

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

**HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: UMA ABORDAGEM  
DERMATOLÓGICA**

Liége Cristine Fiegenbaum

**PORTO ALEGRE**

**2013/2**

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

**HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: UMA ABORDAGEM  
DERMATOLÓGICA**

**Autora: Liége Cristine Fiegenbaum**

**Monografia apresentada à faculdade de  
veterinária como requisito parcial para  
obtenção do grau de Médico Veterinário**

**Orientador: Daniel Guimarães Gerardi**

**Coorientador : Frederico Aécio  
Carvalho Soares**

**PORTO ALEGRE**

**2013/2**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família pelo apoio incondicional durante esses anos de curso. A orientação e o amor deles me guiaram neste caminho e mantiveram-me focada nos meus objetivos, sempre regido pelos valores da nossa união familiar.

Ao Saulo Pasko, meu companheiro, por ter estado ao meu lado durante a graduação. Seu apoio e carinho me ajudaram a passar por esta etapa e a torná-la mais agradável e feliz.

Sou grata ao meu coorientador, o Médico Veterinário Frederico Aécio Carvalho Soares, por todo comprometimento e disposição em me guiar na elaboração deste trabalho.

Por fim, agradeço imensamente ao meu orientador, o Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi, por todos os ensinamentos acadêmicos, profissionais e pessoais.

## RESUMO

O hiperadrenocorticismo (HAC) ou Síndrome de Cushing decorre do excesso crônico de glicocorticoides circulantes, resultando em alterações físicas e bioquímicas, sendo a endocrinopatia mais comumente encontrada em cães. As formas espontâneas do hiperadrenocorticismo são: dependente de pituitária (HDP) e o dependente de adrenal (HDA). O HDP é a causa mais comum de HAC espontâneo, sendo responsável por 80 a 85% dos casos, já o HDA, representa somente 15 a 20% dos casos. O hiperadrenocorticismo também pode ser causado pela administração exógena excessiva ou prolongada de glicocorticoides e, neste caso, é denominado de hiperadrenocorticismo iatrogênico. A doença pode acometer qualquer raça de cão, contudo, algumas raças tem maior predisposição ao HDP e o HDA ocorre mais frequentemente em raças maiores. Geralmente cães de meia idade a idosos são mais acometidos e fêmeas são mais propensas a desenvolver tumores de adrenal. Classicamente, cães com HAC apresentam poliúria, polidipsia, polifagia, respiração ofegante, fraqueza muscular leve, alopecia, abdome distendido e letargia. Contudo, o cão pode não apresentar os sinais clássicos da doença e possuir unicamente sinais dermatológicos. Alopecia é a alteração dermatológica mais frequente em cães com hiperadrenocorticismo, ocorrendo devido ao efeito do cortisol sobre o ciclo de crescimento do pelo. Além disso, o cortisol também tem efeito inibidor sobre as mitoses celulares no tecido epidérmico, assim como na multiplicação e migração dos fibroblastos, o que resulta em um animal com a pele fina e de elasticidade diminuída. A vasculatura subcutânea de um cão com HAC torna-se evidente e sensível, podendo haver rompimentos de vasos sanguíneos, dando origem a petéquias e equimoses. A alta concentração de cortisol circulante causa imunossupressão e, por conseguinte, a pele fica mais suscetível a infecções secundárias. Comedos comumente são encontrados na superfície ventral do abdome em 25 a 34% dos cães com HAC. Tendo uma patogênese que ainda não está bem elucidada, a calcinose cutânea parece ocorrer devido ao depósito de cálcio na derme ou no tecido subcutâneo, dando origem à pápulas e placas esbranquiçadas, irregulares, granulosas e firmes. A hiperpigmentação cutânea acomete cerca de 30% dos cães com HAC e apresenta-se no cão como máculas hipermelânicas. A exposição excessiva e prolongada do organismo aos glicocorticoides deixa-o suscetível ao desenvolvimento de doenças concomitantes, sendo essas, complicações do hiperadrenocorticismo. O diagnóstico do HAC é realizado através de uma boa anamnese, do reconhecimento e avaliação dos sinais clínicos presentes, da identificação de doenças concomitantes, dos resultados dos testes diagnósticos adequados e de maneira opcional, diferenciação entre os tipos de HAC. As opções de tratamento para essa endocrinopatia em questão são: mitotano, trilostano, cetoconazol, L-deprenil, ciproeptadina e bromocriptina. No entanto, o tratamento que tem apresentado melhor custo benefício é através da utilização do mitotano ou do trilostano. O prognóstico do cão acometido é dado levando-se em conta fatores como a idade, o estado geral do paciente, a abordagem terapêutica e a monitorização do animal.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing, glicocorticoide, pele.

