

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**HIPOFISECTOMIA TRANSENFENOIDAL COMO TRATAMENTO AO
HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO DEPENDENTE**

RAFAELA PEDROSO DE AGUIAR

**PORTO ALEGRE
2020/1**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL COMO TRATAMENTO AO
HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO DEPENDENTE**

RAFAELA PEDROSO DE AGUIAR

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

Orientador: Prof. Dr. Álan Gomes Pöppl
Coorientadora: Profa. Dra. Camila Serina Lasta

PORTO ALEGRE
2020/1

RAFAELA PEDROSO DE AGUIAR

**HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL COMO TRATAMENTO AO
HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO DEPENDENTE**

Aprovado em 27 de novembro de 2020

Aprovado por:

Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Marcelo Lacerda Grillo
Membro da Comissão

MV. Dra. Paula Cristina S. Gonzalez
Membro da Comissão

Dedico este trabalho as pessoas transexuais
vítimas da marginalização, exclusão social
e que deixaram de sonhar.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha irmã, uma mulher inspiradora, lutadora, humilde, sempre preocupada com sua família, pelos eu amor, amizade, companheirismo, e por sempre acreditar no meu potencial, incentivando-me, orientando-me por onde seguir, sempre contribuindo e colaborando de todas as maneiras possíveis com meu crescimento. Agradeço, também à minha querida mãe, a qual sempre foi uma amante dos cães a vida inteira e ter me colocado neste mundo. Em Memória ao meu Pai querido pela compreensão, amor e pelo entendimento da minha necessidade de abandonar a Medicina Veterinária, nesta Universidade, no ano 2001, quando do meu primeiro ingresso na FAVET em 1995, pois necessitava resolver minhas questões, às quais me deu o maior apoio. Ajudando-me a ser quem eu sou hoje para poder ter retornado a esta faculdade, em 2017, quase vinte anos depois, agora de cabeça erguida, para finalizar o meu grande sonho que havia sido interrompido em outrora. Ao meu irmão, pelo carinho e dedicação a minha mãe. Gostaria de agradecer também ao meu querido Marido, companheiro, Cesar Augusto Velez Saldarriaga, por sempre estar ao meu lado me acompanhando, acreditando e fazendo parte de meus sonhos. Gostaria de agradecer a minha filha canina amada, Carla Maria Pedroso que é o meu incentivo de todos os dias. Também gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl, pelos ensinamentos, paciência, oportunidade e a minha coorientadora, a Profa. Dra. Camila Serina Lasta, pelos ensinamentos, disponibilidade, paciência que foram fundamentais para realização deste trabalho.

“Cada sonho que você deixa para trás
é um pedaço do seu futuro que deixa
de existir”.

Steve Jobs

RESUMO

A técnica da hipofisectomia em cães foi descrita, primeiramente nos anos 60, quando se utilizavam cães para estudos experimentais para a avaliação funcional da hipófise. Desde então, essa técnica de microcirurgia tem sido desenvolvida por vários pesquisadores e hoje é tida como tratamento mais efetivo para o Hiper cortisolismo pituitário-dependente (HPD). O HPD é uma endocrinopatia causada por um tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), podendo ser um micro ou macro adenoma. A hipofisectomia também pode ser aplicada no tratamento de outras neoplasias hipofisárias. Sabe-se que o HPD é a causa de 80 a 85% dos casos de hiper cortisolismo de ocorrência natural em cães. No entanto, faz-se necessária a diferenciação entre HPD e hiper cortisolismo adrenal-dependente (HAD) para que a cirurgia possa ser indicada. Para isso, são feitos testes hormonais e também uma avaliação de imagem (ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do crânio), pois são fundamentais para o tratamento e prognóstico. A hipofisectomia é um tipo de craniectomia, através da qual, faz-se uma abordagem pela via transesfenoidal para a retirada completa da hipófise que está causando o hiper cortisolismo. Até o momento este procedimento não é realizado de maneira rotineira; exceto em alguns centros de referência, pois o mesmo depende de vários fatores, tais como um aprendizado técnico bem especializado, por parte do veterinário e da equipe, para que possam executar de maneira correta a técnica e saber reconhecer e atuar quando ocorra algum tipo de complicação, contribuindo assim para um desfecho favorável. No Brasil, o uso deste tipo de técnica ainda é um grande desafio pela dificuldade de acesso às tecnologias de ponta, pelo preço e a falta de profissionais treinados para este tipo de procedimento. Contudo, há profissionais interessados neste aprendizado e que vêm buscando implementar esta técnica na rotina. Portanto, o presente trabalho tem por objetivo, mediante revisão bibliográfica, revisar as indicações, vantagens e desvantagens desta cirurgia no tratamento do HPD, assim como revisar os passos para o correto diagnóstico, indicações, complicações e avanços relacionados à hipofisectomia.

Palavras-chave: cirurgia de hipófise, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismos, hiper cortisolismo, cão.

ABSTRACT

The hypophysectomy technique in dogs was previously described in the 1960s when dogs were used for pre-clinical studies to evaluate the functioning of the pituitary. Since then, this microsurgical technique has been developed by many researchers and nowadays it is taken as the most effective treatment for pituitary-dependent hypercortisolism (PDH). The PDH is an endocrinopathy caused by a hypophyseal adrenocorticotrophic ACTH-producing adenoma that, could be a micro or macroadenoma. The hypophysectomy could be also applied to the treatment of other kinds of hypophyseal tumors. It is already known that PDH is the cause of approximately 80 to 85% of naturally occurring cases of hypercortisolism in dogs. However, it is necessary to differentiate PDH from the adrenal dependent hypercortisolism to indicate the surgery. To do that, it is necessary to take an endocrinological analysis and an imaging diagnosis (computerized tomography or magnetic resonance) for the definitive diagnosis and prognostics issues. The hypophysectomy is a type of craniotomy, that is performed through a transsphenoidal approach to enable the complete pituitary gland removal that it is causing hypercortisolism. So far, this procedure is not performed routinely, except in some referral centers. Because, that depends on several factors, such as a very specialized technical apprenticeship, by the veterinarian and it's team, so they can correctly execute the technique and know-how to recognize and act when some type of complication occurs, thus contributing to a favorable outcome. In Brazil, the use of this type of technique is still a big challenge, because there is a huge difficult the access to cutting-edge technologies and It is also difficult due to the price involved and the lack of trained professionals for this type of procedure. Nevertheless, there are professionals who are interested in this apprenticeship and they are seeking to implement that technique in their routines. Therefore, this study aims, through a bibliographic review, to review the surgery indication ,it's advantages and disadvantages for the treatment of PDH, as well as to review the steps for the correct diagnosis, indications, complications, and advances related to the hypophysectomy.

Keywords: *pituitary surgery, cushing's syndrome, hyperadrenocorticism, hypercortisolism, dog.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Esquema Representando Relações entre Hipotálamo e Hipófise	16
Figura 2 — Esquema Secreção Hormônios Adrenais	17
Figura 3 — Múltiplos Mecanismos Patogênicos do excesso de cortisol em cães.....	19
Figura 4 — Fisiopatogenia do HPD.	21
Figura 5 — Fisiopatogenia do HAD	22
Figura 6 — Algoritmo para interpretação TSBDD para triagem HAC.....	25
Figura 7 — Avaliação Ultrassonográfica das adrenais	29
Figura 8 — Fórmula para calcular a Razão Altura pituitária e área Encefálica.....	30
Figura 9 — Imagens de encéfalo de cão com HPD.....	32
Figura 10 — RM de cão maltês com sinais de macroadenoma pituitário.....	33
Figura 11 — Posicionamento para hipofisectomia transesfenoidal.	38
Figura 12 — Anatomia da Glândula Hipófise – Visão lateral	39
Figura 13 — Retração da mucosa palatina e área de incisão	40
Figura 14 — Fechamento da ferida Cirúrgica	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α - MSH	Hormônio estimulador de α - melanócitos - melanotropina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
AVP	Arginina vasopressina
BID	Dois vezes ao dia
Cbg	Carbegolina
CDI	Diabetes insípido central
CCS	Cerato conjuntivite seca
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DR-2	Receptores dopaminérgicos do tipo 2
eACTH	ACTH endógeno
EHHA	Eixo hipotálamo- hipófise-adrenal
GHRH	Hormônio liberador de hormônio do crescimento
GTC	Globulina transportadora de corticoides – transcortina
HAC	Hiperadrenocorticismo
HAD	Hipercortisolismo adrenal-dependente
HC	Hipercortisolismo
HPD	Hipercortisolismo pituitário-dependente
HT	Hipofisectomia transesfenoidal
mg/Kg	Miligrama por kilo
μ g/Kg	Micrograma por kilo
mmol/L	Milimol por litro
mm	Milímetro
OCT	Ocitocina
P/B	Razão altura hipófise e área encefálica
PD	<i>Pars distalis da hipófise</i>
PD	Polidipsia
PI	<i>Pars intermedia da hipófise</i>
POMC	Pró-opiomelanocortina
PU	Poliúria

RCCU	Razão cortisol/creatinina urinária
RM	Ressonância magnética
RX	Radiografia
SSTR	Receptores de somatotropina
TA	Tumor de adrenal
TAF	Tumor adrenal funcional
TC	Tomografia computadorizada
TEACTH	Teste estimulação com ACTH
TLS	Teste de lágrima de Schirmer
TSADD	Teste de supressão com alta dose de dexametasona
TSBDD	Teste de supressão com baixa dose de dexametasona
T1	Tipo de sequência na ressonância magnética
T2	Tipo de sequência na ressonância magnética
UC	Unidades de Calor
US	Ultrassonografia
<	Menor que
>	Maior que
%	Percentual

SUMÁRIO

1	Introdução	13
2	EIXO HIPOTÁLAMO - HIPÓFISE - ADRENAL	14
2.1	Hipotálamo	14
2.2	Hipófise.....	14
2.2.1	Adeno Hipófise ou Lobo Anterior (LA)	15
2.2.2	Neurohipófise ou Lobo Posterior	15
2.3	Glândulas Adrenais.....	16
3	HIPERADRENOCORTICISMO OU SINDROME DE CUSHING (HC).....	18
4	FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DO HAC	19
4.1	Hipercortisolismo pituitário - dependente (HPD).....	20
4.2	Hipercortisolismo adrenal - dependente (HAD)	21
5	DIAGNÓSTICO DO HIPERCORTISOLISMO	23
5.1	Razão cortisol/creatinina urinária (RC:CU)	23
5.2	Teste de estimulação por Acth (TEACTH).....	23
5.3	Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD)	24
6	TESTES DE DIFERENCIAÇÃO ENTRE HPD E HAD.....	26
6.1	Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD).....	26
6.2	Mensuração da concentração do ACTH endógeno (eACTH).....	26
7	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	28
7.1	Radiografias (RX).....	28
7.2	Ultrassonografia (US).....	28
7.3	Tomografia computadorizada (TC).....	29
7.4	Ressonância magnética (RM)	31
8	TRATAMENTOS PARA O HPD.....	34
8.1	Tratamento medicamentoso	34
8.2	Radioterapia.....	36
8.3	Tratamento Cirúrgico	36
9	HISTÓRICO DA HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL EM CÃES.....	37
9.1	Hipofisectomia transesfenoidal (HT).....	38
9.2	Tratamento e cuidados no pós-operatório	42

9.3	Principais complicações da hipofisectomia transesfenoidal	42
9.3.1	Hemorragias	42
9.3.2	Diabetes insípido central.....	43
9.3.3	Dificuldade respiratória	43
9.3.4	Cerato conjuntivite seca (CCS)	43
9.4	Determinantes prognósticos e reincidência	44
10	CONCLUSÃO.....	46
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A hipofisectomia transesfenoidal (HT) é realizada através de craniectomia permitindo a remoção de tumores de hipófise. Trata-se de uma das modalidades terapêuticas usadas no tratamento do hipercortisolismo pituitário-dependente (HPD), uma endocrinopatia frequente na clínica de pequenos animais (HARA, 2020). Segundo Meij, Voorhout e Rijnberk (2002), esse tipo de hipercortisolismo (HC) é causado por um adenoma funcional hipofisário secretor de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico).

