; HERRTAGE, 2001). As regiões de hiperpigmentação normalmente surgem como máculas hipermelânicas (MEDLEAU & HNILICA, 2006).

8. COMPLICAÇÕES DO HIPERADRENOCORTICISMO

A elevação prolongada e excessiva dos glicocorticóides torna o organismo suscetível ao desenvolvimento de afecções concomitantes, além de piorar problemas pré-existentes se estes não forem diagnosticados e tratados previamente.

A hipertensão é uma complicação comum do HAC, no entanto se este for tratado, a pressão arterial tende a regularizar em cerca de 40% dos casos. O resto dos cães acometidos continua hipertenso, causado pela resistência vascular periférica e a uma diminuição na sensibilidade aos vasodilatadores, acarretada pelo desenvolvimento de aterosclerose (MARTÍNEZ et al. 2005; LIEN et al. 2010).

Hipertrofia do ventrículo esquerdo, glomerulopatias, insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar, cegueira por hemorragia intraocular e descolamento de retina, são complicações causadas pela hipertensão secundária do HAC (REUSCH et al. 2010; LIEN et al., 2010).

Problemas oftálmicos que são encontrados em cães com HAC, normalmente são causados pela hipertensão e também pela hiperlipidemia. Sendo assim, o descolamento de retina e a cegueira, resultam da hipertensão ocular e a *lipemia retinalis* queratopatia lipêmica e humor aquoso lipêmico resultam da hiperlipidemia (BLATTER et al, 2011; PLUMMER et al, 2007).

Segundo Plummer et al, (2007), observa-se com menor frequência em cães com hiperadrenocorticismismo a síndrome da degeneração retiniana súbita adquirida, em que fotorreceptores da retina se degeneram, levando à cegueira aguda e irreversível.

A hiperglicemia acontece em média, em 50% dos cães com hiperadrenocorticismismo, e desse valor, 10% acabam desenvolvendo Diabetes

mellitus (DM) (ISHINO et al, 2010). Os glicocorticóides também causam resistência à insulina.

Devido às sintomatologias clínicas similares apresentadas em DM e HAC, o diagnóstico da primeira torna-se difícil (ZWICKER et al, 2003)

Trombose e o tromboembolismo dos sistemas arterial e venoso são complicações geralmente letais em cães com HAC (KOL et al, 2013). O tromboembolismo pulmonar é a complicação do HAC de maior preocupação, e comumente cães que passaram por adrenalectomia para remoção de tumor adrenal são afetados. Comumente fatores que levam a formação de tromboembolismo pulmonar nos cães com HAC incluem a inibição da fibrinólise, a redução no sangue das concentrações de antitrombina III, a elevação do hematócrito e dos fatores de coagulação, hipertensão sistêmica e glomerulonefropatia com perda de proteínas (TESHIMA et al, 2008; NELSON & COUTO, 2010). A sintomatologia geralmente observada no tromboembolismo pulmonar é a agonia respiratória, ortopneia e raramente perda do pulso jugular (NELSON & COUTO, 2010).

Manifestações neurológicas não são comuns em cães com HAC, porém, podem acontecer em cães que apresentam um tumor funcional na hipófise, que se desenvolvam para o hipotálamo e tálamo. Os sinais neurológicos em geral aparecem após seis meses ou mais da identificação do HDP (NELSON & COUTO, 2010). As manifestações quando ocorrem nesses animais são apatia, depressão, desorientação, andar em círculos, convulsões, pressionam a cabeça em objetos, ataxia e ataxia ou sem rumo. Outros sintomas que se apresentam em cães com macro adenomas epifisários são inapetência, ataques epiléticos e estupor (NELSON & COUTO, 2010). Quando o hipotálamo é seriamente comprometido, há perda da funcionalidade do sistema nervoso autônomo, levando a frequência cardíaca anormal, perda da competência de regulação da temperatura, sonolência e ausência de sede (REUSCH, 2002).

Problemas neurológicos podem surgir em cães que utilizam trilostatano ou mitotamo em tratamentos quimioterápicos (MOONEY & PETERSON, 2004).

Glomerulopatia é outra complicação relacionada ao HAC, ocorrendo em mais de 50% dos cães que não foram tratados. Glomeruloesclerose e proteinúria ocorrem devido à elevação da pressão hidrostática e por uma hiperfiltração glomerular sendo resultado da hipertensão sistêmica simultaneamente com as

conseqüências hemodinâmicos dos glicocorticóides. A perda da função glomerular causa a proteinúria e a albuminúria (FELDMAN, 1995; SMETS et al, 2010). A presença de proteinúria é comumente observada em cães que não foram tratados para HAC. Se o cão doente for tratado para HAC, a proteinúria diminui ou se resolve (NELSON & COUTO,2010).

A infecção do trato urinário é uma conseqüência comum em 40 a 50% dos cães com hiperadrenocorticismo. Quanto mais crônico o processo da hiperadrenocorticemia, maior será a ocorrência desse problema. (FORRESTER et al, 2003). Portanto, a imunossupressão do cortisol, a hipostenúria, o falho esvaziamento vesical e aglicosúria, são fatores que levam ao aparecimento das infecções urinárias (FORRESTER et al, 2003; HERRTAGE, 2004; MELIÁN et al, 2010; NELSON & COUTO, 2010).

A Pielonefrite pode ser outra complicação relacionada ao hiperadrenocorticismo em cães, ocorrendo por infecção do trato urinário ascendente até os rins. Urólitos, formados por fosfato ou oxalato de cálcio, podem ser achados em média, de 40 a 50% dos casos de hiperadrenocorticismo. Estes são formados por infecções do trato urinário frequentes e de uma elevação da excreção de cálcio devido à atuação dos glicocorticóides no processo de metabolização do cálcio (FELDMAN, 1995; FELDMAN & ETTINGER, 2010; NELSON & COUTO,2010).

O hiperadrenocorticismo pode levar à pancreatite aguda, pela ocorrência da polifagia, que é secundária aos efeitos da elevação de glicocorticóides circulantes (FELDMAN, 1995).

9. DIAGNÓSTICO

Para a realização do diagnóstico de um cão com a síndrome de *Cushing* é essencial conhecer a sintomatologia clínica presente, a identificação de infecções relacionadas, a utilização de exames diagnósticos corretos e, de maneira complementar, a diferenciação entre hiperadrenocorticismo dependente da hipófise e o dependente de adrenal (RAMSEY & RISTIC, 2007). Ao se desconfiar de hiperadrenocorticismo no cão, deve ser realizada uma avaliação completa, que deve envolver testes bioquímicos, hemograma

completo, urinálise com cultura bacteriana, exames endócrinos e ultrassonografia abdominal (NELSON & COUTO, 2010).