## ***ABSTRACT***

The hyperadrenocorticism (HAC) or Cushing's syndrome occurs due to a chronic excess of circulating glucocorticoids, resulting in physical and biochemical changes, being an endocrine disorder which is more commonly found in dogs. Hyperadrenocorticism can be caused by excessive or prolonged exogenous glucocorticoid administration, being named iatrogenic hyperadrenocorticism. The spontaneous forms of hyperadrenocorticism are: dependent on pituitary (PDH) and adrenal dependent (ADH). The PDH is the most common cause of spontaneous HAC, accounting for 80-85 % of the cases, ADH, represents only 15-20 % of cases. The disease can affect any breed of dog, however, some breeds have a greater predisposition to PDH and ADH occurs more frequently in larger breeds. Dogs usually middle aged and older are most affected and females are more likely to develop adrenal tumors. Classically, dogs with HAC present polyuria, polydipsia, polyphagia, panting, mild muscle weakness, alopecia, abdominal distension and lethargy. However, the dog may not exhibit the classic signs of the disease and have only dermatological signs. Dermatological Alopecia is the change that occurs in most dogs with Cushing, occurring due to the effect of cortisol on the growth cycle of hair. Furthermore, cortisol also has an inhibitory effect on cell mitosis in epidermal tissue, as well as in fibroblast migration and proliferation, resulting in an animal with a thin skin and decreased elasticity. The subcutaneous vasculature of a dog with HAC becomes clear and sensitive; there may be disruptions of blood vessels, leading to severe petechiae and ecchymoses. High levels of cortisol cause immunosuppression and therefore the skin is more susceptible to secondary infections. Comedones commonly are found on the ventral surface of the abdomen in 25-34 % of dogs with HAC. Having a pathogenesis that is still not well elucidated, cutaneous calcinosis appears to be due to calcium deposition in the dermis or subcutaneous tissue, giving rise to papules and whitish, irregular, lumpy and firm boards. Cutaneous hyperpigmentation affects about 30% of dogs with HAC and presents itself as the dog hypermelanotic stains. Excessive and prolonged exposure of the organism to glucocorticoids leaves the animals susceptible to the development of concomitant diseases, and these are the main complications of Cushing. The diagnosis of HAC is accomplished through a careful medical history, recognition and evaluation of clinical signs present, the identification of concomitant diseases, the results of appropriate diagnostic tests and optionally, differentiating between types of HAC. Treatment options for this endocrine disease are: mitotane, trilostane, ketoconazole, deprenyl, bromocriptine and cyproheptadine. However, veterinarians considered the best results are shown in the treatment through the use of trilostane or mitotane. The prognosis for the affected dog is given taking into account factors such as age, general condition of the patient, and monitoring the therapeutic approach of the animal.