Cerca de 80-85% dos casos de hipercortisolismo canino são do tipo HPD. No HPD duas condições estão associadas ao maior risco de morte, que são as lesões causadas pela compressão de estruturas adjacentes, no caso de macro adenomas e a síndrome para neoplásica causada pelo HC (SARFATY *et al.*, 1992, *apud* HARA, 2020). No entanto, os outros 15% podem ser acometidos pelo hipercortisolismo adrenal-dependente (HAD), que também é um tipo espontâneo de HC e que pode ser causado por um adenoma ou carcinoma adrenocortical (VAN BOKHORST *et al.*, 2019). Por isso, a diferenciação entre HPD e (HAD) é de extrema importância, para que o tratamento possa ser indicado, podendo o mesmo ser farmacológico, cirúrgico ou radioterápico (VAN BOKHORST *et al.*, 2019). Apesar das três possibilidades de tratamento, o mais utilizado é o medicamentoso, pela praticidade e maior segurança na eliminação do excesso de glicocorticoide, através do uso de fármacos com diferentes mecanismos de ação (HANSON *et al.*, 2005). A literatura faz referência de relatos médicos experimentais sobre a utilização da hipofisectomia em cães para estudos da hipófise desde os anos 60 (MARKOWITZ; ARCHIALD; DOWNIE, 1964 *apud* HARA, 2020). Contudo, apesar do crescente conhecimento científico e desenvolvimento prático sobre a técnica, ela continua sendo pouco realizada nas rotinas endócrinas.

O presente trabalho tem por objetivo, mediante revisão bibliográfica, revisar o porquê desta cirurgia ser um tratamento efetivo para o HPD, assim como revisar os passos para o correto diagnóstico, indicações, complicações e avanços relacionados à hipofisectomia.

2 EIXO HIPOTÁLAMO- HIPÓFISE – ADRENAL

2.1 Hipotálamo

O hipotálamo é o responsável pela manutenção da homeostase do ambiente interno do organismo. Essa regulação ocorre através de dois sistemas, o hormonal e o nervoso. Ele é constituído fundamentalmente por substância cinzenta que se agrupa em núcleos, às vezes de difícil individualização (MACHADO; HAERTEL, 2014).

De acordo com Machado e Haertel (2014), diversos sistemas de fibras percorrem o hipotálamo, como é o caso do fórnix que acaba cruzando o hipotálamo de cima para baixo, terminando no corpo mamilar, dessa forma criando duas diferentes áreas: a área medial e a área lateral do hipotálamo. Além disso, os autores afirmam que o hipotálamo regula a secreção dos hormônios da adeno-hipófise por um mecanismo envolvendo uma conexão nervosa e outra vascular. Através da primeira, neurônios neuro secretores situados no núcleo arqueado e áreas vizinhas do hipotálamo tuberal liberam substâncias ativas que descem por fluxo axoplasmático através das fibras do trato túbero-infundibular, sendo liberadas em um plexo capilar na eminência mediana e haste infundibular, começando assim a conexão vascular através do sistema porta hipofisário. É através desse sistema que passam as substâncias liberadas pelo hipotálamo na primeira rede capilar e vão ativando a secreção dos hormônios adeno-hipofisários na segunda rede capilar. Essa ativação acontece através de mecanismos de estimulação e inibição.

2.2 Hipófise

De acordo com Hanson (2007), a hipófise é uma pequena estrutura glandular situada ventralmente na linha média do diencéfalo e conectada ao hipotálamo por um prolongamento ou haste. Possui origens embriológicas distintas e diferentes estruturas funcionais, as quais formam a adenohipófise e neuro hipófise. Além disso, a hipófise está fora da barreira hematoencefálica e coberta pela dura-máter, a qual também engloba os seios venosos cavernoso e inter-cavernoso, situados lateral e caudal à hipófise, respectivamente (HANSON, 2007).

2.2.1 Adeno Hipófise ou Lobo Anterior (LA)

A adenohipófise compreende a maior parte da hipófise e pode ser dividida em 3 partes funcionais: *pars distalis*, *pars intermedia*, *pars infundibularis* (Figura 1), (HANSON, 2007).

1. Pars distalis (PD) possui cinco tipos diferentes de células endócrinas que são classificadas de acordo com o tipo de hormônio trófico que produzem, por exemplo, as células corticotróficas secretam o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (HANSON, 2007).

2. Pars Intermedia (PI) é uma fina camada da adenohipófise que separa quase que completamente a PD da neurohipófise. A porção intermediária da adenohipófise possui 2 tipos de células endócrinas: os melanotrofos (células A) e corticotrofos (células B) (HANSON, 2007). De acordo com Galac *et al.*, (2010), a PI possui um controle neural, principalmente pela inibição dopaminérgica, a qual inibe a secreção de ACTH pelos corticotrofos da PI.

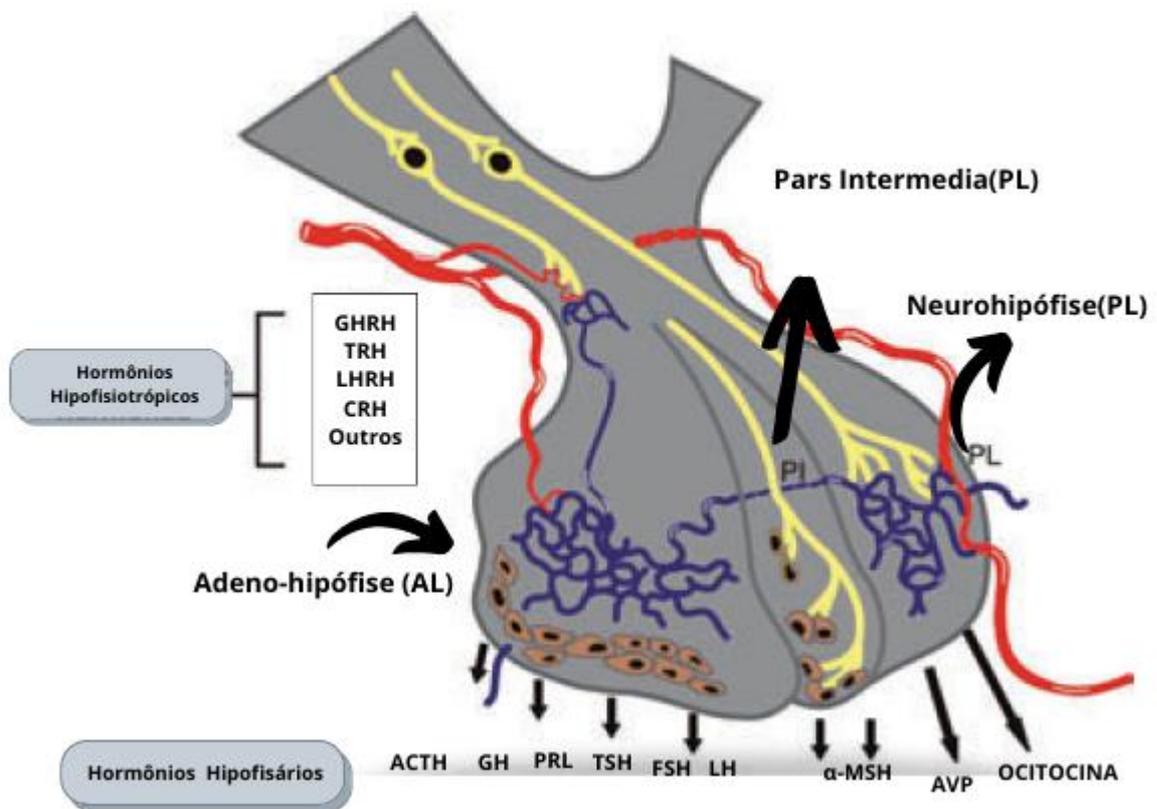
3. *Pars infundibularis* adenohipófise (*Pars tuberalis*) é composta por um aglomerado de células epiteliais dispostas em folículos que são atravessados pelo sistema porta hipofisário; às vezes encontram-se células da pars distalis em pequenos aglomerados de corticotrofos, melanotrofos, gonadotrofos e tireotrofos (HANSON, 2007).

2.2.2 Neurohipófise ou Lobo Posterior

A neurohipófise originada de neurônios não mielinizados dos núcleos para ventricular e supraóptico, formando o trato hipotalâmico hipofisário, que percorre desde o infundíbulo, da neurohipófise, até sua porção distal (HANSON, 2007), (figura 1). Na porção final dos axônios que compõem esse feixe há acúmulo de grânulos secretores de hormônios, células da micróglia e inervação simpática (HANSON, 2007).

De acordo com Machado e Haertel (2014), no hipotálamo os neurônios magno celulares neurosecretores sintetizam os hormônios antidiurético (ADH) ou arginina vasopressina (AVP) e ocitocina (OCT). Na neurohipófise as fibras do trato hipotalâmico-hipofisário terminam em capilares fenestrados situados nos septos conjuntivos, facilitando a liberação destes hormônios na corrente sanguínea (MACHADO; HAERTEL, 2014).

Figura 1 — Esquema Representando Relações entre Hipotálamo e Hipófise



O Hipotálamo exerce controle sobre a adeno-hipófise (AL) através da liberação de fatores excitatórios e inibitórios que chegam às células através do sistema porta-hipofisário; A neurohipófise (PL) é um prolongamento do hipotálamo; e a *pars intermedia* (PI) é controlada diretamente por neurotransmissores.

Fonte: Meij, Kooistra e Rijnberk (2010, p. 13, tradução nossa)

2.3 Glândulas Adrenais

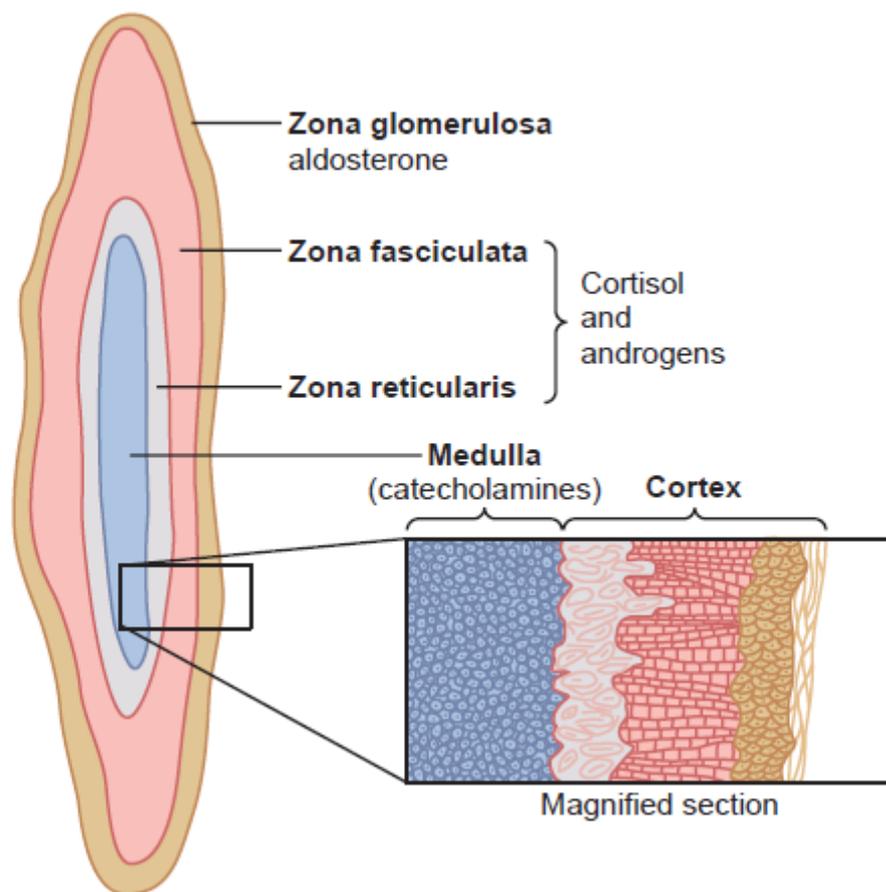
As adrenais são, em total, duas glândulas endócrinas, onde cada uma localiza-se nos pólos renais. São compostas por duas zonas principais: o córtex e a medula adrenal, as quais produzem respectivamente, os corticosteroides (derivados do colesterol) e a epinefrina e norepinefrina (HALL, 2016).

De acordo com Hall (2016) o córtex da adrenal possui 3 diferentes camadas, as quais produzem diferentes tipos de hormônios (Figura 2).

Na zona glomerulosa, que corresponde a uns 15% do córtex adrenal ocorre a produção de aldosterona, que é um mineralocorticoide. Enquanto na zona fasciculata, a qual corresponde a 75% do córtex da adrenal, ocorre a produção de glicocorticoides: o cortisol e a corticosterona. Além disso, também ocorre a produção de andrógenos e estrógenos em baixa quantidade.