O diagnóstico da síndrome de *Cushing* baseia-se, primeiramente, na sintomatologia clínica, no histórico pregresso, no exame físico e nos resultados dos exames complementares. Após o diagnóstico presuntivo da afecção pela observação da sintomatologia e pelos resultados obtidos nos exames laboratoriais, com o recurso de alguns exames de imagem e pelos exames funcionais endócrinos, o diagnóstico definitivo pode ser diferenciado. Existem doenças que demonstram um quadro clínico muito próximo à síndrome de *Cushing*, algumas delas participando do conjunto de complicações causadas pela citada endocrinopatia. É de extrema importância a realização o diagnóstico diferencial entre hiperadrenocorticismo e hepatopatias, doenças renais, Diabetes *mellitus*, pielonefrite, hipotireoidismo e tumores das células de Sertolie e hipercalcemia (FELDMAN, 1995).

9.1. Anamnese

A anamnese é imprescindível para se conhecer o histórico do cão, especialmente se houve tratamento recente com glicocorticóides exógenos (NICHOLS et al, 1998).

Os sinais se iniciam de forma discreta, lenta e progressiva, ao longo de meses ou mesmo anos. Essas modificações acontecem despercebidas à maioria dos proprietários que em sua maioria encaram as alterações como decorrência da idade (RAMSEY & RISTIC, 2007; HERTAGE, 2011).

A sintomatologia, junto com as manifestações detectadas no exame físico do paciente e as mudanças clínico patológicas, em geral permite ao médico veterinário determinar o diagnóstico presuntivo de hiperadrenocorticismo (NELSON & COUTO, 2010).

9.2. Hemograma

O hemograma normalmente demonstra um leucograma de estresse com quadro de neutrofilia, linfopenia e eosinopenia no HAC (AIELLO, 2001).

Pode ser observada uma elevação na concentração sérica dos eritrócitos e dá-se na taxa de hemoglobina causada pela estimulação da medula óssea pelo aumento de glicocorticóides (GOY-THOLLOT, 2005).

Sobre as plaquetas ocorre também estimulação da medula óssea pelo cortisol, a trombocitose pode ocorrer em animais com HAC (HERRTAGE, 2004).

Nos neutrófilos polimorfonucleares (PMN) ocorre uma neutrofilia causada pela ação de glicocorticóides que é resultado da libertação aguda de PMN pela medula óssea e de uma diminuição da migração de neutrófilos para os tecidos, por supressão da sua adesão e da diapedese.

Os glicocorticóides também são responsáveis pela modulação nos mediadores químicos como as prostaglandinas e os leucotrienos. (JOUBERT, 2002).

Já nos linfócitos, no cão com hiperadrenocorticismos, pode acompanhar a linfopenia. Sendo esta resultante de uma redistribuição do *pool* linfocitário circulante pelos órgãos linfóides não vasculares (linfonodos, vasos linfáticos, a medula e baço).

Geralmente, os linfócitos T são os mais acometidos, sendo sua redistribuição na ordem dos 75% (JOUBERT, 2002).

Sobre os eosinófilos observamos nos animais com hiperadrenocorticismos eosinopénia a qual é causada por seqüestro de eosinófilos na altura da medula óssea e ainda por uma destruição periférica destas células pelos glicocorticóides (FELDMAN & NELSON, 1996; JOUBERT, 2002).

Os glicocorticóides também agem sobre os monócitos inibindo a migração dos monócitos para os locais de inflamação, observando-se geralmente uma monocitose moderada.

Os glicocorticóides atuam na redistribuição monocitária para órgãos linfóides. No ser humano observamos uma redistribuição que se reflete numa monocitopenia, nos cães o mesmo não se verifica (JOUBERT, 2002).

9.3. Bioquímicos

As alterações bioquímicas comumente observadas são a elevação na

fosfatase alcalina (FA) e da alanina aminotransferase (ALT), hipercolesterolemia e hiperglicemia. Elevação na enzima FA e do colesterol são parâmetros confiáveis. Porém alguns cães com HAC demonstram, no bioquímico, FA normal (NELSON & COUTO, 2010).

A explicação para a elevação das enzimas hepáticas é que os glicocorticóides são responsáveis por induzir a síntese de uma isoenzima (FAS cortico-induzida) pelos hepatócitos e células endoteliais dos canalículos biliares. Também a formação de vacúolos e sobrecarga de glicogênio. secundários aos efeitos dos glicocorticóides, que induzem uma colestase responsável por aumentar a FAS (GOY-THOLLOT, 2005).

9.4. Urinalise

Os cães com a síndrome de *Cushing* apresentam densidade urinária menor que 1,015. Isostenúria e hipostenúria são comuns e ajudam na confirmação da polidipsia e poliúria. Infecções do trato urinário como já citado podem acontecer (NELSON & COUTO, 2010).

Podemos identificar casos de proteinúria em cerca de 50% dos pacientes de hiperadrenocorticismos. Este valor sobe para 75%, quando o animal apresenta hipertensão arterial secundária ao mesmo. O cortisol diminui a reabsorção tubular de pequenas moléculas, eleva a filtração membranária às moléculas de maior tamanho. A proteinúria é moderada e raramente grave sendo que a albumina é a proteína mais comumente perdida. Esta proteinúria pode ainda estar sendo causada por possível infecção do trato urinário secundário ao hiperadrenocorticismos (GOOY-THOLLOT, 2005).

Já a glicosúria observada em 10% dos cães com hiperadrenocorticismos, é causada ao aparecimento secundário de diabetes *mellitus* (HERTAGE, 2004).

9.5. Ultrassonografia

A ultrassonografia é de extrema importância para identificação de alterações no abdome, podendo avaliar a morfologia das adrenais e determinar o surgimento

de metástases (NELSON & COUTO, 2010). Acima de qualquer outro procedimento, o valor do ultrassom se relaciona intimamente com a habilidade do operador. Devem ser realizadas análises nas direções transversal, longitudinal e oblíqua da parte ventral do abdome, para que seja realizada uma completa avaliação das adrenais.

Aproximadamente 75 a 85% das adrenais normais do cão e 50 a 60% das adrenais normais do gato podem ser visualizadas. A adrenal esquerda é mais facilmente visualizada que a adrenal direita, devido à sobreposição do intestino subjacente e a varias outras causas (FELDMAN et al. 1997).

Segundo Fossum et al, (2005), a glândula adrenal normal tem dois a três centímetros de comprimento, um centímetro de largura e cinco milímetros de espessura, em cães adultos. Deve-se realizar ultrassonografias nas adrenais, frequentemente, em cães com hiperadrenocorticismo, pois uma glândula adrenal normal não elimina a possibilidade de um tumor adrenocortical funcional lateral.