Keywords: Cushing's syndrome, glucocorticoids, skin.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b>	Acentuada distensão abdominal em um cão com hiperadrenocorticismo..	14
<b>FIGURA 2</b>	Alopecia bilateralmente simétrica do tronco e das extremidades em um Poodle miniatura fêmea de 13 anos de idade com PDH.....	17
<b>FIGURA 3</b>	Alopecia irregular e descamação furfurácea em um Cocker spaniel, macho, intacto com HAC.....	17
<b>FIGURA 4</b>	Vascularização da derme proeminente e comedões em um macho adulto castrado SRD com HDP. A hérnia umbilical é um achado acidental.....	18
<b>FIGURA 5</b>	Comedões localizados ao redor dos mamilos.....	19
<b>FIGURA 6</b>	Região inguinal de um cão da raça Poodle com HAC. Podem ser vistas, áreas de calcinose cutânea erodindo através da epiderme. Comedões também estão presentes.....	21
<b>FIGURA 7</b>	Calcinose cutânea difusa envolvendo a região dorsal do pescoço de um Staffordshire bull terrier. A pele encontra-se ulcerada e secundariamente infectada.....	21
<b>FIGURA 8</b>	Lesões leves de calcinose cutânea aparecendo como pápulas eritematosas ou pústulas.....	22
<b>FIGURA 9</b>	Alopecia e hiperpigmentação nas extremidades dos membros de um Pinscher miniatura, fêmea, castrada.....	23

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>ETIOLOGIA</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Hiperadrenocorticismo dependente de pituitária</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2</b>	<b>Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>Hiperadrenocorticismo iatrogênico</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Hiperadrenocorticismo atípico</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5</b>	<b>Outras causas potenciais de hiperadrenocorticismo</b> .....	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>ASPECTOS CLÍNICOS</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Predisposição</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Sinais Clínicos</b> .....	<b>12</b>
3.2.1	Poliúria e Polidipsia .....	13
3.2.2	Polifagia .....	13
3.2.3	Abdome pendular .....	14
3.2.4	Alterações musculoesqueléticas .....	15
3.2.5	Manifestações dermatológicas .....	15
3.2.5.1	Alopecia .....	16
3.2.5.2	Pele fina e inelástica .....	18
3.2.5.3	Piodermite, seborreia e demodicose .....	18
3.2.5.4	Comedões .....	19
3.2.5.5	Calcinose cutânea .....	19
3.2.5.6	Hiperpigmentação .....	22
3.2.5.7	Seborreia .....	23
3.2.6	Sinais respiratórios .....	23
3.2.7	Hipertensão .....	24
3.2.8	Alterações cardíacas .....	24
3.2.9	Alterações reprodutivas .....	24
3.2.10	Complicações do hiperadrenocorticismo .....	25
<b>4</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1</b>	<b>Patologia clínica</b> .....	<b>28</b>
4.1.1	Bioquímica sérica .....	28
4.1.2	Hemograma .....	30
4.1.3	Urinálise .....	30
<b>4.2</b>	<b>Diagnóstico por imagem</b> .....	<b>31</b>
4.2.1	Exame radiográfico .....	31