A porção mais interna do córtex adrenal é a zona reticular que produz andrógenos adrenais e há uma baixa produção de glicocorticoides e estrógenos (HALL, 2016).

Figura 2 — Esquema Secreção Hormônios Adrenais



Secreção dos Hormônios adrenocorticais pelas diferentes zonas do córtex adrenal e secreção de catecolaminas pela medula adrenal.

Fonte: HALL, (2016, p.965, tradução nossa)

3 HIPERCORTISOLISMO (HC) OU SINDROME DE CUSHING (SC)

O HC, também conhecido como hiperadrenocorticismo (HAC), é uma condição causada por uma exposição crônica e exacerbada aos glicocorticoides, em especial o cortisol, um hormônio necessário para a vida e que normalmente é secretado em resposta ao estresse. O excesso de cortisol leva ao aparecimento de diversas alterações clínicas (Tabela 1), laboratoriais e de imagem, as quais, muitas vezes, podem ficar despercebidas por um longo período (PÉREZ-ALENZA; MELIÁN, 2017).

De acordo com Pöpl *et al.*, (2016), o HC acomete mais cães de raças pequenas, maiores de 6 anos, e em média com 10 anos de idade.

Tabela 1 — Manifestações clínicas do hiperadrenocorticismo

Comum	Pouco Comum	Incomum
Polidipsia	Letargia	Tromboembolismo
Poliúria	Hiperpigmentação	Ruptura de Ligamentos
Polifagia	Comedões	Paralisia nervo facial
Ofegante	Pele fina	Pseudomiopia
Distensão abdominal	Pouco crescimento de pelos	Diabete mellitus insulinoresistente
Alopecia endócrina	Perda urinária	
Hepatomegalia	Atrofia testicular	
Fraqueza muscular	Anestro persistente	
Hipertensão sistêmica		

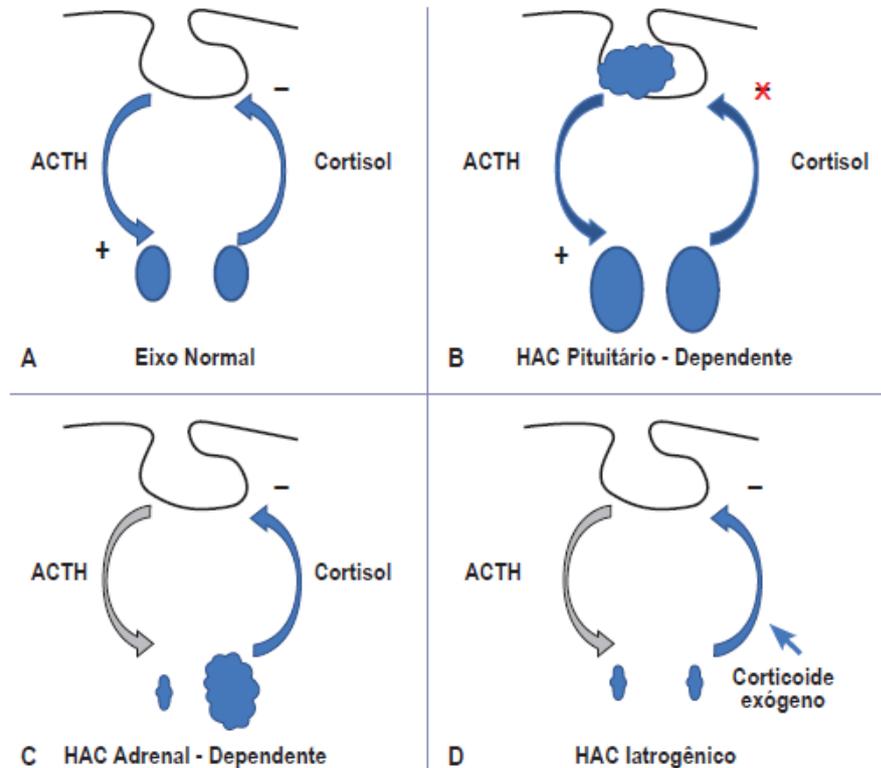
Fonte: Pérez – Alenza e Melián (2017, p.1798, tradução nossa)

4 FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DO HC

Sabe-se que o HC pode ocorrer tanto de maneira espontânea como iatrogênica. Porém, cerca de 80 a 85% dos casos espontâneos são ocasionados pelo excesso de secreção de ACTH pela hipófise, o qual denomina-se HPD (Figura 3B), ocasionando uma hiperplasia bilateral do córtex da adrenal com secreção excessiva de cortisol, sem que ocorra o feedback negativo a nível hipofisário, por tratar-se na maioria das vezes de adenomas hipofisários secretores de ACTH (PÖPPL; MARTINS; CARVALHO, 2019).

O HAD, vai ocorrer em torno dos 15% restantes dos casos. Aqui a causa está relacionada com tumores adrenal (TA) secretor de cortisol (Figura 3C), o qual fará feedback negativo na hipófise que deixará de liberar ACTH, ocorrendo então uma atrofia do córtex adrenal contralateral e do ipsilateral que não está afetado (PÖPPL; MARTINS; CARVALHO, 2019).

Figura 3 — Múltiplos Mecanismos Patogênicos do excesso de cortisol em cães



A- Eixo normal: a secreção de ACTH pela hipófise estimula as adrenais a produzir cortisol, que através do feedback negativo faz o controle da liberação do ACTH, aumentando ou diminuindo a secreção de acordo com a necessidade. B) HPD: neoplasia hipofisária produtora de ACTH ou desregulação no eixo hipotalâmico-

hipofisário com hiperplasia bilateral do córtex adrenal com secreção exacerbada de cortisol. C) HAD: tumor adrenocortical funcional com produção autônoma de cortisol que faz feedback negativo na hipófise inibindo a produção de ACTH, com consequente atrofia contralateral da adrenal. D) HAC iatrogênico: o uso excessivo e de longa duração de glicocorticoides inibe a secreção de ACTH pela hipófise, ocasionando sua atrofia bilateral.

Fonte: PÖPPL, MARTINS e CARVALHO (2019)

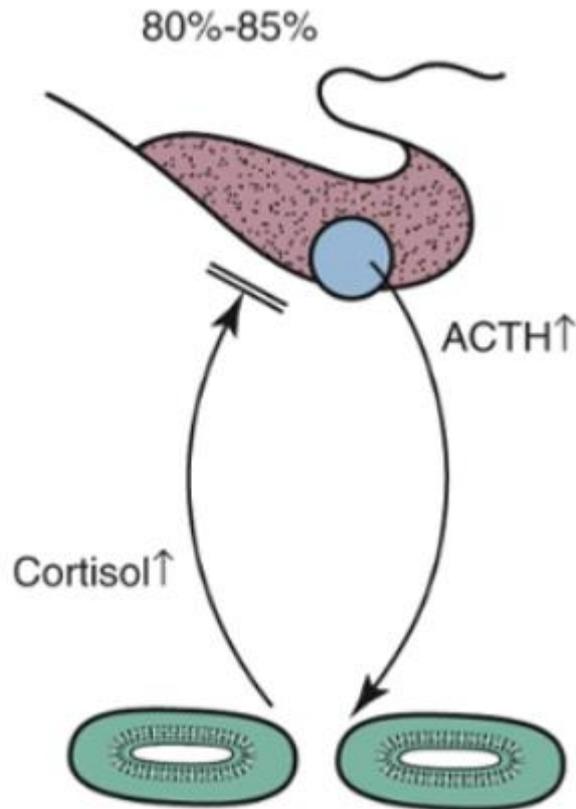
4.1 Hiper cortisolismo pituitário - dependente (HPD)

O HPD, ou “Doença de Cushing “é um termo usado especificamente quando o hiper cortisolismo ocorre secundariamente a uma secreção excessiva de ACTH pela hipófise (BEHREND, 2015). Segundo Behrend, (2015) em cães normais, a secreção de ACTH é episódica; no entanto, nos cães que possuem HPD (FIGURA 4), tanto a frequência como a amplitude da secreção de ACTH está aumentada. Esta secreção crônica e elevada de ACTH causa um excesso de secreção de cortisol pelas adrenais o que resultará nos sinais clínicos típicos que caracterizam a síndrome de Cushing.

A ocorrência es Vou para me dar cdu com fome cara Ah Ham tá ok amor e aí you nessa rua que é o problema não deixar um vídeo em cima tá cm bom né boa noite x cdu Ban você só está dormindo pontânea do HPD é a causa de aproximadamente 80 a 85% das ocorrências de hiper cortisolismo pituitário-dependente em cães, o qual em sua maioria está associada com a presença de umoi tumor na hipófise, podendo ser um micro adenoma ou macroadenoma. Além disso, diferentes processos podem coexistir, por exemplo: cão com 2 adenomas pituitários, onde cada um vai crescer a partir de diferentes lobos da hipófise ou um tumor e uma hiperplasia da hipófise (BEHREND, 2015).

Nos cães normais o tamanho da hipófise é de 6 a 10mm de comprimento por 5 a 9 mm de largura por 4 a 6 mm de altura (VOORHOUT, 1990). De acordo com o tamanho dos adenomas, estes são classificados em microadenomas (tumores menores de 10mm de diâmetro), enquanto os macroadenomas são os tumores com diâmetro maior do que 10mm (THEON; FELDMAN,1998 *apud* BEHREND, 2015). Além disso, para a identificação de glândulas hipófise aumentadas faz-se necessário a mensuração da mesma através da razão altura hipófise pela área encefálica (P/B ratio), onde as glândulas aumentadas terão P/B ratio > 0,31mm e glândulas que não estão aumentadas devem possuir P/B ratio < 0,31mm (KOOISTRA *et al.*, 1997).

Figura 4 — Fisiopatogenia do HPD.



Desenho esquemático mostrando a fisiopatogenia do HPD. Aumento na secreção do ACTH estimulando ambas as adrenais que respondem com uma hiperplasia e aumento na secreção crônica de glicocorticoides. Sem efeito do feedback negativo.

Fonte: Pérez-Alenza; Melián (2017, p.1796, tradução nossa)

4.2 Hiperkortisolismo adrenal - dependente (HAD)

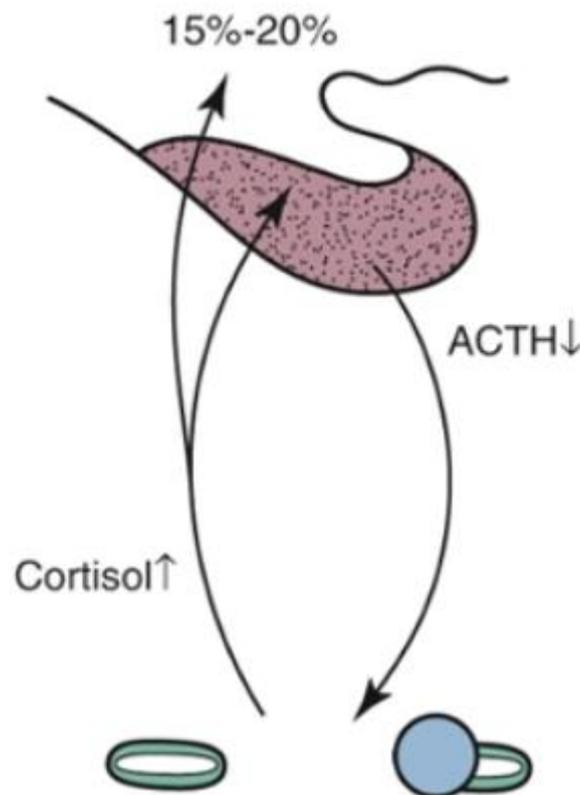
De 15 a 20% dos pacientes com hiperkortisolismo espontâneo apresentam HAD, que ocorre por secreção de cortisol autônoma ocasionada por um adenoma ou carcinoma adrenocortical. De acordo com Bennaim, Shiel e Mooney (2019a), a produção excessiva de cortisol inibe a secreção do hormônio liberador de corticotrofinas (CRH), pelo hipotálamo e de ACTH pela hipófise, através do feedback negativo, (FIGURA 5). Como resultado ocorre a atrofia da adrenal contralateral, além da atrofia das células não neoplásicas secretoras de cortisol na adrenal afetada.