9.6. Tomografia

Esta técnica possui a finalidade de avaliar os tecidos em cortes anatômicos, a hipófise e adrenais podem ser analisadas com uma maior exatidão quanto a sua forma, tamanho e sua relação com as regiões adjacentes (LEAL, 2008; SGARBI, 2006). Em 50% das ocorrências a tomografia demonstra tumores hipofisários de grande dimensão, os quais apresentam massas de circunferência definida e ligeiramente densas (ETTINGER & FELDMAN, 2005; LEAL, 2008). A visualização de uma massa na adrenal e a atrofia contralateral é indicativa de HAC de origem adrenal. Entretanto adrenais com hipertrofia ou de tamanho normal em adição da hipófise aumentada sugere um macroadenoma hipofisário.

Assim como a ultrassonografia, a tomografia não permite a caracterização de tumor maligno de benigno (LEAL, 2008).

9.7. Ressonância Magnética

Esta técnica permite uma imagem em cortes com maior qualidade que a tomografia. A ressonância magnética proporciona maior vantagem na determinação de microadenomas (ETTINGER & FELDMAN, 2005; LEAL, 2008). Apresentando detalhadamente as adrenais com analogia ao tamanho, formato, estrutura e eventual envolvimento vascular (LEAL, 2008)

9.8. Histopatologia

A biópsia cutânea em cães com HAC pode revelar várias mudanças diagnósticas relacionadas com endocrinopatia hiperqueratose ortoqueratótica, atrofia folicular, predominância de folículos pilosos telogênicos e atrofia das glândulas sebáceas. Achados histopatológicos altamente sugestivos de HAC abrangem a mineralização distrófica fibrilas colágenas, zona da membrana basal da epiderme e folículos pilosos, derme adelgada e ausência de músculos eretores de pêlo. Achados histopatológicos também podem indicar piodermite secundária e granuloma de corpo estranho associados com mineralização distrófica (MULLER et al. 1985).

9.9. Testes Endócrinos

9.9.1. Teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD)

A prova de SBDD tem por finalidade fechar o diagnóstico e é avaliada por muitos veterinários como o melhor teste endócrino utilizado para distinguir cães normais dos que apresentam hiperadrenocorticismismo. O teste possui 90% aproximadamente de sensibilidade e especificidade (FELDMAN, 2009).

Com este teste é possível determinar animais que apresentam HDP, porém, cães com hiperadrenocorticismismo iatrogênico não. Também não sendo usada na avaliação, a resposta do animal tratado com mitotano ou trilostano (NELSON & COUTO,2010).

Antes de realizar o teste de supressão com baixa dose de dexametasona, verificar se o cão não possui nenhuma afecção concomitante e que não esteja sendo administrado nenhum fármaco anticonvulsivante. É indispensável, além disso, para que não ocorra nenhuma interferência, que se realize o teste sem nenhum fator estressante para que não haja nenhuma alteração na resposta do teste (NELSON & COUTO,2010).

Inicia-se o teste com a administração de 0,01mg/kg de dexametasona por via endovenosa e mensuração dos valores séricos de cortisol antes e depois de quatro e oito horas da aplicação (KOOISTRA & GALAC, 2010). Em cães normais, doses baixas de dexametasona administradas por via intravenosa podem inibir a secreção de ACTH pela hipófise e, portanto, há uma diminuição prolongada na concentração de cortisol circulante (NELSON & COUTO, 2010; PETERSON, 2007; MOONEY, 2008; HERRTAGE, 2011). Cães que possuem HDP, a pituitária resiste à ação do *feedback* negativo da dexametasona, assim como a eliminação metabólica da dexametasona pode estar aumentada. Quando se administra em um cão com HDP uma baixa dose de dexametasona, há supressão variável da concentração plasmática de cortisol, porém, não observamos a mesma resposta depois de oito horas da administração da dexametasona (NELSON & COUTO, 2010). Portanto, valores de cortisol acima do limite basal, ou seja, maiores que 1,4 µg/dL, após oito horas, sugerem que não houve supressão com baixa dose de dexametasona e que o paciente possui HAC (RAMSEY & RISTIC, 2007).

O valor do cortisol plasmático obtido após quatro horas da administração de dexametasona pode ter importância na identificação de HDP (FELDMAN,2009; ALENZA,2011). Na diferenciação entre HDP e HDA, deve-se levar em conta, os resultados do ultrassom abdominal, da prova de SBDD, ou da concentração plasmática de ACTH endógeno.

A razão para o uso da dexametasona na prova se explica por ela não interferir com os radioimunoensaios usados para mensuração do cortisol (NELSON & COUTO,2012).

9.9.2. Teste de estimulação pelo hormônio adrenocorticotrópico

Este exame apresenta uma sensibilidade e uma especificidade moderada em torno 85% (RETO, 2005; BEHREND & KENNIS, 2010)

Sua realização é laboriosa e seu custo elevado, não é tão utilizado na rotina clínica. Este teste tem a finalidade de estabelecer o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo e hipoadrenocorticismismo, identificar casos de hiperadrenocorticismismo iatrogênico e atípico e também serve para monitorar o tratamento com mitotano e trislotano. Porém esse teste não torna possível a diferenciação de HDP e HDA (HERRTAGE, 2011; ALENZA, 2011; NELSON & COUTO, 2010).

O teste incide, inicialmente, na determinação basal da concentração de cortisol que deve ser repetida uma hora após a administração de um análogo sintético de ACTH, por via endovenosa. Essa administração de ACTH sintético leva à estimulação da secreção de cortisol endógeno pelas adrenais (ALENZA, 2011; GILOR & GRAVES, 2011). Um cão que possui HAC, normalmente apresenta uma resposta exagerada ao teste, com valores superiores a 22 µg/dL de cortisol, já cães saudáveis apresentam valores entre seis e 22 µg/dL. (RAMNSEY & RISTIC, 2007; PETERSON, 2007; ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2011).

No caso de HAC iatrogênico, a mensuração de cortisol basal é baixa e a resposta à administração de ACTH é quase inexistente (PETERSON, 2007; GILOR & GRAVES, 2011).

10. TRATAMENTO

10.1. Mitotano

O mitotano (*Lysodren®*) é a terapêutica mais utilizada para o hiperadrenocorticismismo hipófise dependente. Além disso, pode ser utilizado no tratamento de tumores adrenocorticais funcionais, entretanto, estes tumores são considerados mais resistentes aos efeitos adrenocorticolíticos do mitotano do que os tumores do córtex da adrenal. O controle, verificado pelo teste de

estimulação com ACTH, é menos favorável em cães com tumores adrenocorticais funcionais (BUNCH et al, 1998).

Este fármaco leva à necrose seletiva da zona fasciculada e da zona reticular do córtex adrenal. O procedimento de administração abrange uma fase de indução inicial que utiliza uma dosagem diária, com a finalidade o controle da doença, acompanhada por uma fase de manutenção, que se administra uma dose uma ou duas vezes por semana, com a intenção de evitar recidiva dos sinais da doença (BIRCHARD & SHERDING, 1998).