4.2.2	Ultrassonografia .....	32
4.2.3	Tomografia computadorizada e ressonância magnética .....	32
<b>4.3</b>	<b>Testes de função endócrina .....</b>	<b>32</b>
4.3.1	Razão cortisol: creatinina urinária .....	33
4.3.2	Teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD).....	33
4.3.3	Teste de estimulação pelo hormônio adrenocorticotrópico .....	34
4.3.4	Prova de supressão com alta dose de dexametasona .....	35
4.3.5	Concentração de hormônio adrenocorticotrópico endógeno .....	35
<b>4.4</b>	<b>Diagnóstico diferencial .....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>TRATAMENTO .....</b>	<b>37</b>
<b>5.1</b>	<b>Mitotano .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2</b>	<b>Trilostano .....</b>	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Cetoconazol .....</b>	<b>38</b>
<b>5.4</b>	<b>Hidroclorido de Selegilina (L-Deprenil) .....</b>	<b>39</b>
<b>5.5</b>	<b>Outras hipóteses terapêuticas .....</b>	<b>39</b>
<b>5.6</b>	<b>Adrenalectomia .....</b>	<b>39</b>
<b>5.7</b>	<b>Hipofisectomia .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>PROGNÓSTICO .....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo (HAC), também conhecido como Síndrome de Cushing, é a endocrinopatia mais comumente encontrada em cães (NELSON & COUTO, 2010) que decorre de um excesso crônico de glicocorticóides circulantes, resultando em um conjunto de alterações físicas e bioquímicas. Tal distúrbio raramente é encontrado em gatos (MOONEY & PETERSON, 2004). É classificado como sendo dependente de pituitária, dependente de adrenal ou iatrogênico. O hiperadrenocorticismo dependente de pituitária (HDP) é a causa mais comum de HAC espontâneo em cães, sendo responsável por aproximadamente 80% a 85% dos casos. A forma menos comum de HAC em cães é causada por tumores adrenocorticais (HAD) e representam 15% a 20% dos casos de HAC espontâneo. A forma iatrogênica resulta da administração exógena excessiva ou prolongada de glicocorticóides (NELSON & COUTO, 2010).

Como resultado da exposição crônica ao excesso de glicocorticóides, o animal acometido manifesta uma série de sinais clínicos e anormalidades bioquímicas. Entretanto o animal pode apresentar a síndrome e ser assintomático ou apresentar apenas alterações dermatológicas (ZUR & WHITE, 2011).

Por se tratar de uma enfermidade bastante comum em cães e que envolve o conhecimento multissistêmico, este trabalho visa auxiliar os médicos veterinários através da atualização de bibliografias sobre o assunto. Portanto, o objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre o hiperadrenocorticismo em cães, na qual será abordada detalhadamente as principais alterações dermatológicas.

## 2 ETIOLOGIA

O hiperadrenocorticismo pode ser espontâneo ou iatrogênico. O HAC espontâneo pode estar associado à secreção exagerada de ACTH pela hipófise, sendo assim classificado em dependente de pituitária (HDP), ou associado a uma doença primária da glândula adrenal, o qual denomina-se hiperadrenocorticismo dependente de adrenal (HAD). A forma iatrogênica resulta da administração excessiva ou prolongada de glicocorticóides pelo médico veterinário ou tutor.

### 2.1 Hiperadrenocorticismo dependente de pituitária

O HDP é a forma mais comum de hiperadrenocorticismo espontâneo (cerca de 80% a 85% dos casos) e decorre da presença de um tumor hipofisário funcional produtor de quantidades excessivas de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). O adenoma da *pars distalis* é a alteração histológica mais comum, seguido pelo adenoma da *pars intermedia* e, em menor frequência, alguns cães apresentam um carcinoma funcional da pituitária. Aproximadamente 80% dos cães com HDP possuem tumores pituitários menores que 10 mm de diâmetro e apenas 10% a 20% possuem macroadenomas com mais de 10 mm de diâmetro. Esses tumores, apesar do crescimento lento, possuem potencial de comprimir ou invadir estruturas adjacentes causando sinais neurológicos (NELSON & COUTO, 2010).

Em virtude do excesso de ACTH secretado, ocorre hiperplasia adrenocortical bilateral e conseqüente secreção de cortisol pelo córtex da adrenal. A secreção de ACTH persiste pois o mecanismo de retroalimentação normal de inibição deste hormônio pelos níveis de cortisol não está presente.

### 2.2 Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

Outra forma de hiperadrenocorticismo espontâneo, porém menos comum, representando 15% a 20% dos casos, é o hiperadrenocorticismo adrenal-dependente. Esta forma é causada por tumores adrenocorticais que normalmente são unilaterais. O adenoma e o carcinoma adrenocortical ocorrem com a mesma frequência (NELSON & COUTO, 2010). Os adenomas funcionais da adrenal são tumores benignos, pequenos, bem delimitados, geralmente não invasivos e não metastáticos. Os carcinomas adrenocorticais normalmente são maiores, com capacidade de invadir estruturas adjacentes (por exemplo, veia

frenicoabdominal, veia cava caudal e rim), hemorrágicos, necróticos e com potencial metastático para órgãos como fígado, pulmões e rins. Não há características clínicas ou bioquímicas consistentes que diferenciem cães com adenomas funcionais da adrenal daqueles com adrenocarcinomas (NELSON & COUTO, 2010).