Tumores adrenais funcionais (TAF) são em sua maioria unilaterais, ainda que existam alguns casos em que ocorrem de forma bilateral. Contudo, alguns TAFs secretam outros

hormônios esteroides além do cortisol; porém, os sinais clínicos que são manifestados por estes cães são compatíveis com o HC (BENNAIM; SHIEL; MOONEY, 2019a).

Conforme, Van Bokhorst *et al.*, (2019) é necessário diferenciar entre HPD e HAD para que se possa realizar o tratamento adequado. No tratamento do hipercortisolismo adrenal dependente a melhor alternativa é a cirurgia de adrenalectomia, pelo alto potencial de malignidade desses tumores e especialmente por a adrenalectomia ser curativa (VAN BOKHORST *et al.*, 2019).

Figura 5 — Fisiopatogenia do HAD



Esquema Hipercortisolismo Adrenal- Dependente Secreção de ACTH é diminuída pelo aumento da secreção de cortisol, ocorrendo feedback negativo a nível hipofisário e hipotalâmico.

Fonte: Pérez-Alenza; Melián (2017, p.1796, tradução nossa)

5 DIAGNÓSTICO DO HIPERCORTISOLISMO

O HC é considerado a endocrinopatia mais comum na clínica de pequenos animais. Por não existir um teste perfeito para o seu diagnóstico, este acaba sendo baseado na presença de sinais clínicos, alterações clínico-patológicas e alterações nos exames de imagens compatíveis com a doença, associados com testes dinâmicos de função adrenal (BENNAIM; SHIEL; MOONEY, 2019b).

De acordo com Behrend, (2015), o diagnóstico do HC deve ser feito através de testes endócrinos. A avaliação vai seguir dois passos que são os testes de triagem e os testes de diferenciação. Os principais testes de triagem são o teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD), teste de estimulação com ACTH (TEACTH) e a razão creatinina/cortisol urinário (RC:CU). De acordo com os resultados obtidos, pode-se confirmar ou descartar o HAC (BEHREND, 2015).

5.1 Razão cortisol/creatinina urinária (RC:CU)

A medida da RC:CU indica a quantidade de cortisol produzido num período e ajusta as flutuações causadas pela secreção plasmática do cortisol (GALAC *et al.*, 2010).

Este teste, em conformidade com Behrend (2015), é seguro, porém possui baixa sensibilidade em relação ao teste de supressão com baixa dose de dexametasona, principalmente nos casos de cães que têm tumor Adrenal, sendo impossível a diferenciação, com este tipo de teste, entre um TA e um HPD (PÖPPL; MARTINS; CARVALHO, 2019).

5.2 Teste de estimulação por ACTH (TEACTH)

O TEACTH é o teste padrão ouro para diagnosticar o hipercortisolismo iatrogênico e o único recomendado para o monitoramento do tratamento de cães com HC (BEHREND, 2015). Este teste, em conformidade com Behrend (2015), como teste de triagem, ele é seguro, simples de fazer e necessita pouco tempo (1 a 2 horas), porém possui baixa sensibilidade em relação ao TSBDD, principalmente nos casos de cães que têm tumor adrenal, sendo impossível a diferenciação entre HPD e HAD com este teste. Apesar disso, por ser um teste dinâmico, pode

ser aplicado no diagnóstico do hipercortisolismo espontâneo devido a sua elevada especificidade em relação ao TSBDD.

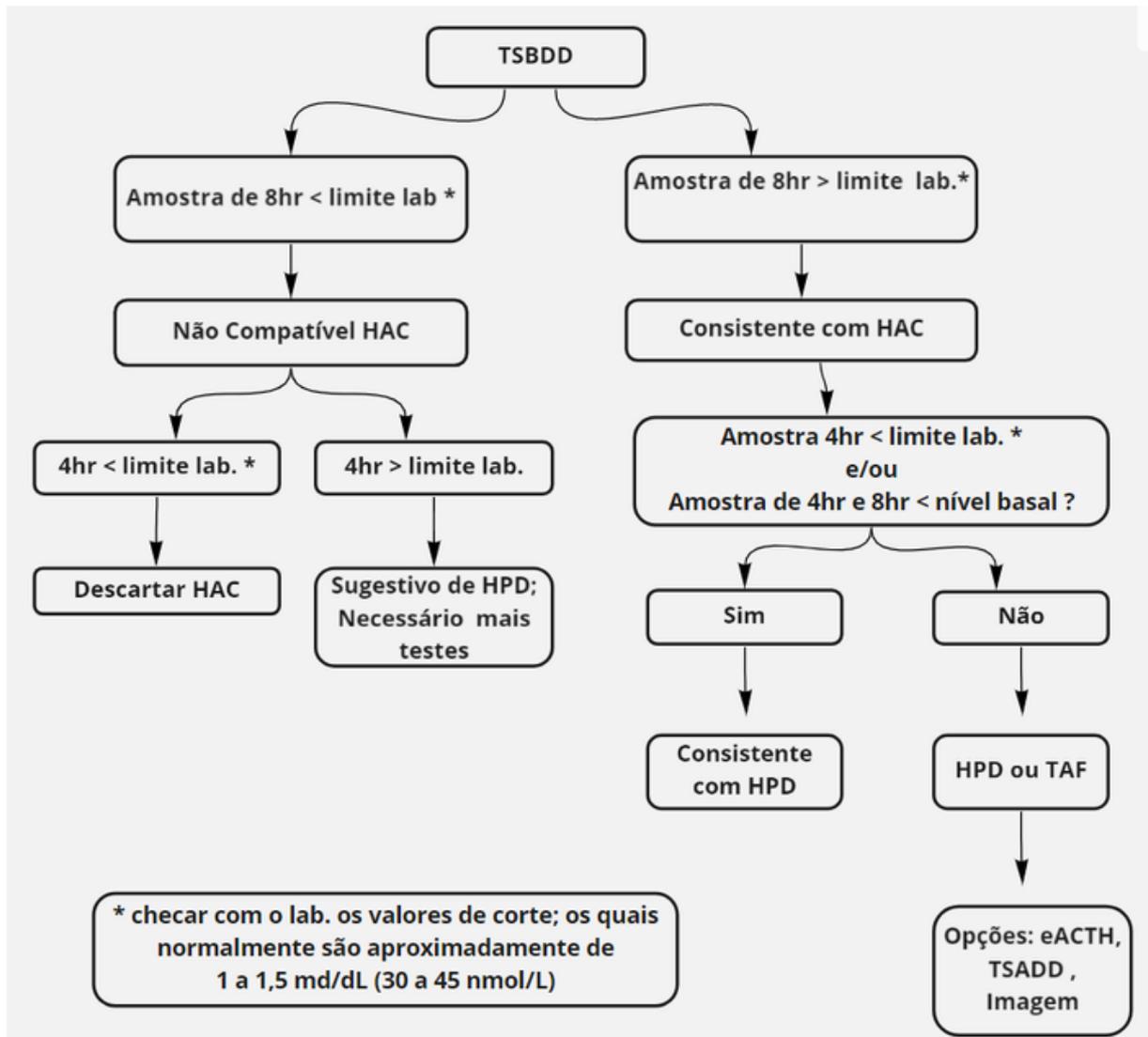
5.3 Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD)

A dexametasona é um potente glicocorticoide que suprime o EHHA (eixo hipotálamo hipófise-adrenal), através de feedback negativo por um período de até 48 horas, e que não apresenta reação cruzada com os imunoenaios para mensuração do cortisol (PÖPPL; MARTINS; CARVALHO, 2019).

Deve-se coletar, primeiramente, uma amostra de sangue para poder mensurar o cortisol basal. Após esta coleta, administra-se dexametasona intravenosa (0,010-0,015mg/kg) e coletam-se amostras de cortisol sérico 4 e 8 horas após a administração (BEHREND, 2015).

Este teste apresenta algumas vantagens, como alta sensibilidade para diagnosticar o HAC, e ainda é capaz de diferenciar entre HPD e HAD em 40 % de cães que têm HC. Por outro lado, é um teste que necessita de um tempo de 8 horas para sua execução (BEHREND, 2015). E, para confirmar o diagnóstico, os valores do cortisol plasmático estarão acima dos valores de corte do laboratório utilizado após 8 horas da aplicação de dexametasona, comprovando que não houve supressão e que o animal tem HC (Figura 6), (BEHREND, 2015).

Figura 6 — Algoritmo para interpretação TSBDD para triagem HAC



Algoritmo para interpretação dos resultados do teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) para diagnóstico de (triagem para) hipercortisolismo, TAF (tumor adrenocortical funcional); eACTH (ACTH endógeno); TSADD (teste de supressão por alta dose de dexametasona); HPD (hipercortisolismo pituitário-dependente).

Fonte: Behrend (2015, p. 404, tradução nossa)

6 TESTES DE DIFERENCIAÇÃO ENTRE HPD E HAD

A diferenciação entre HPD e HAD é de suma importância, pois através dela poderemos planejar o tipo de tratamento, e ter uma ideia do prognóstico. Somente deve-se realizar um teste de diferenciação quando ao menos um teste de triagem confirmar o HAC (BEHREND *et al.*, 2013).

6.1 Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD)

Uma vez que os valores do cortisol plasmático estão acima dos valores de corte do laboratório utilizado 8 horas após a administração da dexametasona, o animal é diagnosticado com o HC. Porém, se 4 horas após a aplicação da dexametasona ou em ambas medidas, os valores ficam abaixo dos valores de corte para o laboratório, em torno de 50% abaixo do basal o HPD é confirmado (BEHREND, 2015). A ausência de supressão do cortisol ao longo do teste (i.e., valores de cortisol acima do ponto de corte do laboratório, ou maiores que 50% do valor basal) são sugestivos de HAD. Ainda, de acordo com Behrend (2015), 60% dos cães são diagnosticados com HPD usando o TSBDD, uma vez que alguns pacientes com a forma pituitária da doença podem ter resposta ao teste similar ao descrito para cães com HAD. Dessa forma, a interpretação dos resultados do TSBDD deve sempre ser realizado em associação às informações sobre a morfologia das adrenais obtido através de ultrassonografia abdominal. Nos casos em que há suspeita de que a doença seja um HPD, mas o diagnóstico por imagem associado ao TSBDD não esclarece a etiologia, um teste de supressão por alta dose de dexametasona (TSADD) é indicado. Contudo, atualmente devido aos avanços na tecnologia e treinamento dos profissionais na área de diagnóstico por imagem, esse teste caiu em desuso (PÖPPL; MARTINS; CARVALHO, 2019).

6.2 Mensuração da concentração do ACTH endógeno (eACTH)

Através da mensuração da concentração do eACTH, consegue-se diferenciar entre HPD e um tumor adrenal. Necessita-se apenas uma amostra, porém um restrito protocolo deve ser

seguido a fim de evitar erros diagnósticos pela rápida degradação do ACTH por proteases (BEHREND, 2015).

Em cães com HPD as concentrações de eACTH podem resultar de normais a muito elevadas pela secreção de ACTH pelo adenoma hipofisário. E, nos cães com TA os níveis de ACTH estarão muito baixos, devido ao feedback negativo do cortisol (BEHREND, 2015).

7 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Sabe-se que o diagnóstico do HC não pode ser baseado somente em imagens ultrassonográficas, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Há a necessidade da aplicação dos testes hormonais, já mencionados; e principalmente da presença de sinais clínicos compatíveis. Além disso, imagens de uma glândula adrenal normal não descartam o HC (BEHREND, 2015.). No entanto, é de grande importância a realização dos exames de imagem, pois vão colaborar com o correto diagnóstico, diferenciando um HPD de um HAD, ou indicando fatores prognósticos, como no caso da TC ou RM (BEHREND,2015).

7.1 Radiografias (RX)

Através das RX podem-se observar algumas alterações como a distensão abdominal, mineralizações dos brônquios ou do interstício pulmonar e hepatomegalia. Além disso, alguns tumores das adrenais - que causem um efeito de massa ou que apresentam calcificação - podem ser visualizados (BEHREND *et al.*, 2013).