10.1.1. Fase de indução

A dose inicial é de 30 a 50 mg/kg/dia durante sete a dez dias. A dose diária deve ser repartida pela metade e administrada, a cada doze horas, com alimento. Para precaver efeitos colaterais secundários a um hipoadrenocorticismo, tais como letargia, êmese, anorexia, fraqueza e diarreia, deve-se administrar durante a fase de indução, um glicocorticóide, como por exemplo, a prednisona ou a prednisolona, na dose de 0,2 mg/kg/dia. Os efeitos do tratamento são bem mais seguros quando monitorados, utilizando-se o teste de estimulação com o ACTH (BIRCHARD & SHERDING, 1998).

Segundo Birchard & Sherding (1998), se concentrações basais e pós-ACTH de cortisol ficarem inferiores da variação normal (menor a 1µg/dl ou 30nmol/l), recomenda-se interromper temporariamente o mitotano e administrar glicocorticóide, conforme o necessário, até que as concentrações circulantes de cortisol regularizem-se. Todavia, se as concentrações basais ou pós-ACTH de cortisol se encontrar elevadas à variação de repouso normal, é aconselhado continuar diariamente com o tratamento com mitotano e repetir os testes de estimulação com ACTH em intervalos de cinco a dez dias, até que as concentrações séricas de cortisol diminuam, dentro da variação de repouso normal.

A fase de indução do tratamento geralmente termina quando se observa diminuição no apetite ou quando o consumo hídrico diário diminui para 60 ml/kg ou menos. Para se determinar a eficiência do controle com mitotano é necessário determinar os resultados dos testes de estimulação com ACTH.

Lembrando que antes do início da terapia é vital definir o consumo hídrico do cão, durante vários dias, no ambiente doméstico. Cães normais consomem menos de 100 ml/kg de água durante um dia, enquanto cães com polidipsia causada pelo hiperadrenocorticismo, geralmente, bebem uma quantidade superior de água durante o dia (BUNCH et al, 1998).

10.1.2. Fase de manutenção

Quando os valores do teste de estimulação com o ACTH indicarem concentrações de cortisol normais, deve-se continuar o tratamento com o mitotano na dose semanal de manutenção. A dose semanal de manutenção deve ser administrada em duas vezes, e que é, para cães, de 25mg/kg. Durante a fase de manutenção com o mitotano, a suplementação com glicocorticoide, em geral, não é necessária. Sendo necessária uma terapia de manutenção por toda a vida do animal (BIRCHARD & SHERDING, 1998).

De acordo com Bichard (1998), geralmente, 5% dos cães tratados com a terapia de manutenção pelo mitotano progridem para hipoadrenocorticismo iatrogênico, caracterizado por níveis baixos basais e pós-ACTH de cortisol. Esses cães demonstram alterações eletrolíticas associadas de hipernatremia e hipercalemia e comumente necessitam de suplementação por toda a vida com mineralocorticóides. Segundo este mesmo autor, em média, 60% dos cães tratados, com dose de ataque inicial e doses de manutenção, dentro de doze meses do tratamento com mitotano, apresentam recidivas do quadro pela ocorrência das manifestações clínicas elevadas de cortisol basais e pós-ACTH. Esses casos necessitam a re-indução com doses diárias de mitotano por sete a dez dias, acompanhadas por uma dose mais elevada ou mais frequente que o antecedente para a manutenção.

10.2. Trilostano

De acordo com Ramsey (2006), o trilostano tem sua função como sendo um inibidor reversível da síntese esteróide, inibindo a síntese dos glicocorticóides

(também participando em menor ação da inibição dos mineralocorticóides e dos hormônios sexuais).

Atualmente, o uso do trilostano no tratamento do HDP é considerado “*Gold Standard*” nos Estados Unidos e na Europa (PÖPPL, 2008). O trilostano vem substituído o mitotano em países onde o trilostano já está disponível, pois este possui relativa facilidade de uso e baixa incidência de efeitos colaterais (REINE, 2007).

O trilostano é utilizado como a modalidade primária de tratamento para cães com, hiperadrenocorticismo dependente de pituitária, como uma alternativa em cães em que o mitotano não foi eficaz ou não pode ser utilizado devido a reações de sensibilidade ao medicamento e como uma maneira de reverter os transtornos do hiperadrenocorticismo antes da adrenalectomia (NELSON & COUTO, 2010).

Reusch (2006) define a utilização do trilostano; em um tratamento de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente superior a dois anos. Em estudos realizados pelo mesmo, foi observado em 82% dos cães com HDP uma resposta muito melhor ao trilostano. As doses a serem administradas são: 30 mg para cães com peso vivo (p.v.) inferior a cinco quilogramas, 60 mg para cães entre cinco a 30 kg de p.v. e 120mg para cães com mais de 30 kg de p.v. (RAMSEY, 2006).

O teste de estimulação com ACTH deve ser realizado após 10 a 14 dias após o início da terapia de quatro a seis horas após a administração do trilostano (NELSON, 2006).

Se a concentração de cortisol pós-ACTH for inferior a 0,7 µg/dL a administração do trilostano pode ser interrompida e depois reiniciada com uma dosagem menor. Caso a concentração seja superior a 4,2 µg/dL a dose do trilostano deve ser aumentada.

Poucos cães apresentam hipoadrenocorticismo, secundário ao tratamento com trilostano, entretanto, observa-se com frequência uma hipercalemia assintomática ligeira. Recomenda-se o uso do medicamento em gestantes, e tomar precauções em cães com doença renal ou cardíaca pré-existente (RAMSEY, 2006).

Segundo Nelson (2006), estudos demonstram a eficiência do trilostano no controle da sintomatologia do hiperadrenocorticismo nos cães por períodos prolongados acima de um ano e pode ser uma alternativa viável para o tratamento de hiperadrenocorticismo hipófise dependente nos cães, especialmente naqueles

em que o mitotano é ineficaz ou ocorre sensibilidade a componentes farmacológicos do mesmo.

No hiperadrenocorticismo adrenal-dependente, Eastwood et al, (2003) verificaram a existência de uma remissão dos sintomas (Pu/Pd e letargia) bem como dos parâmetros bioquímicos (FAS, ALT e hipocalémia) por um período superior a 80 semanas de tratamento com trilostano. Quanto ao hiperadrenocorticismo de origem hipofisária, 70% dos animais tratados com trilostano apresentam uma remissão da Pu/Pd. Nos casos de alopecia, os pêlos voltam a crescer geralmente após 3 meses de tratamento (Neiger et al, 2002).

10.3. Cetoconazol

O cetoconazol é uma droga antifúngica de amplo espectro com baixa ocorrência de toxicidade que leva a inibição reversível da esteroidogênese adrenal. A administração de baixa dose leva a uma diminuição expressiva da concentração de andrógenos e, em elevadas doses, a secreção de cortisol é suprimida.