Os tumores adrenocorticais bilaterais raramente ocorrem 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 causas mais comuns de massas adrenais bilaterais nos caninos. A hiperplasia macronodular das adrenais, cuja patogênese não é muito clara, também ocorre em cães. Esses animais apresentam adrenais macroscopicamente aumentadas e com nódulos múltiplos de tamanhos variados na região cortical (NELSON & COUTO, 2010).

Os tumores adrenocorticais que causam hiperadrenocorticismos, seja ele carcinoma ou adenoma, agem de maneira autônoma e funcional, secretando quantidades excessivas de cortisol, independentemente do controle pituitário. As concentrações plasmáticas circulantes de ACTH são suprimidas e conseqüentemente ocorre a atrofia cortical da adrenal contralateral, e também das células normais da adrenal envolvida (NELSON & COUTO, 2010). A remoção da adrenal acometida resultará em hipoadrenocorticismos pós-operatório, sendo indispensável a suplementação de glicocorticóides já que a adrenal contralateral está atrofiada. A administração de mineralocorticóides não é necessária já que o ACTH não é um estímulo primário para a secreção de aldosterona pela glândula adrenal (PETERSON, 2007).

### **2.3 Hiperadrenocorticismos iatrogênicos**

Esta forma de hiperadrenocorticismos é decorrente da administração exógena excessiva ou prolongada de glicocorticóides pelo médico veterinário ou proprietário. Glicocorticóides são utilizados em tratamentos de distúrbios alérgicos ou imunomediados. A administração de medicamentos a base de glicocorticóides também ocorre em tratamentos de doenças de pele, orelhas e olhos, especialmente em cães pequenos (com peso inferior a 10 kg) com tratamento prolongado (NELSON & COUTO, 2010). Com a administração prolongada de glicocorticóides, há a supressão das concentrações plasmáticas de ACTH, resultando em atrofia adrenocortical bilateral.

### **2.4 Hiperadrenocorticismos atípicos**

Cães com Hiperadrenocorticismo atípico ou Síndrome de Cushing Atípica apresentam sinais clínicos e achados hematológicos e bioquímicos compatíveis com HAC clássico, porém os resultados dos testes endócrinos apresentam-se permanentemente normais ou duvidosos. Um desequilíbrio de um ou mais intermediários do hormônio esteroide adrenocortical, necessário para a síntese de cortisol, pode ser a causa possível (NELSON & COUTO, 2010). Ainda segundo Nelson & Couto, sugeriu-se que uma deficiência relativa nas enzimas 21- $\beta$ -hidroxilase ou 11- $\beta$ -hidroxilase, necessárias à síntese de cortisol, provoque acúmulo de precursores esteroidais, onde a alta concentração desses podem causar os sinais clínicos de HAC ou podem ser desviados para vias metabólicas alternativas e causar excesso em outros hormônios esteroides, a exemplo da androstenediona. Portanto, cães que apresentam a forma atípica de HAC possuem concentrações séricas de cortisol normais ou inconclusivas e aumento de um ou mais hormônios esteroides adrenocorticais intermediários, especialmente a 17-hidroxiprogesterona.