7.2 Ultrassonografia (US)

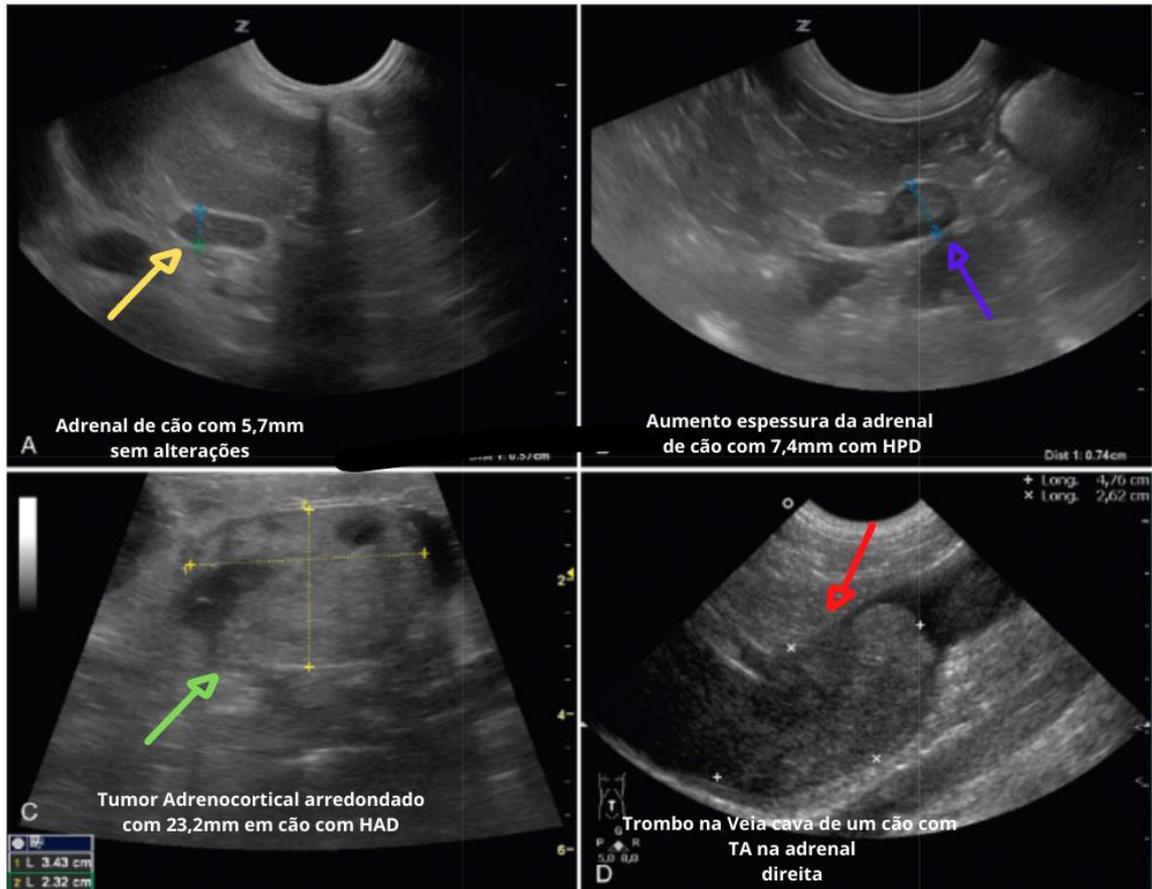
Na US da glândula adrenal o parâmetro mais importante a ser observado é a sua largura, pois através dela pode-se classificar ocorrência de hiperplasia adrenal nos casos de HPD. As demais medidas e caracterização da imagem ultrassonográfica são úteis para estimar o tamanho de tumores adrenais (TA) e se há algum tipo de infiltração/invasão tecidual ou vascular (BEHREND *et al.*, 2013).

Segundo, Pérez-Alenza e Melián, (2017), em cães com HPD espera-se um aumento bilateral das adrenais; enquanto cães com HAD geralmente apresentam atrofia do córtex adrenal contralateral.

A diferenciação entre uma hiperplasia nodular da adrenal e um TA, através da US pode ser tarefa difícil. Porém, quando o TAF é confirmado pode-se ter algumas pistas sobre sua malignidade, a partir dos exames de imagem (Figura 7), (p.ex. RX de tórax, US abdominal).

Contudo, exames de TC e RM são mais sensíveis para detectar alguma infiltração tumoral e/ou metástases (BEHREND *et al.*, 2013).

Figura 7 — Avaliação Ultrassonográfica das adrenais



Em (A), seta amarela, visão longitudinal da adrenal direita em um cão, sem alterações, com 5.7mm de largura. B, seta azul, visão longitudinal da adrenal esquerda em um cão de raça pequena, com HPD, onde observa-se aumento da espessura da glândula (7.4mm). Apesar disso, sua forma de amendoim sem alteração. C, seta verde, visão longitudinal de um TA adrenocortical, arredondado, na adrenal esquerda (23.2mm) em um cão com HAD. D, seta vermelha, trombo na veia cava caudal de um cão com um tumor adrenal direito e HAC.

Fonte: Pérez-Alenza; Melián (2017, p. 1801, tradução nossa)

7.3 Tomografia Computadorizada (TC)

Após a confirmação do HPD com base nos sinais clínicos, testes bioquímicos e endócrinos, faz-se necessária uma avaliação de imagem com TC ou RM para determinar as dimensões da hipófise e confirmar a presença de um tumor (DEL MAGNO *et al.*, 2016).

De acordo com Del Magno *et al.*, (2016) Meij; Voorhout; Rijnberk, (2002), a TC contrastada da hipófise é um pré-requisito para a cirurgia de hipofisectomia, pois através da imagem obtêm-se as referências ósseas cirúrgicas em relação à glândula. Além disso, informações sobre tamanho e expansão hipofisária que terão implicações no prognóstico podem ser obtidas (VAN DER VLUGT-MEIJER; MEIJ; VOORHOUT, 2004).

Para Hecht e Schwarz (2011), a melhor maneira de se fazer a medição da hipófise é após a administração de contraste durante a TC, no entanto precisa-se levar em conta a diferença de tamanho da hipófise em cada cão, pois isso depende da raça e do tamanho dos cães, fazendo-se necessário utilizar o cálculo da razão altura da hipófise e área encefálica (P/B – *pituitary to brain ratio* - Figura 8), através do qual pode-se diferenciar entre uma glândula aumentada (valores de P/B > 0,31) de outra não aumentada (valores de P/B ≤ 0,31), conforme a fórmula abaixo (HECHT; SCHWARZ, 2011).

Figura – 8 Fórmula para calcular a Razão Altura pituitária e área Encefálica

$$\text{P:B ratio} = \frac{\text{Pituitary gland height (mm)} \times 100 \text{ mm}}{\text{Brain area (mm}^2\text{)}}$$

Fonte: HECHT; SCHWARZ (2011, p.199)

Em cães saudáveis, após a administração do contraste há um incremento do mesmo de forma muito rápida na neurohipófise, diferenciando-a do tecido adjacente, o qual é chamado de "Pituitary Flush". Isso ocorre devido ao suprimento arterial direto da neurohipófise, em relação ao suprimento sanguíneo da adenohipófise através de um sistema porta, retardando este efeito na mesma (HECHT; SCHWARZ, 2011). Porém, nos casos de cães com HPD em que a hipófise está do tamanho normal, é difícil a visualização de microadenomas isolados, nas imagens feitas por TC convencional contrastada (DEL MAGNO *et al.*, 2016).

Mesmo a TC dinâmica contrastada permitindo a visualização da neurohipófise, através do "flush", segundo Del Magno *et al.* (2016), em animais com HPD ele pode estar ausente, distorcido ou deslocado, o que é uma prova indireta de um adenoma de hipófise afetando a neurohipófise.

Na hipofisectomia em cães, a hipófise é retirada por completo devido à dificuldade em diferenciar o tecido normal do adenoma. Em seres humanos, a adenomectomia seletiva é

preconizada, retirando-se apenas o micro adenoma e preservando a parte hipofisária não afetada (DEL MAGNO *et al.*, 2016).

Foi com essa intenção, de poder fazer a adenomectomia seletiva em cães, que Del Magno *et al.*, (2016), compararam o tipo de TC tradicional ou "single slice dynamic scanning", (modo sequencial corte a corte) com o escaneamento helicoidal, pois acreditavam que a detecção do adenoma poderia ser perdida devido a falhas na aquisição da imagem utilizando-se o aparelho tradicional. Contudo, seu estudo não obteve resultados significativos estatisticamente.

7.4 Ressonância magnética (RM)

Na metade dos anos 80 a ressonância magnética passou a ter maior utilidade clínica, inicialmente na pesquisa. Somente nos anos 90 a RM passou a ser utilizada na rotina clínica para o diagnóstico de doenças intracraniais, revolucionando o emprego de técnicas de imagem ao diagnóstico neurológico e de outras condições patológicas dos pequenos animais (GAVIN; BAGLEY, 2009).

Casos suspeitos de HPD beneficiam-se de uma avaliação por imagem utilizando-se a RM, para que possa ser analisado o tamanho e a morfologia da hipófise (Figura 9), de forma mais acurada em relação à TC, em especial nos microadenomas (HARA, 2020).

Figura 9 — Imagens de encéfalo de cão com HPD



A hipófise está aumentada (seta branca), P:B ratio = 0.53mm (A) Imagem de TC (corte transversal) pós contraste; (B) Imagem de RM (corte transversal) pós-contraste.
Fonte: AURIEMMA *et al.*, (2009, p. 411, tradução nossa)

Contudo, cabe ressaltar, que no caso dos macroadenomas, apesar de facilmente visualizáveis na TC, mesmo antes do aparecimento de sinais neurológicos já se pode observar o aumento da glândula. No entanto, nos casos de HPD deve-se dar prioridade ao uso da RM, sempre utilizando as sequências T1, T2, e T1 pós -contraste com gadolínio (Figura 10), já que obteremos uma imagem com alta resolução (HARA, 2020).

Figura 10 — RM de cão maltês com sinais de macroadenoma pituitário

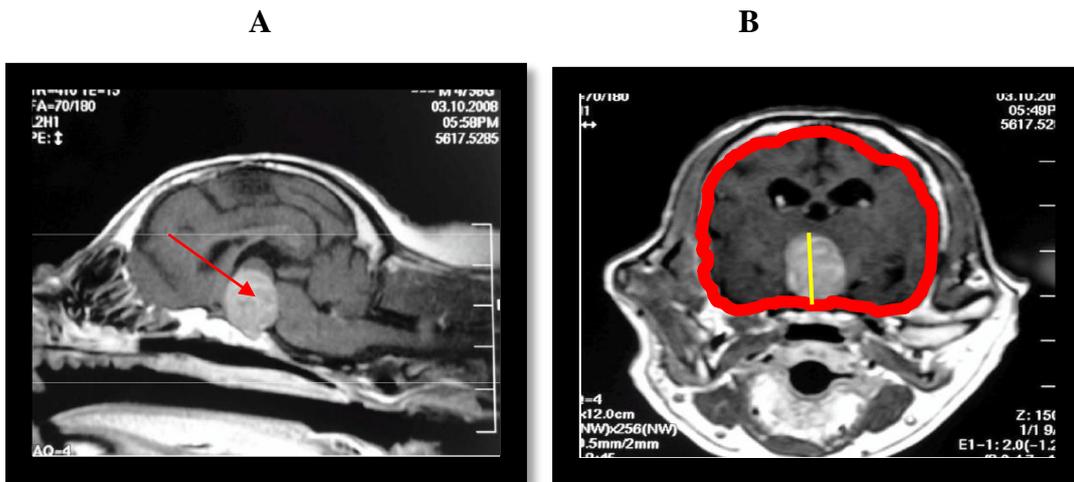


Imagem Ponderada em T1 pós-contraste com gadolínio revela uma massa pituitária, a qual invade o terceiro ventrículo e comprime o tecido adjacente. Em A, seta vermelha, imagem Sagital Ponderada em sequência T1, pós-contraste com gadolínio, de um macroadenoma de hipófise. (B) imagem em corte Transversal Ponderada em T1 Pós- contraste com Gadolínio de macroadenoma de hipófise (em amarelo, altura hipofisária), em vermelho área encefálica. RM de um cão Maltês com sinais de macroadenoma pituitário, com 13 anos, castrado que foi com queixas de Poliúria (PU), polidipsia (PD), convulsões e ataxia progressiva. Resultados dos testes endocrinológicos sugestivos de Síndrome de Cushing. PBR de 0.42.

Fonte: Hara, (2020, p. 2, tradução nossa)

8 TRATAMENTOS PARA O HPD

Existem diferentes fármacos úteis no tratamento medicamentoso do HPD. Porém, a maioria não atua diretamente na causa, ou seja, no adenoma hipofisário, mas sim, reduzem ou inibem a biossíntese do cortisol, como no caso do trilostano e mitotano (HARA, 2020).