A administração inicial do cetoconazol deve ser na dose de 5 mg/kg duas vezes ao dia, durante sete dias. Caso não verifique mudanças no apetite ou icterícia, a dose deve ser elevada para 10/mg/kg, também duas vezes ao dia, durante sete dias (FELDMAN, 2000).

Feldman (2000) recomenda, também, que, após 14 dias de terapia deve ser feito o teste de estimulação com ACTH e, se o resultado não estiver aceitável pode-se aumentar a dose para 15mg/kg a cada 12 horas.

Resultados laboratoriais evidenciam que 80% dos cães tratados com cetoconazol demonstram uma rápida diminuição na concentração de cortisol. Os efeitos colaterais apesar de geralmente não ocorrerem, abrangem êmese, anorexia, diarreia e elevação no transitório das enzimas hepáticas (PETERSON, 2000).

As desvantagens deste fármaco é a falha na resposta em determinados cães e necessidade de ser administrada duas vezes ao dia por toda a vida do animal (BEHREND E KEMPPAINEN, 1998).

Podendo ainda apresentar efeitos adversos que levam primariamente de hipocortisolismo. Se ocorrer anorexia, depressão, êmese ou diarréia a dose devera ser reduzida ou o tratamento suspenso (NELSON & COUTO, 2010).

10.4. L-deprenil (Anipril®)

Este medicamento é recomendado somente para os cães com hiperadrenocorticismohipofisário, pois age inibindo o excesso de ACTH (BUNCH et al, 1998).

O L-deprenil atua inibindo a enzima monoarnina oxidase tipo B e, consequentemente promove a normalização da dopamina. A secreção do ACTH é controlada, em parte pela secreção do CRH hipotalâmico, por meio de mecanismo de *feedback* negativo pela dopamina, e que a HHD pode ser causada pela falta de supressão negativa do ACTH, deixando a síntese/secreção excessiva do hormônio. L-Deprenil, ao realçar as concentrações de dopamina, pode sub-regular o ACTH, controlando o hiperadreno. O tratamento piloto inicial submeteu sete cães com HHD, a dose com 2mg/kg PO uma vez ao dia. Cinco dos sete animais demonstraram resolução parcial de HHD dentro de um período de dois meses (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

10.5. Ciproheptadina

A elevação das taxas da serotonina no SNC pode estar relacionada à elevação da secreção de ACTH pela pituitária, assim sendo, ao aumento na função secretora da adrenal (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

Ciproheptadina (Periactin), um fármaco com ação anti-serotonínicos, anti-histamínicos e anticolinérgicos, tem sido utilizada com êxito limitado no tratamento de estresse em humanos e cães com HHD (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

Apesar de estudos bem documentados de alguns casos de remissão, a ciproheptadina provoca sedação, aumento do apetite e ganho de peso.

Entretanto este fármaco não se mostrou eficaz no tratamento de cães com tumores da pituitária secretores de ACTH (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

10.6. Melatonina

A melatonina é um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal. Esta controla o ciclo de crescimento do pelo e altera as concentrações de hormônios sexuais (BEHREND et al, 2010).

Segundo Arendt (2005) em condições normais, a produção e secreção de melatonina são maiores no inverno (noites longas) que no verão (noites curtas) e essa alternância na duração da secreção serve como sinal temporal para a organização de funções dependentes da duração do dia (reprodução, comportamento e crescimento de pelagem em alguns animais).

Assim, a melatonina é a mais importante substância sincronizadora endógena, controlando padrões secretórios de diversas substâncias como o cortisol (PAND-PERUMALI et al, 2007)

Um estudo realizado por Oliver (2007) demonstrou que ambas as enzimas 21 β -hidroxilase e aromatase são inibidas pela melatonina. A inibição da enzima 21 β -hidroxilase iria reduzir os níveis de cortisol e a inibição da enzima aromatase iria baixar os níveis de estradiol, sendo útil nos casos de doença adrenal leve em cães, e em particular nos casos em que os esteroides sexuais estão aumentados. Ela deve ser utilizada especialmente se a alopecia está presente, é uma medicação barata e tem poucos efeitos colaterais. A dosagem utilizada varia de três a seis mg a cada 12 horas para cada cão. Se o animal pesar menos de 15 kg, a dose recomendada é a de três mg, se o peso for superior a 15 kg a dose recomendada é a de seis mg (FRANK et al, 2004).

10.7. Radioterapia

A radioterapia pode ser de grande importância na maioria dos casos de HAC causado por macroadrenoma ou microadrenoma na hipófise. Geralmente administra-se a dose total, em períodos de quatro as seis semanas, divididas em frações. As complicações parecem ser mínimas, entretanto, cães com macroadrenomas hipofário e sinais neurológicos graves apresentam um prognóstico desfavorável.

As desvantagens da radioterapia abrangem o elevado custo e a disponibilidade limitada dos fármacos (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

Segundo esses mesmos autores, a radioterapia promove diminuição bem-sucedida do tumor e reduz ou elimina os sinais nervosos. Entretanto, a origem secretora dos tumores hipofisários é variável, podendo ser necessário o uso de outras terapias alternativas, como o mitotano, uma terapia clínica adjacente com a radioterapia hipofisária.

As respostas aos quimioterápicos são incertas podendo acontecer ausência de evolução clínica ou morte durante o tratamento; alguma melhora e sobrevivência por alguns meses; resolução completa dos sinais e sobrevivência por anos

10.8. Adrenalectomia

A adrenalectomia é uma técnica cirúrgica especialmente preconizada nos casos de tumor unilateral da adrenal. Ainda que provável, a adrenalectomia bilateral é discutível uma vez que leva, sistematicamente, ao hipoadrenocorticismo iatrogênico. Nesses casos, a sobrevivência do cão está dependente da administração hormonal ao longo de toda a vida (BRIEND-MARCHAL, 2001). O procedimento incide na dissecação periférica da glândula, na individualização dos vasos sanguíneos próximos (veia frênico-abdominal, artéria renal) e na remoção cirúrgica de toda a adrenal, preferencialmente de uma só vez, a fim de impedir que pequenos fragmentos de tecido tumoral continuem na cavidade abdominal (FOSSUM, 2007).

Um bom estado geral e o tratamento de afecções concomitantes do hiperadrenocorticismo são, portanto, pontos-chave para o sucesso da adrenalectomia.

Quando ocorrerem complicações secundárias ao hiperadrenocorticismo, as mesmas devem ser amenizadas para que o cão se encontre estável no momento do procedimento cirúrgico (BRIEND-MARCHAL, 2001).