Uma das manifestações de Hiperadrenocorticismo atípico é o Pseudo-Cushing, também chamada de Alopecia X em que são observadas apenas anormalidades cutâneas como hiperpigmentação e alopecia bilateral simétrica. Alterações hematológicas e/ou bioquímicas, compatíveis com HAC, não são encontradas. Previamente, devido à patogênese não estar bem esclarecida, essa manifestação foi denominada Alopecia Responsiva ao Hormônio do Crescimento, Dermatose Responsiva a Castração e Hiperplasia Adrenal Congênita. Estudos recentes apontam que esta condição esteja relacionada à esteroidogênese anormal, assim como o HAC atípico. Segundo Peterson (2009), cães com Alopecia X podem responder à castração, metiltestosterona, a melatonina, suplementação com hormônio do crescimento e a terapia com trilostano ou mitotano.

## **2.5 Outras causas potenciais de hiperadrenocorticismo**

Existem alguns relatos de cães com Hiperadrenocorticismo dependente de pituitária que possuem concomitantemente tumores de adrenal (GRECO *et al.*, 1999). Tumores bilaterais de adrenal também têm sido relatados, mas são raros (Ford *et al.*, 1993). Hiperadrenocorticismo devido a uma produção ectópica de ACTH é uma causa muito rara de HAC, com apenas um caso suspeito relatado. Segundo Galac e colaboradores (2003), a produção ectópica de ACTH pode ser uma causa rara de hiperadrenocorticismo no cão. No ano de 2005, Galac e colaboradores, relataram um caso de um cão da raça Pastor-alemão, de

oito anos de idade, possuía HAC devido à secreção ectópica de ACTH provavelmente devido a um tumor neuroendócrino abdominal.

### 3 ASPECTOS CLÍNICOS

#### 3.1 Predisposição

O hiperadrenocorticismo espontâneo é uma doença que acomete cães de meia-idade a idosos. Segundo Nelson & Couto (2010), essa desordem acomete cães de 6 anos de idade ou mais, com uma média de 10 anos de idade, porém já se documentou essa anormalidade em cães com menos de 1 ano. O hiperadrenocorticismo dependente de pituitária é geralmente uma doença de cães com idade entre 2 a 16 anos, em média de 7 a 9 anos. Por outro lado, cães com hiperadrenocorticismo dependente de adrenal tendem a ser mais velhos, variando entre 6 e 16 anos e com uma média de idade de 11 a 12 anos (REUSCH & FELDMAN, 1991).

Tumores de adrenais são mais diagnosticados em fêmeas do que machos, embora não se afirme que haja predisposição sexual. Em uma pesquisa, entre 60 e 65% dos cães com tumores adrenocorticais funcionais foram fêmeas. Entretanto, não há diferença significativa na distribuição por sexo no hiperadrenocorticismo dependente de pituitária (REUSCH & FELDMAN, 1991).

O hiperadrenocorticismo dependente de pituitária e o adrenal-dependente são diagnosticados em diferentes raças, porém o HDP tende a ocorrer mais em cães de raças menores, como Poodles, Dachshunds, várias raças de Terrier como Yorkshire e Jack Russell (MOONEY & PETERSON, 2004). Cerca de 75% dos cães com HDP pesam menos de 20 kg. Aproximadamente 50% dos cães com TAH funcionais pesam mais de 20 kg segundo Nelson & Couto (2010).

#### 3.2 Sinais Clínicos

Por ser uma doença de progressão lenta e insidiosa, o hiperadrenocorticismo muitas vezes passa despercebido aos olhos do tutor, ou até mesmo é confundido com sinais de senilidade do cão (MOONEY & PETERSON, 2004). Em alguns casos, os sinais clínicos podem ser intermitentes, com períodos de remissão e recaída (PETERSON *et al.*, 1982b), enquanto em outros, pode haver um início rápido com aparente progressão dos sinais clínicos. Normalmente os cães afetados desenvolvem uma combinação clássica de sinais clínicos, associados com o aumento de glicocorticóides circulantes (REUSCH & FELDMAN, 1991).