Por outro lado, os medicamentos que agem diretamente na hipófise visam reduzir a massa tumoral e/ou frear a secreção de ACTH, como é o caso da cabergolina, entre outros (CASTILLO *et al.*, 2008). Além disso, há a possibilidade do tratamento cirúrgico através da hipofisectomia em alguns locais na Europa e Estados Unidos (BEHREND, 2015).

Existe também, o tratamento radioterápico muito utilizado em cães com macroadenomas de hipófise e que têm sinais neurológicos em decorrência da compressão de estruturas adjacentes (SAWADA *et al.*, 2018; Wood *et al.*, 2007).

8.1 Tratamento medicamentoso

O trilostano é um inibidor competitivo da 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase que inibe a síntese de diversos esteroides no córtex da adrenal, principalmente o cortisol (TESHIMA *et al.*, 2009). Essa inibição é dose dependente e reversível. Normalmente o trilostano não afeta a zona glomerulosa da adrenal, porém em alguns cães a produção de aldosterona pode-se ver afetada, podendo ocorrer desidratação, fraqueza, hiponatremia, hipocalcemia em animais com maior sensibilidade à inibição de mineralocorticoides (PAPICH, 2016). Teshima *et al.*, (2009) observaram que uma alta dose de trilostano (5 mg/kg, BID) induz um aumento plasmático de ACTH que contribui para o aumento do tamanho da hipófise em cães saudáveis. A dose inicial preconizada de trilostano é ao redor de 1 mg/kg na maior parte dos pacientes (SANDERS; KOOISTRA; GALAC, 2018).

Outro fármaco muito utilizado no passado foi o mitotano. De acordo com Papich (2016), trata-se de uma droga citotóxica, altamente lipofílica e utilizada prioritariamente no tratamento do HPD, porém, também é utilizado no tratamento do HAD, onde vai atuar na destruição de células da zona fascicular e reticular do córtex da adrenal. Esta destruição celular pode ser completa ou parcial, dependendo da dose utilizada, sendo objetivo de a terapia com este

fármaco induzir uma necrose parcial, evitando assim a indução de um hipocortisolismo (SANDERS; KOOISTRA; GALAC, 2018).

O cetoconazol, fármaco antimicótico de largo espectro derivado do imidazole é raramente utilizado no tratamento do hipercortisolismo. Em altas concentrações afeta a biossíntese de esteroides, diminuindo os níveis séricos de cortisol e testosterona, porém sem alterar as concentrações dos mineralocorticoides. Ademais, possui poucos efeitos colaterais, que incluem anorexia, vômitos, elevação na atividade de enzimas hepáticas, diarreia e icterícia, porém sua eficácia é menor quando comparado com o trilostano ou mitotano.

Os medicamentos utilizados para o tratamento do HPD deveriam ter como alvo preferencial o tumor da hipófise. No entanto, como a dopamina e a somatotropina exercem funções inibitórias na hipófise, busca-se utilizar drogas que atuem nos receptores pra dopamina (DR2) e somatotropina (SSTR2 e SSTR5), sendo que os cães com adenomas corticotrópicos apresentam muito mais receptores de Somatotropina do tipo SSTR2 que os demais (SANDERS; KOOISTRA; GALAC, 2018).

A cabergolina (Cbg) é um agonista dopaminérgico que se liga aos receptores tipo DR2 que se expressam, de maneira moderada, em adenomas corticotrópicos em cães. Em um estudo in vitro, a cabergolina não teve uma eficácia adequada (DE BRUIN *et al.*, 2008). Nos experimentos in vivo (CASTILLO *et al.*, 2008), 42,5% de um total de 40 animais apresentaram uma resposta favorável ao tratamento, com poucos efeitos colaterais, redução do adenoma corticotrófico, e redução do eACTH, podendo a Cbg ser indicada quando tratar-se de um adenoma intraselar (< 5 mm), ou localizado na PI. Já nos casos de tumores extra selares, o efeito esperado da droga vai variar de acordo com a expressão de receptores dopaminérgicos e a mesma deverá ser suspensa quando não houver resposta favorável em até 3 meses de uso (CASTILLO *et al.*, 2008).

No caso da Pasireotida, Sanders, Kooistra e Galac (2018), afirmam ser um análogo sintético da somatostatina que através da interação com receptores do tipo SSTR1, SSTR2, SSTR3, e SSTR5 apresenta o potencial de induzir apoptose tumoral. Conforme estudo de Lottati e Bruyette (2018), a pasireotida foi administrado em conjunto com trilostano ou mitotano em pacientes com macroadenomas de hipófise, houve diminuição da concentração plasmática de ACTH com melhoria dos sinais clínicos sem grandes efeitos colaterais, porém com pouco efeito sobre o tamanho do tumor.

O ácido retinóico inibe a proliferação, invasão e crescimento tumoral, além de induzir a apoptose e diferenciação celular em diversos tipos celulares através da redução de fatores de transcrição, os quais nos corticotrofos são essenciais para a biossíntese e secreção de ACTH. Esta é a principal modalidade terapêutica empregada na Argentina atualmente (CASTILLO; GALLELLI, 2010).

8.2 Radioterapia

A radioterapia é um tipo de tratamento usado em macroadenomas de hipófise (>10mm) em cães, pois alguns estudos demonstraram que cães, com tumor de hipófise que se expande dorsalmente, além da sela Túcica, quando não tratados rapidamente, têm uma tendência a desenvolver sinais neurológicos decorrentes do efeito de massa, causado pelo aumento do tumor e consequente compressão de estruturas adjacentes (SAWADA *et al.*, 2018 ;Wood *et al.*, 2007).

A radioterapia reduz o tamanho do tumor levando a melhora nos sinais neurológicos de cães com macroadenomas hipófise. No entanto, ela não faz o controle da hipersecreção hormonal, nem dos sinais clínicos do hipercortisolismo a curto prazo. Por isso, há a necessidade de um controle medicamentoso, além de avaliações endocrinológicas periódicas em cães que estão sendo tratados com radioterapia para o HPD (MAYER; TREUIL, 2007).

Segundo Behrend (2015), os efeitos da radioterapia podem ser a curto e longo prazo, sendo recomendado o tratamento com glicocorticoides, durante a radioterapia, com a finalidade de diminuir os efeitos agudos do tratamento.

8.3 Tratamento Cirúrgico

A hipofisectomia transesfenoidal é um procedimento complexo de difícil execução, devido a questões relacionadas com a técnica, equipamentos, curva de aprendizado do cirurgião e elevado custo. Apesar disso, vêm sendo utilizada com êxito no tratamento do HPD com resultados semelhantes aos encontrados nos seres humanos (MAMELAK; OWEN; BRUYETTE, 2013) e comparáveis com os resultados do tratamento médico do HPD com mitotano em cães (DEN HERTOOG *et al.*, 1999).

9 HISTÓRICO DA HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL EM CÃES

Os primeiros relatos de hipofisectomia utilizando cães como modelos experimentais ocorreram nos anos 60 e tinham como objetivo o estudo fisiológico da hipófise (HARA, 2020). O mesmo autor afirma que os primeiros relatos na medicina veterinária utilizando a técnica de cirurgia transesfenoidal para o tratamento do HPD canino ocorreram através do grupo de pesquisadores da Universidade de Utrecht.

De acordo com Rijnberk *et al.*, (1968 *apud* HARA, 2020) destacaram, pela primeira vez, a possibilidade da hipofisectomia ser potencialmente eficaz para o tratamento de cães com HPD, quando comparados com os resultados da adrenalectomia bilateral, que normalmente costumavam ocasionar a morte dos cães por distúrbios circulatórios. No entanto, devido a diversas dificuldades relacionadas com as diferenças anatômicas entre os crânios dos animais braquicefálicos e dolicocefálicos, além das dificuldades relacionadas com o procedimento em si, a técnica nunca conseguiu difundir-se e ser utilizada como um método de tratamento para cães com HPD (HARA, 2020). De acordo com Meij (1999), devido ao alto número de complicações durante as cirurgias experimentais, esta técnica demorou a ser introduzida na rotina clínica. Além disso, o autor comenta que as complicações mais comuns da época eram a dificuldade de localização correta da hipófise, hemorragias do seio cavernoso, dispneia e diabetes insípido, o que desencorajou a aplicação da técnica cirúrgica.

Precisava-se encontrar uma maneira de determinar, com exatidão a localização da hipófise durante a cirurgia, já que não se podia visualizar diretamente no campo cirúrgico, pois métodos mais avançados de imagem como TC e RM eram pouco difundidos na prática clínica de pequenos animais (HARA, 2020). Para tal, inicialmente, utilizou-se a colocação de 3 parafusos na parte ventral do osso esfenoide juntamente com imagens contrastadas do seio venoso para uma melhor localização da hipófise (HARA, 2020). Conforme, citado por Hara (2020), com essa técnica realizaram-se 18 cirurgias, através das quais pode-se perceber que o risco de contaminação era muito grande, já que a abertura do osso esfenoide ficava em uma posição abaixo da cavidade bucal e nasofaringe, acumulando fluidos corporais e os restos da lavagem do local na área cirúrgica, possibilitando contaminações.

Somente nos anos 90 que houve um detalhamento maior sobre a técnica de hipofisectomia transesfenoidal (HT), suas complicações e cuidados pós-operatórios por Meij

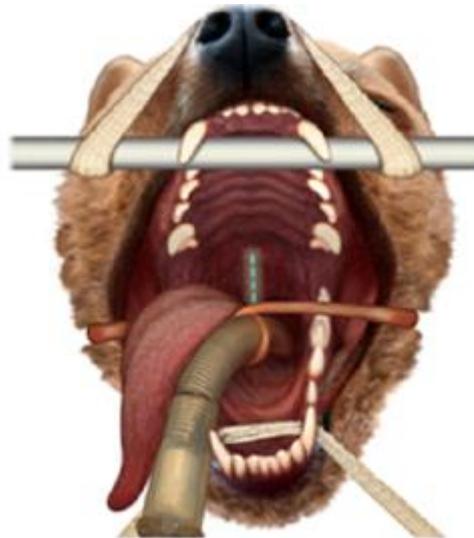
(1999), pois nesta época houve grandes avanços nas técnicas de imagem durante a cirurgia que colaboraram com a acurácia na localização dos tumores da hipófise (HARA, 2020).

9.1 Hipofisectomia transesfenoidal (HT)

Nos primórdios da hipofisectomia nos anos 60 a abordagem era feita por via temporal e devido ao alto índice de complicações pós-operatórias, optou-se por modificá-la, sendo feita por via transesfenoidal, desde então (MEIJ *et al.*, 1997).

De acordo com seu estudo, Meij *et al.*, (1997), o qual avaliou a técnica microcirúrgica para a HT, utilizando-se de oito cães da raça beagle, e modificando a posição do cão durante a cirurgia (Figura 11). Com apenas esta alteração, concluiu que a técnica era promissora para a cura do HP e que devido à alteração na posição do animal houve um melhor desfecho no pós-operatório.

Figura 11 — Posicionamento para hipofisectomia transesfenoidal.

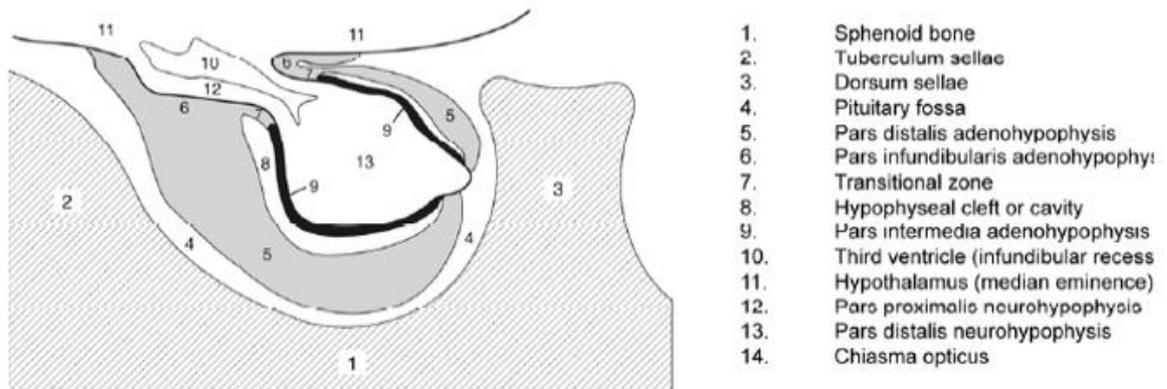


O cão é colocado em decúbito esternal, com o maxilar superior fixo a uma barra de metal presa à mesa cirúrgica. A cabeça do cachorro é fixada com fita adesiva. A mandíbula inferior é refletida para baixo e o pescoço é apoiado por uma almofada. Uma extremidade da mesa cirúrgica é inclinada para cima para dar ao cirurgião, sentado na frente do cão, uma visão quase perpendicular do palato.