10.9. Hipofisectomia

A hipofisectomia é proposta nos cães, mas é uma técnica rara na medicina veterinária, pelas suas altas taxas de complicações secundárias e pelas terapias medicamentosas apresentarem eficácia terapêutica. Porém, alguns pesquisadores citam a evolução constante dos diagnósticos por imagens, associados às novas técnicas de microcirurgias, indicando como promissora essa possibilidade terapêutica no futuro (MEIJ, 2000).

11. PROGNÓSTICO

Nos casos de hiperadrenocorticismismo adrenal dependente, os animais demonstram um prognóstico primeiramente reservado, mas que pode evoluir para um prognóstico favorável se o tumor for benigno e se o animal sobreviver ao primeiro mês, se o proprietário optar por adrenalectomia (período crítico).

Já os cães com hiperadrenocorticismismo hipófise dependente, têm um prognóstico favorável, podendo apresentar sobrevivência média de até 30 meses, se não ocorrerem complicações secundárias. Em casos de macroadenomashipofisários, o prognóstico é reservado, evoluindo para grandes tumores que comprimam os tecidos adjacentes (SHAW & IHLE, 1997).

Muitos dos cães morrem devido às complicações do hiperadreno corticismismo ou são submetidos à eutanásia, principalmente, nos casos de animais geriátricos (NELSON & COUTO, 2001).

Quanto ao prognostico terapêutico em estudo realizado por Reine (2007), foi observado que a resposta da terapia ao mitotano e trilostano são iguais do ponto de vista clínico, com resolução da PU e PD em 70 a 86%, dos cães nas primeiras semanas de tratamento, respectivamente

Outra diferença importante em cães tratados com mitotano e trilostano são os resultados ultra-sonográficos. Geralmente se acredita que pacientes com HPD bem controlado, sob tratamento com mitotano, apresentem diminuição no tamanho das adrenais, entretanto, cães tratados com trilostano tendem a apresentar aumento dessas glândulas (REINE, 2007).

Ramsey (2009), em seis estudos realizados sobre dose e frequência da administração do trilostano, foi encontrado 67 a 100% de eficácia na resolução dos vários sinais de HAC por 3-6 meses. Em contrapartida, no mesmo estudo verificou-se que o mitotano foi eficaz em cerca de 80% dos casos de HPD, possibilitando concluir que o trilostano é tão eficaz quanto o mitotano em controlar os sinais clínicos da maioria dos casos de HAC. Ainda para este autor, aos seis meses de tratamento com trilostano, em 84% dos cães com HPD que participaram de um estudo, foi observado aumento no tamanho da adrenal direita variando de 7-10 mm em comprimento e espessura. Com relação a sobrevida, em dois estudos constatou-se que não houve diferença significativa no tempo de sobrevida de cães tratados com trilostano e mitotano. Num primeiro estudo, de 148 cães com HPD, 123 (83,1%) foram tratados com trilostano e apresentaram tempo médio de sobrevida de 662 dias (variando de 8 a 1971), e 25 (16,9%) receberam mitotano e tiveram média de sobrevida de 708 dias (variando de 33 a 1339) (RAMSEY, 2009). No segundo estudo, o tempo médio de sobrevida de 40 cães recebendo trilostano duas vezes ao dia durante 900 dias, foi significativamente maior ($P=0,05$) do que 46 cães tratados com mitotano durante 720 dias. Dessa maneira, constatou-se que ambos os protocolos apresentaram níveis similares de eficácia em longo prazo (75%), embora a curto prazo o mitotano foi mais eficaz (RAMSEY, 2009). Em seis estudos clínicos, apenas 39 (16%) de 244 cães tratados com trilostano desenvolveram efeitos adversos contra 25% a 42% de cães sob tratamento com mitotano (RAMSEY, 2009). Para Pöppel (2008) cães com HAC tratados com trilostano, parecem possuir maior expectativa de vida do que os que utilizaram o mitotano.

Portanto o prognóstico do hiperadrenocorticismismo está sujeito à abordagem terapêutica, à idade do animal, ao estado geral e ao monitoramento constante do animal (REINE,2007).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Hiperadrenocorticismo é uma doença relativamente comum na clínica de pequenos animais baseado nesta revisão podemos verificar o quão complexa esta síndrome pode ser apresentada, a confirmação do diagnóstico é bem difícil já que a mesma se baseia em diferentes etiologias.

A sintomatologia do hiperadrenocorticismo é extrema importância para a determinação do diagnóstico lembrando que os mesmos podem levar ao erro já que se apresentam com a mesma característica de outras afecções, então, para tanto é necessário uma boa anamnese e a realização dos exames complementares.

Em relação ao tratamento o Trilostano é a escolha inicial, sendo considerado por muitos autores mais seguro visto que animais tratados com trilostano não desenvolvem tantos efeitos colaterais em comparação aos tratados com mitotano, ainda sugerem que pacientes tratados com trilostano apresentam rara possibilidade de desenvolverem hipoadrenocorticismo iatrogênico em relação aos tratados com mitotano. Cães tratados com trilostano X mitotano apresentam seu tempo de vida muito próximo.

Vale destacar que o trilostano não leva a cura definitiva do HAC em cães sendo necessário então um tratamento durante toda a vida do animal a cura completa unicamente é esperada por meio de uma excisão cirúrgica completa do tumor, lembrando que o médico veterinário deve analisar os riscos deste procedimento.

Outra possibilidade terapêutica que vem se tornando significativa para o tratamento do HAC é a melatonina ao se considerar a literatura em que a maioria dos tumores são hipofisários e em sua maioria microadenomas.

Por fim para o sucesso do tratamento do hiperadrenocorticismo independentemente da escolha do fármaco, deve existir um bom acompanhamento dos pacientes.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIELLO, S.E. Manual Merck de veterinária. 8ª Ed. São Paulo: Roca, 2001.

ALENZA, D. P. Hiperadrenocorticism: Are we over-diagnosing it? In: SOUTHERN EUROPEAN CONFERENCE & CONGRESO NACIONAL AVEPA. Barcelona, Spain. 2011.

ANDRÉ, N. L'hypercortisolisme chez le chien. Revue bibliographique et étude rétrospective de 408 cas cliniques. Thèse de Doctorat Vétérinaire. École Nationale Vétérinaire de Nantes, 2001.

ARENDR J, SKENE DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev. 2005, 9, pp. 25-39.

BEHREND, E. N.; KENNIS, R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. v. 40, p. 285- 296. 2010.

BEHREND,E.N.; KEMPPAINEN, R.J. Medical therapy of canine cushing's syndrome. Endocrinology, v. 20, n. 6, p. 679-696, 1998.

BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. Manual saunders: clínica de pequenos animais. 3 ed., São Paulo: Roca, P.2072. 2008.

BIRCHARD, Stephen J.; SHERDING, Robert G..Clínica de pequenos animais. São Paulo, ROCA, 1998.