O mais comum em um cão com hiperadrenocorticismo é a apresentação de poliúria, polidipsia, polifagia, abdome distendido, ofegos, alopecia endócrina, leve fraqueza muscular e

letargia (NELSON & COUTO, 2010). Como citado por Reusch e Feldman (1991), cães de raças maiores e com início recente da doença, podem demonstrar apenas alguns sinais ao invés dos sinais clínicos geralmente observados em cães de raças menores. Segundo Nelson e Couto (2010), quanto mais sinais forem evidentes na história, maior é o índice de suspeição de Hiperadrenocorticismo.

Cães que apresentam tumores adrenocorticais de rápido crescimento muitas vezes podem apresentar rápido surgimento dos sinais clínicos com consequente progressão efetiva da enfermidade (FELDMAN, 2000).

### 3.2.1 Poliúria e Polidipsia

Sinais clínicos como poliúria e polidipsia comumente são encontrados em cães com Hiperadrenocorticismo, cerca de 90% dos casos, porém não são sinais exclusivos da doença. Polidipsia, definida como a ingestão superior a 100 ml/kg de peso corporal por dia de água e poliúria, definida como a produção de urina maior que 50 ml/kg de peso corporal por dia são observados em quase todos os casos de hiperadrenocorticismo. Normalmente, sede excessiva, noctúria e micção em locais inadequados, são relatados pelos proprietários de cães com HAC (FELDMAN, 2009; Alenza, 2011; MOONEY & PETERSON, 2004). A polidipsia ocorre secundariamente a poliúria (KOOISTRA & GALAC, 2010; HERRTAGE, 2011), cuja causa precisa ainda não está bem esclarecida, porém desconfia-se que se deve ao aumento da taxa de filtração glomerular, à inibição da liberação e ação do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos renais ou, eventualmente, a inativações aceleradas de ADH (MOONEY & PETERSON, 2004). Cães com macroadenomas podem mostrar sinais de Diabetes insípido concomitantemente devido à compressão do lóbulo posterior da hipófise e hipotálamo.

### 3.2.2 Polifagia

Muitos tutores consideram o aumento de apetite do cão um sinal de boa saúde, porém, quando o animal não costumava se alimentar muito e começa a apresentar apetite voraz, passa a ser motivo de preocupação. A polifagia é um sinal frequente em mais de 90% dos casos de cães com hiperadrenocorticismo, e ocorre pela diminuição da concentração de Hormônio liberador de corticotrofina (HCR) e pelo efeito anti-insulínico do cortisol (HERRTAGE, 2004). Contudo, este sinal clínico só tem sido relacionado ao hiperadrenocorticismo na espécie canina (GUPTILL *et al.*, 1997).

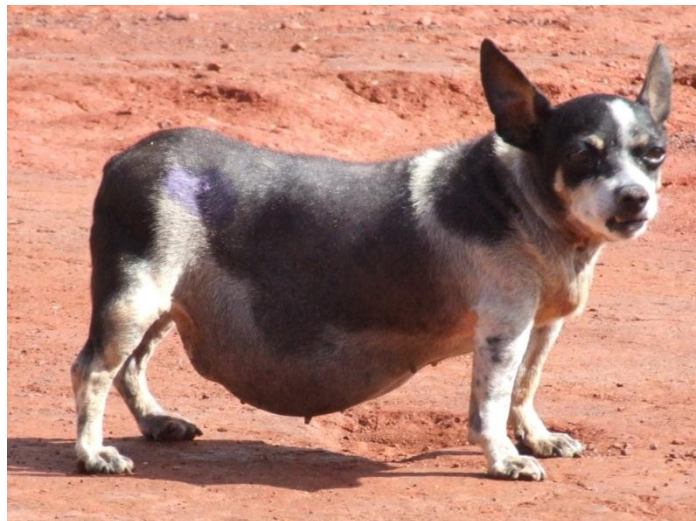
### 3.2.3 Abdome pendular

A distensão abdominal ocorre em aproximadamente 80% dos cães com hiperadrenocorticismismo (FELDMAN & ETTINGER, 2010). Devido à característica insidiosa de aparecimento, muitos tutores falham em reconhecer esta condição como um sinal de enfermidade (MOONEY & PETERSON, 2004).