Fonte: Mamelak; Owen; Bruyette, (2013, p. 371, tradução nossa)

Imagens por TC foram feitas com animais anestesiados em decúbito esternal. Fez-se um escaneamento transversal, perpendicularmente à base do crânio, a partir de uma posição mais rostral do quiasma óptico até uma posição mais caudal, porção dorsal da sela túrcica (Figura 12) (MEIJ *et al.*, 1997).

Figura 12 — Anatomia da Glândula Hipófise – Visão lateral



O desenho esquemático mostra as duas porções da hipófise; a adeno-hipófise (cinza e preto) e neuro-hipófise (branco) e suas respectivas sub-regiões. A glândula pituitária está situada na fossa pituitária, que é uma cavidade superficial no osso esfenóide.

Fonte: Hanson (2007, p. 19, tradução nossa)

De acordo com Meij *et al.*, (1997), faz-se uma incisão na linha média do palato mole; em seguida faz-se a retração da mucosa palatina com um afastador Gelpi e mantém-se o afastamento com suturas de ancoragem. A linha de incisão da mucosa que cobre o osso esfenoidal é indicada pelo tracejado (Figura 13). O processo hamular do osso pterigoide e a forma da lâmina cortical externa do osso esfenóide são palpados com um gancho. Na sequência outra gaze deve ser colocada na nasofaringe. Além disso, faz-se uma incisão na linha média do muco perióstio (Figura 14), posicionando-o lateralmente e logo expõe-se a lâmina externa do osso esfenóide (MEIJ *et al.*, 1997).

Figura 13 — Retração da mucosa palatina e área de incisão



Fonte: MEIJ *et al.* (1997, p. 298)

A posição da abertura do orifício com a broca é feita a partir de uma correlação feita pela observação de imagens de TC, onde se medem as distâncias da parte central da fossa pituitária, até a porção caudal do processo hamular do osso pterigoide (MEIJ *et al.*, 1997).

Durante a abertura do orifício cirúrgico com a broca para acessar a hipófise deve-se manter uma irrigação constante do local, para resfriamento e lavagem, com solução de cloreto de sódio a 0,9%. Vai-se progredindo da porção externa do osso esenoide em direção a sua porção interna. Deve-se descontinuar a perfuração ao conseguir observar a hipófise através de uma camada muito fina de osso (MEIJ *et al.*, 1997).

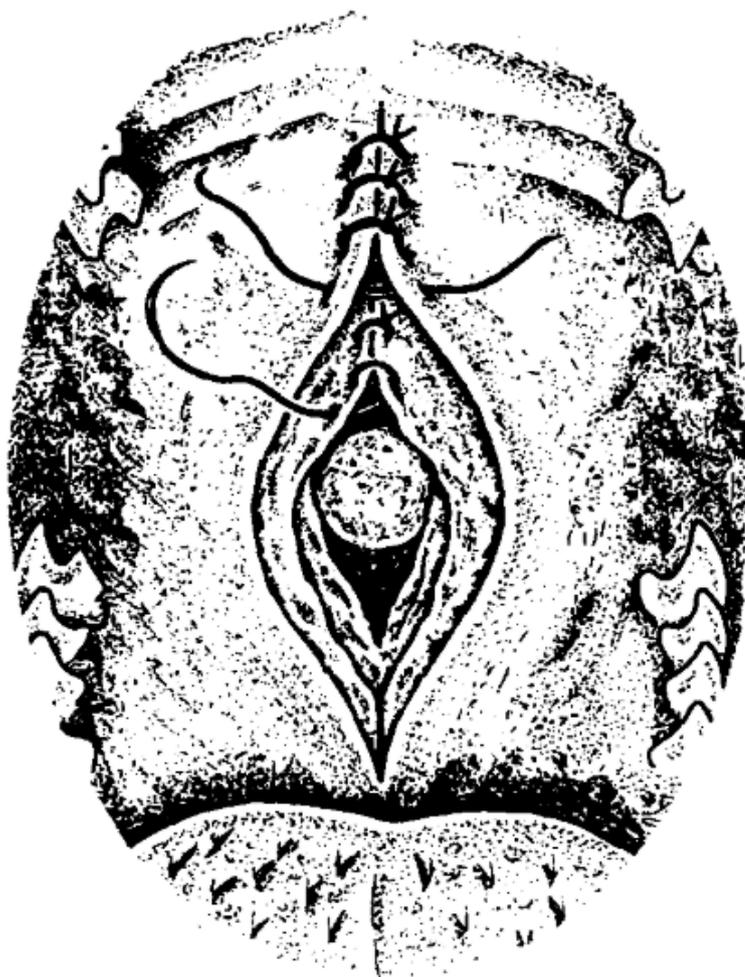
A hipófise é observada como uma estrutura rosada circundada pelo seio cavernoso de coloração mais azulada. Segue-se com a abertura com o auxílio de um instrumento para poder aumentar o orifício. Utiliza-se também lupas magnificadoras (MEIJ *et al.*, 1997).

De acordo com MEIJ *et al.*, (1997), o cirurgião precisa verificar se fez a retirada completa da hipófise, levando em conta critérios como, poder observar o recesso infundibular,

na superfície ventral do hipotálamo levando para o terceiro ventrículo. Faz-se, então, a curetagem da fossa pituitária e parte da sela dorsal, com auxílio de um gancho, buscando restos de tecido hipofisário.

A abertura cirúrgica da fossa pituitária deve ser fechada com a utilização de uma esponja gelatinosa absorvível para evitar o escorrimento de sangue e de líquido. No osso esfenoide, utiliza-se cimento ósseo, seguido do fechamento com o mucoperiósteo (Figura 13). E, para fechamento do palato mole deve-se fazer em duas camadas. Na camada mucosa voltada para a nasofaringe deve-se utilizar sutura simples contínua (Figura 13) e na camada mucosa voltada para orofaringe utiliza-se suturas interrompidas simples. (MEIJ *et al.*, 1997).

Figura 14 — Fechamento da ferida Cirúrgica



Fonte: MEIJ *et al.* (1997, p. 298)

9.2 Tratamento e cuidados no pós-operatório

Após a remoção da hipófise os animais devem receber hidrocortisona (1 mg/kg) a cada 6 horas, e uma gota de desmopressina 0,01% (apresentação intra-nasal), instilado na mucosa ocular a cada 8 horas. Para analgesia buprenorfina 0,3 µg/kg, subcutâneo a cada 8 horas durante 3 dias (MEIJ *et al.*, 1997).

Logo que o animal voltar a se alimentar e beber, deve-se iniciar a terapia de reposição com acetato de hidrocortisona 1 mg/kg a cada 12 horas e tiroxina 10 µg/kg a cada 12 horas por via oral. Após 2 semanas, deve-se diminuir a dose da cortisona para 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 12 horas, retirar a desmopressina após 1 semana. No entanto, a terapia antimicrobiana consistia na administração de gentamicina (3 mg/kg) e lincomicina (5 mg/kg) a cada 8 horas durante 24 horas, seguidas da administração oral de amoxicilina com ácido clavulânico 12,5mg/kg, a cada 12 horas por 10 dias (MEIJ *et al.*, 1997).

O monitoramento laboratorial pós-operatório, deve incluir concentrações plasmática dos íons sódio e potássio, bem como a osmolalidade as 0, 8, 24 e 48 horas, após o procedimento. Deve-se observar o comportamento de beber e registrar a ingesta de água (MEIJ *et al.*, 1997).

9.3 Principais complicações da hipofisectomia transesfenoidal

Todo procedimento cirúrgico, por mais simples que seja, possui riscos de complicações pós-operatórias. As complicações mais conhecidas e relacionadas com a hipofisectomia transesfenoidal são hemorragias, diabetes insípido central transitória, meningite bacteriana, ceratoconjuntivite seca, recorrência do HC e problemas visuais (HARA, 2020).

9.3.1 Hemorragias

As hemorragias do osso esponjoso podem ocorrer na hora de fazer o orifício no osso esfenóide e são de fácil controle. Porém, deve-se ter muita atenção com os vasos que formam o círculo de Willis, que caso sejam seccionados, podem levar o animal a morte, devido a uma hemorragia intensa (HARA, 2020).

9.3.2 Diabetes insípido central

A diabetes insípido central (CDI), pode ocorrer imediatamente após o procedimento cirúrgico, devido à deficiência na secreção do AVP/ADH, com a retirada completa da hipófise (BEHREND, 2015). Além disso, Hara (2020), afirma que o surgimento de hipernatremia aguda ($\text{Na} > 150 \text{mmol/L}$) devido a eliminação de uma urina diluída com baixa densidade, pode ocorrer de 4 a 16 horas pós cirurgia. Podendo os níveis de sódio ficarem em torno de 160 a 180 mmol/L e que caso não tratados, levarão a desmielinização no tronco encefálico (ponte e medula oblonga), culminando com uma encefalopatia fatal.

No pós-operatório deve-se manter os animais cateterizados por 3 a 5 dias, fazendo-se o monitoramento tanto do volume urinário como de sua densidade a cada 1-5 horas (HARA, 2020). Também pode-se administrar acetato de desmopressina na dose de 4 $\mu\text{g/kg}$ em forma de 2 vezes ao dia diretamente no saco conjuntival. Porém, deve-se ter cuidado para que um excesso de dose não cause toxicidade por água. Por isso após uma semana do início do tratamento deve-se reavaliar a necessidade de persistir com a reposição (HARA, 2020).

9.3.3 Dificuldade respiratória

Existem poucos relatos sobre dificuldade respiratória pós-cirurgia. Ela normalmente acontece em cães de raça pequena, com palato mole alongado ou hipertrofiado. Nos que possuem hipertrofia, pode ocorrer uma estenose da nasofaringe, derivada do processo inflamatório ocasionado pelas incisões e suturas no local (HARA, 2020). Esta condição pode ocorrer alguns dias após o procedimento. Nestes casos deve-se fazer oxigenoterapia, através da inserção de um cateter transdermal na traqueia cervical. O mesmo deve ser removido quando o animal voltar a respirar normalmente (HARA, 2020).

9.3.4 Ceratoconjuntivite seca (CCS)

Cães podem ter redução na produção de lágrimas ou ceratoconjuntivite seca (CCS) após a HT. Isso está diretamente relacionado com danos nos nervos da região petrosa durante o procedimento, o que leva a um déficit secretório-motor nas glândulas lacrimais. No entanto, a

causa e o nível da lesão ainda não estão completamente elucidados. Por outro lado, Hanson *et al.*, (2005), postulou que a CCS está relacionada a um dano isquêmico ao gânglio pterigopalatino devido ao tempo prolongado de abertura da boca, onde há uma grande pressão na área retro bulbar causada pelo processo coronóide da mandíbula. Com o tempo, foram reduzindo o grau de abertura mandibular, o que acabou por ter uma redução na ocorrência da CCS, porém sem conseguir explicar-se o fato de a CCS predominar no olho esquerdo (HANSON *et al.*, 2005).

Faz-se, portanto, de suma importância adicionar no protocolo pós-operatório, a avaliação da produção lacrimal por meio do teste de lágrima de Schirmer (MEIJ *et al.*, 1997).

9.4 Determinantes prognósticos e reincidência

Em cães a HT mostrou-se ser eficaz no tratamento do HPD. De acordo com seu estudo Hanson; Voorhout; Kooistra (2007), identificaram que fatores de risco, tais como idade avançada, tamanho da hipófise, concentração plasmática basal de ACTH, são importantes fatores prognósticos de sobrevivência pós-operatória em cães que foram submetidos a HT. No caso de cães com HPD e com macro adenomas, eles têm menor taxa de sobrevivência após a HT do que àqueles com micro adenomas.