BLATTER, M. F.; DEL PRADO, A.; GALLELLI, M. F.; D'ANNA, E.; IVANIC, J.; ESARTE, M. Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. Research in Veterinary Science. v. 92, p. 387-392. 2011.

BEHREND, E.N.; KENNIS, R. Atypical Cushing 's Syndrome in Dogs: Arguments for and Against. Vet. Clin. North Am.: Small Anim.Pract., v. 40, p. 285-293,2010.

BLOIS, S. L.; CARON, I.; MITCHELLI, C. Diagnosis and outcome of a dog with iatrogenic hyperadrenocorticism and secondary pulmonary mineralization. The Canadian Veterinary Journal. v. 50, p. 397-400.2009.

BRIEND-MARCHAL A.C. Gestion Medicale perioperatoire et anesthesie du chien lors de surrenalectomie dans le cas d'une tumeur corticosurrenalienne: Etude bibliographique, These pour le grade de Docteur Vétérinaire, École Nationale de Toulouse, 2001.

BUNCH, Susan E.; GRAUER, Gregory F.; HAWKINS, Eleanor C.; JOHNSON, Cheri A.; LAPPIN, Michael R.; TAYLOR, Susan Meric; WARE, Wendy A.;WILLARD, Michael D. Medicina interna de pequenos animais. 2ª ed. Rio de Janeiro, GUANABARA KOOGAN, 1998.

CHASTAIN, C.B. O sistema endócrino e metabólico. In: HOSKINS, J.D. *Pediatria veterinária*. Inter-livros, Rio de Janeiro, RJ, pg. 393, 1997.

CUNNINGHAM, J. G. *Textbook of Veterinary Physiology* (3ª ed., pp. 333-348, 357-368). Philadelphia: W.B.Saunders, 2004.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. *Tratado de anatomia veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, Pg. 165, 168, 2010

EASTWOOD J.M., ELWOOD C.M., HURLEY K.J. Trilostane treatment of a dog with funcional adrenocortical neoplasia, *J.Small. Anim. Pract.* 44(3): 126-131. 2003.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Hyperadrenocorticism. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Sixth Edition. p. 1592-1610 Elsever Saunders. 2005.

ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria- Doenças do Cão e do Gato*. 5 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C.. *Tratado de medicina interna veterinária*. 4ª ed. São Paulo, MANOLE, 1997.

FAIÇAL, S.; UEHARA, M., H. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. *Revista Associação Médica Brasileira*; 44(1): 69-74; 1998.

FAURE A. *Les Corticoïdes en Dermatologie Canine: Mecanismes et aspects cliniques des effets secondaires cutanes*, Thèse pour le grade de Docteur Vétérinaire, École Nationale Vétérinaire de Lyon, 2006.

FELDMAN, E. C. Diagnosis of hyperadrenocorticism (cushing's syndrome) in dogs...which tests are best? In: INTERNATIONAL SCIVAC CONGRESS. Rimini, Italy. 2009.

FELDMAN, E. C. Hyperadrenocorticism. *Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders. 4. ed. p. 1538-1577.1995.

FELDMAN, E. C.; ETTINGER, S. J. Hyperadrenocorticism. *Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders. 7. ed. p. 1460-1487. 2010.

FELDMAN, E.C. Hiperadrenocorticismo . In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Tratado de medicina interna veterinaria*. 4. ed. São Paulo: Manole, p. 2123-7, 1997.

FELDMAN, E.C. Hyperadrenocorticism (cushing's syndrome). In: _____. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2 ed. Philadelphia: W. B.Saunders, 1996. P. 187-265, 1996.

FELDMAN, E.C. Hyperadrenocorticism In: _____. Veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 5 ed. Philadelphia: W. B.Saunders, P. 1460-1487, 2000.

FELDMAN, E.C., Nelson R.W. Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome) pp. 187-255 In : EC Feldman, RW Nelson Canine and Feline Endocrinology and Reproduction (2nd edition), Philadelphia WB Saunders, 1996.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Canine Hyperadrenocorticism Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: W.B. Saunders 3. ed. p 252-357. 2004.

FINDLING, J.W.; TYRRELL, J.B. Anterior pituitary gland. In: GREENSPAN, F.S. Basic and clinical endocrinology. 3. ed. Los Altos: Lange Medical Publications, p.79, 1991.

FORRESTER, S.; MARTINEZ, N.; PANCIERA, D.; MOON, M.; PICKET, C.; WARD, D. Absence of urinary tract infection in dogs with experimentally induced hyperadrenocorticism. Research in Veterinary Science, v. 74, p. 179-182. 2003.

FOSSUM, T.W. Small Animal Surgery (3rd Edition) Missouri (USA): C.V. Mosby, 2007.

FOSSUM, Theresa Welch; HEDLUND, Cheryl S.; HULSE, Donald A.; JOHNSON, Ann L.; SEIM, Howard B.; WILLARD, Michael D.; CARROL, Gwendolyn L.. Cirurgia de pequenos animais. 2ª ed. Rio de Janeiro, ROCA, 2005.

FRANK, L.A; HNILICA, K.A.; OLIVER, J.W. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. Vet. Dermatol., v.15, p. 278-284, 2004.

FRANK, L. A. Comparative dermatology - canine endocrine dermatoses. Clinics in Dermatology. v. 24, p. 317-325.2006.

GILOR, C.; GRAVES, T. K. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. Topics in Companion Animal Medicine. v. 26, p.98-108.2011.

GOY-THOLLOT I. Consequences hemodynamiques et électrolytiques de l'agression, de l'hypercorticisme hypophysaire et du vieillissement chez le chien – rôle de la sécrétion cortico-surrénalienne, Thèse de Doctorat, École Nationale Vétérinaire de Lyon, 2005.

GUYTON, Arthur C; HALL, John E. Tratado de fisiologia médica. 10ª ed. Rio de Janeiro, GUANABARA KOOGAN, 2002.

HERRTAGE, M. E. Canine Hyperadrenocorticism. Manual of Canine and Feline Endocrinology. BSAVA. 3. ed. p. 150-171. 2004.

HERRTAGE, M. E. Diagnosing canine hyperadrenocorticism. In: 36th WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS. Jeju, Korea.2011.

HNILICA, K. A. Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico. SAUNDERS ELSEVIER. 3. ed. 2012.

HOSKINS J. H. Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat. Missouri: Elsevier by Saunders. 2. ed.2004.

ISHINO, H, Hra, Y, Teshima, et al. Hypophysectomy for a dog with coexisting Cushing's disease and diabetes mellitus. J Vet Med Sci; 72: 343, 2010.

JOUBERT, E. Modifications biologiques induites par l'hypercorticisme chez le chien : Synthèse Bibliographique . These pour le grade de Docteur Vétérinaire. École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2002.