Em relação à reincidência do tumor hipofisário, ainda neste estudo (HANSON; VOORHOUT; KOOISTRA, 2007), puderam evidenciar que uma hipófise aumentada, elevada concentração plasmática de α -MSH, a espessura do osso esfenóide e a média dos valores pré-operatórios da RC:CU são fatores de risco para a reincidência, após tratamento para HPD com a HT. Além disso, Van Rijn *et al.*, (2016) afirma que as reincidências normalmente ocorrem pelo recrescimento do adenoma, devido a uma pequena quantidade de células que não foram totalmente retiradas na cirurgia, ou células normais remanescentes que se transformaram em adenoma. E, o mesmo autor, ainda sugere que com um incremento nas habilidades do neurocirurgião em remover grandes tumores, e com uma melhora nos cuidados peri e pós-operatórios, poderá haver reversão dessa tendência.

Em relação a marcadores de proliferação celular, Miller *et al.*, (2018) em seu estudo, recomenda um protocolo para avaliação das hipófises retiradas durante a hipofisectomia, para poder diferenciar adenoma de hiperplasia, distinguir adenomas melanotróficos dos

corticotrofos, e avaliar o índice de proliferação celular, Ki-67, o qual sendo superior a 3% esteve relacionado com uma menor sobrevida após a hipofisectomia.

10 CONCLUSÃO

Com a evolução da medicina veterinária, a expectativa de vida dos animais aumenta, assim como as enfermidades relacionadas com a idade avançada nos cães. Além disso, muitas pessoas têm os cães como membros da família e gostariam que eles permanecessem com elas o maior tempo possível.

Sabe-se que o HPD é uma endocrinopatia que tem alta incidência na clínica de pequenos animais, especialmente em animais mais velhos. Apesar de existirem formas alternativas para o tratamento do HPD, e que são efetivas, essas não atacam diretamente a causa primária da doença, que é o adenoma hipofisário. Na verdade, muitas vezes acabam contribuindo para um aumento do mesmo. Por isso, se faz necessário que seja estimulado um tratamento curativo, ao invés de um tratamento paliativo, para que àquele seja aplicado rotineiramente.

No entanto, ao longo da elaboração deste trabalho foi possível observar o atraso da medicina veterinária brasileira neste aspecto. Enquanto nos anos 60, já começavam as pesquisas pré-clínicas, utilizando-se cães, para translacionar o tratamento do HPD em humanos, esse tipo de tratamento em nosso país está recém dando seus primeiros passos, com menos de cinco procedimentos realizados em pacientes com HPD pelo Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira, docente da Universidade Estadual do Norte Fluminense, UENF, Brasil.

Acredito que com aumento do interesse sobre a técnica, o avanço nos estudos, aperfeiçoamento das técnicas, e o barateamento de custos em tecnologia e nos tratamentos em breve será possível a realização deste tipo de procedimento como algo mais rotineiro. Além disso, fica evidente a necessidade de uma habilidade técnica para tal procedimento, por parte do neurocirurgião como da equipe, e vencer esta curva de aprendizado é igualmente um grande desafio.

Portanto, para se garantir um ótimo resultado do procedimento uma equipe multidisciplinar deve estar envolvida, ou seja, não somente o veterinário clínico geral, mas também o neurologista, o endocrinologista, o internista, e todos os envolvidos no pós-operatório imediato, algo que na realidade da medicina veterinária brasileira é restrito a grandes centros.

REFERÊNCIAS

- AURIEMMA, Edoardo *et al.* Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Illinois, v. 235, n. 4, p. 409 - 414, 2009.
- BEHREND, E.N *et al.* Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1292 -1304, Sept. 2013.
- BEHREND, Ellen N. Canine Hyperadrenocorticism. *In:* FELDMAN, Edward C *et al.* **CANINE AND FELINE ENDOCRINOLOGY**. 4th ed. St. Louis, Elsevier, 2015. cap. 10, p. 378-444.
- BENNAIM, Michael; SHIEL, Robert E; MOONEY, CARMEL T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs: Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. **The Veterinary Journal**, London, v. 252, n.105342, p. 1- 8, Oct. 2019a.
- BENNAIM, Michael; SHIEL, Robert E.; MOONEY, Carmel T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs: Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. **The Veterinary Journal**, London, v. 252, n.105343, p. 1- 8, Oct. 2019b.
- CASTILLO, V. A; GALLELLI, M. F. Corticotroph adenoma in the dog: Pathogenesis and new therapeutic possibilities. **Research in Veterinary Science**, Buenos Aires, v. 88, n. 1, p. 26-32, 2010.
- CASTILLO, V. A *et al.* Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. **Research in Veterinary Science**, Buenos Aires, Argentina, v. 85, n. 1, p. 26-34, Aug. 2008.
- De Bruin *et al.* Expression and functional analysis of dopamine receptor subtype 2 and somatostatin receptor subtypes in canine Cushing's disease. **Endocrinology**, V.149, p. 4357-4366, Sep. 2008.
- DEL MAGNO, Sara *et al.* Dynamic computed tomography of the pituitary gland using a single slice scanner in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. **Research in Veterinary Science Journal**, v. 107, p. 42 - 49, Apr. 2016.
- DEN HERTOOG, E. *et al.*, Results of non-selective adrenocorticolysis by O,p'-DDD in 129 dogs with pituitary-dependent Hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v.144, p. 12 – 17, 1999.

GALAC, Sara *et al.* Adrenals. *In: KOOISTRA, Hans S; RIJNBERK, (ed.) Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text.* 2nd ed. Hannover: Schlütersche, 2010. cap. 4, p. 93 - 142.

GAVIN, Patrick R, Comparative Imaging. *In: GAVIN, Patrick R.(ed.); BAGLEY, Rodney S.(ed.) Practical Small Animal MRI.* Ames, Wiley-Blackwell, 2009, cap 1, p. 1 - 3.

HALL, John E. Adrenal Hormones. *In: HALL, John E. GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY.* 13th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016. cap. 78, p. 965 - 982.

HANSON, Jeanette M *et al.* Efficacy of Transsphenoidal Hypophysectomy in Treatment of Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 687-694, Mar. 2005.

HANSON, J.M. Pathobiology and Oncogenesis of pituitary corticotroph adenomas in dogs, f. 220, PhD Thesis, Doctorate degree, Veterinary Sciences, Utrecht University, Netherlands, 2007

HANSON, JEANETTE M; VOORHOUT, GEORGE; KOOISTRA, HANS S. Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Neurosurgery**, Utrecht, v. 107, p. 830 - 840, 2007.

HARA, YASUSHI. Transsphenoidal Surgery in Canines: Safety, Efficacy and Patient Selection. **Veterinary Medicine: Research and Report**, Tokyo, p. 1-14, Jan. 2020.

HECHT, Silke; SCHWARZ, Tobias. Pituitary Gland. *In: SCHWARZ, Tobias (Org.); In: SAUNDERS, Jimmy (ed.). Veterinary Computed Tomography.* 1st ed. John Wiley & Sons Ltd., 2011. cap. 20, p. 197 - 203.

KOOISTRA, H S *et al.* Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Endocrinology**, Great Britain, v. 152, p. 387 - 394, 1997.

KOOISTRA, Hans S; RIJNBERK, Ad. Protocols and Algorithms: Adrenal Cortex. *In: KOOISTRA, Hans S (Org.); RIJNBERK, Ad (Org.). Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: an illustrated text.* 2nd ed. Hannover, Schlütersche, 2010. cap. 12, p. 308 - 310.

LOTTATI, Maya; BRUYETTE, David S. Outcomes of the addition of pasireotide to traditional adrenal-directed treatment for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism secondary to macroadenoma: 9 cases (2013–2015). **Journal of Veterinary Medical Association**, Long Beach, v. 252, n. 11, p. 1403 - 1408, Jun. 2018.

MACHADO, Angelo B. M; HAERTEL, Lucia Machado. Estruturas e Funções do Hipotálamo. *In*: MACHADO, Angelo B. M; HAERTEL, Lucia Machado. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo, Atheneu, 2014. cap. 22, p. 217-225.

MAMELAK, Adam N; OWEN, Tina Jo; BRUYETTE, David. Transsphenoidal Surgery Using a High Definition Video Telescope for Pituitary Adenomas in Dogs with Pituitary Dependent Hypercortisolism: Methods and Results. **Journal of Veterinary Surgery**, Los Angeles, v. 43, n. 4, p. 369-379, Dec. 2013.

MAYER, Monique N; TREUIL, Philip L. Radiation therapy for pituitary tumors in the dog and cat. **Canadian Veterinary Journal**, Dallas, v. 48, n. 3, p. 316-318, Mar. 2007.

MEIJ, B. Hypophysectomy in dogs: A review. **Veterinary Quarterly**, Utrecht, v. 21, p. 134 - 141, Oct. 1999.

MEIJ, BJÖRN *et al.* Transsphenoidal Hypophysectomy in Beagle Dogs: Evaluation of a Microsurgical Technique. **Veterinary Surgery**, Utrecht, v. 26, p. 295 - 309, June. 1997.

MEIJ, Björn P; KOOISTRA, Hans S; RIJNBERK, Ad. Hypothalamus-Pituitary System. *In*: KOOISTRA, Hans S (Org.); RIJNBERK, Ad (Org.). **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text**. 2nd. Hannover, Schlütersche, 2010. cap. 2, p. 13.

MEIJ, Björn; VOORHOUT, George; RIJNBERK, AD. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats Bjorn. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Ireland v. 197, p. 89-96, 2002.

MILLER, Margaret A *et al.* Immunohistochemical Evaluation of Canine Pituitary Adenomas Obtained by Transsphenoidal Hypophysectomy. **Veterinary Pathology**, Indiana, USA, p. 1 - 7, 2018.

OWEN, TINA J; MARTIN, Linda G; ANNIE V., Annie V. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors and Other Sellar Masses. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Washington, v. 48, n. 1, p. 129-151, 2017.

PAPICH, Mark G. **Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal**. 4th ed. St. Louis, Elsevier, 2016, p. 813-814.

PÉREZ-ALENZA, Dolores; MELIÁN, Carlos. Hyperadrenocorticism in Dogs. *In*: ETTINGER, Stephen J (Org.); FELDMAN, Edward C; CÔTÉ, Etienne. **Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and Cat**. 8th ed. Elsevier, 1. v in 2, 2017. cap. 306, p. 1797-1811.

PÖPPL *et al.* Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, v.44, n.1379, Porto Alegre, June, 2016

PÖPPL, A. G; MARTINS, F. S.M; CARVALHO, G. L. C. Hiperadrenocorticismo Canino. *In:* DE NARDI, Andriago Barboza (Org.); DA ROZA, Marcello Rodrigues (Org.). **Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais PROMEVET Pequenos Animais**: Programa de Atualização em Medicina Veterinária. 1. ed. Porto Alegre: Artmed Panamericana, v. C4V4, 2019, p. 9 - 95.

SANDERS, K; KOOISTRA, H S; GALAC, S. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. **The Veterinary Journal**, London, v. 241, p. 42-51, 2018.

SAWADA, HARUMI *et al.* Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. **Research in Veterinary Science**, Toronto, v. 118, p. 19-26, Jan. 2018.

TESHIMA, TAKAHIRO *et al.* Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. **Domestic Animal Endocrinology**, Tokyo, v. 36, n. 1, p. 32-44, 2009.

VAN BOKHORST, Kirsten L *et al.* Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Netherlands, v. 33, p. 72-78, 2019.

VAN DER VLUGT-MEIJER, Roselinda H; MEIJ, Björn P; VOORHOUT, George. Dynamic computed tomographic evaluation of the pituitary gland in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Utrecht, v. 65, n. 11, p. 1518 - 1524, Nov. 2004.

VAN RIJN, S.J *et al.* The Influence of Pituitary Size on Outcome After Transsphenoidal Hypophysectomy in a Large Cohort of Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism S. **Journal of Veterinary Medicine**, Utrecht, v. 30, p. 989 - 995, May. 2016.

VOORHOUT, G. CISTERNOGRAPHY COMBINED WITH LINEAR TOMOGRAPHY FOR VISUALIZATION OF THE PITUITARY GLAND IN HEALTHY DOGS: A Comparison with Computed Tomography. **Veterinary Radiology**, Utrecht, v. 31, n. 2, p. 68 - 73, 1990.

WOOD, Farica D *et al.* Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989-2005). **Journal of The American Veterinary Medical Association**, Davis, v. 231, n. 7, p. 1081-1085, 2007.