KOL, A.; NELSON, R. W.; GOSSELIN, R. C.; BORJESSON, D. L. Characterization of thrombelastography over time in dogs with hyperadrenocorticism. The Veterinary Journal. v. 197, p. 675–681. 2013.

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.

LAMOUR, C.J.L, Étude échographique de la taille des surrenales chez 149 chiens sans hypercorticisme et 19 chiens souffrant d'hypercorticisme hypophyso-dependant. These pour le grade de Docteur Vétérinaire. École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2007.

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

LIEN, Y.; HSIANG, T.; HUANG, H. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. Acta Veterinaria Scandinava. v. 52 p. 61, 2010.

LOVAS et al, Replacement therapy for Addison's disease: recent developments, Expert Opin Invest Drug, 2008.

MARTÍNEZ, N. I.; PANCIERA, D. L.; ABBOTT, J. A.; WARD, D. L. Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism. Research in Veterinary Science , v. 78 p. 25-31, 2005.

MCPHEE, J.B., BAINS, M., WINSOR, G., LEWENZA, S., KEASNICKA, A., BRAZAS, M. D., et al. Contribution of the PhoP-PhoQ and PmrA-PmrB two-component regulatory systems to Mg²⁺ - induced gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. J. Bacteriol. 188, 3995-4006. 2006

MEIJ, B., Voorhout G., Rijnberk A Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats, *Molecular and Cellular Endocrinology* 197, 89-96. 2000.

MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D.; PETERSON, M. E. Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders. 7. ed. v. 2, 2010.

MENDLEAU, L.; HNILICA, K. A. *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide*. Missouri: Elsevier by Saunders. 2. ed. p. 232-237, 2006.

MOONEY, C. How to interpret tests for canine hyperadrenocorticism. In: *PROCEEDINGS OF THE 33rd WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS*. Dublin, Ireland. 2008.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. Feline hyperthyroidism. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3 ed. Inglaterra: BSAVA, p. 95-111, 2004.

MOONEY, C.T. Clinical endocrinology for the practising veterinary surgeon. *Irish Veterinary Journal*, Ireland, v. 53, n. 10, p. 524-528, 2000.

MULLER, G.H.; KIRK, R.W.; SCOTT, D.W. *Dermatologia em pequenos animais*. 3. ed. São Paulo: Manole, p. 537-50, 1985.

NEIGER R., RAMSEY I, O'CONNOR J., HURLEY K.J., MOONEY C.T. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet. Rec.*, 150 (26) 799-804. 2002.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: _____. NELSON, R.W. *Fundamentos de medicina interna de pequenos animais*. 3ed. Rio de Janeiro: Elsevier, P.1360, 2006

NELSON, W.W. Hiperadrenocorticismo em cães. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2001.

NELSON, W.W. Hiperadrenocorticismo em cães. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2010

NICHOLS, R.; PETERSON, M. E.; MULLEN, H. S.; *Glândulas Adrenais*. Manual Saunders. *Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: ROCA, 1998.

NICOLAS, P.G. Dosage plasmatique des précurseurs de l'ACTH lors de maladie de Cushing chez le chien : intérêt pour la detection des adénomes hypophysaires de grand taille. These pour le Doctorat Veterinaire. École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2004.

OLIVER, J. Steroid profiles in the diagnosis of canine adrenal disorders. In: Annual conference proceedings of 25th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, 2007, Knoxville: WA, p. 471–3, 2007.

PAND-PERUMALI SR et al. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31, pp. 1-11, 2007

PETERSON, M. E. Cushing's disease in dogs: recommended diagnostic protocols and treatment options. Northeast Pennsylvania Veterinary Medical Association. 2011.

PETERSON, M. E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. United States of America, v. 7, n. 10, p. 2-11.2007.

PETERSON, M.E. Update on treatment of canine hyperadrenocorticism. In: ANNUAL VETERINARY MEDICAL FORUM, 18., Seattle. P. 500-502, 2000.

PLUMMER, C. E.; SPECHT, A.; Gelatt K. N. Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*. v. 29, p. 733-743. 2007.

PÖPPL, Á. G. Apostila de endocrinologia de Cães e Gatos, 2008.

RAMSEY I. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. In: *UK Vet - Vol. 11 N° 1* January 2006.

RAMSEY, I.; RISTIC, J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Companion Animal Practice*. v. 29, p. 446-454.2007.

RANDALL D., Burggren W., French K. *Eckert Animal Physiology (4th edition)*, New York: W.H.Freeman and Company, 1998.

REINE, N. Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane, *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 22: 18-25,2007.

RETO, N. Diagnosis and therapy of hyperadrenocorticism in the dog. In: 50° CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA SCIVAC. Rimini, Italia.2005.

REUSCH, C. E. New Treatment Options in Canine Cushing's Syndrome. In: *WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS*, 2002.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. v. 40 p. 335- 352. 2010.

REUSH, Kley S, Casella M. Home monitoring of the diabetic cat. *J Feline Med Surg* 8: 119-27, 2006

ROMÃO, F., Leitão, L., Machado, L., Lourenço, M., Mamprim, M., Cristina M., et al. Hiperadrenocorticismo em cães – revisão. *Clínica Veterinária*. Editora Roca. Ano: XVI. Nº 91, Março/Abril, 2011:86-92

SCOTT, D.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. *Dermatologia de pequenos animais*. 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p. 385-401, 1996.

SCOTT, D.W., Miller, W.H., Griffin, C. E. *Endocrine and metabolic diseases. Muller and Kirk's small animal dermatology* (6ª ed., pp. 780-885). USA: WB Saunders, 2001.

SGARBI, M.F.V. Hiperadrenocorticismo canino. Tese (Pós graduação “Lato Sensu” em clínica médica de pequenos animais) – Universidade Castelo Branco, Pós reitoria de pesquisa e pós graduação, Ribeirão Preto, 2006.

SHAW, Darcy; IHLE, Sherri. *Medicina interna de pequenos animais*. 1ª ed. São Paulo, ARTMED, p.404-408, 1997.

SMETS, P.; MEYER, E.; MADDENS, B.; DAMINET, S. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *General and Comparative Endocrinology*. v. 169, p.1- 10. 2010.

TESHIMA, T., Hara, Y., Taoda, T., Koyama, H., Takahasshi, K., Nezu, Y., et al. Cushing's disease complicated with thrombosis in a dog. *J. Vet. Med. Sci*, 70(5): 487-491, 2008

WILKINSON, George T.; HARVEY, Richard G. *Atlas colorido de dermatologia dos pequenos animais – Guia para o diagnóstico*. 2ª ed. São Paulo, MANOLE, 1997.

ZWICKER, K.; BAIN, P. J.; RAKICH, P. M.; LATIMER, K. S. Canine hyperadrenocorticoidism, Diabetes mellitus, or both? *Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program*, 2003.