A distensão decorre da redistribuição de tecido adiposo no abdome, da hepatomegalia, da atrofia e fraqueza dos músculos abdominais resultante do aumento do catabolismo proteico (HERRTAGE, 2011; MOONEY & PETERSON, 2004). Os glicocorticóides são os responsáveis por estimular a lipólise e por promover a redistribuição de tecido adiposo, que se acumula principalmente a nível abdominal e hepático.

A hepatomegalia ocorre em 51 a 67% dos cães com HAC, e se deve ao acúmulo de gordura e carboidratos no fígado devido à influência dos glicocorticóides no metabolismo lipídico e glicídico (FELDMAN, 1995).

Figura 1 – Acentuada distensão abdominal em um cão com hiperadrenocorticismismo



Fonte: Fotografia cedida gentilmente pelo professor M.V Daniel Gerardi



### 3.2.4 Alterações musculoesqueléticas

A letargia e a baixa tolerância ao exercício aparecem gradualmente e muitas vezes podem ser consideradas pelos tutores como sinais de senilidade do cão. Porém, quando o cão torna-se incapaz de subir escadas, por exemplo, indicando fraqueza muscular grave, normalmente é quando o tutor nota que algo está errado.

O aumento dos glicocorticóides circulantes inibe a síntese proteica e concomitantemente favorece o catabolismo proteico, por conseguinte, há fraqueza, atrofia muscular e letargia. Esses sintomas são descritos em aproximadamente 75 a 80% dos cães com hiperadrenocorticismo (ALENZA, 2011). A redução da massa muscular é notada principalmente ao longo da coluna vertebral, sobre a região temporal e nas extremidades do animal. Letargia, ofego excessivo e intolerância ao exercício são sinais resultantes da perda muscular (MOONEY & PETERSON, 2004).

Cães com hiperadrenocorticismo podem desenvolver eventualmente miotonia, que é uma contração que persiste mesmo após cessado o estímulo voluntário. Todos os membros podem ser acometidos, porém os sinais são mais graves nos membros pélvicos. Neste caso os músculos são um pouco hipertrofiados e ao comprimir o músculo afetado, uma depressão é formada. Na eletromiografia são observadas descargas alteradas de alta frequência (DUNCAN *et al.*, 1977). Esta é considerada uma situação rara que acomete cerca de menos de 1% dos cães e sua etiologia não está bem elucidada, porém acredita-se que a mesma possua caráter genético (LAURENSEN, 2010; RIJINBERK, 1996). Estas descargas também podem ser encontradas em cães com hiperadrenocorticismo que não apresentam manifestação clínica de miotonia (MOONEY & PETERSON, 2004).

Cerca de 21% dos cães com hiperadrenocorticismo podem apresentar, juntamente com as alterações musculares, fragilidade de ligamentos e tendões, ruptura de ligamento cruzado ou do músculo gastrocnêmio e também luxação de patela (JOUBERT, 2002).

### 3.2.5 Manifestações dermatológicas

Manifestações cutâneas são comuns em cães com hiperadrenocorticismo e frequentemente incluem alopecia bilateral e simétrica, com atrofia dos folículos pilosos e glândulas sebáceas, pele fina, hiperpigmentação variável, calcinose, flebectasia, comedões, e suscetibilidade a infecções cutâneas (ZUR & WHITE, 2011; THRALL, 2007). Normalmente as alterações dermatológicas não são pruriginosas, a não ser que haja infecção secundária ou

calcinose cutânea. Em alguns cães com hiperadrenocorticismo, lesões cutâneas podem ser o único sinal presente (ZUR & WHITE, 2011).

### 3.2.5.1 Alopecia

Alopecia é a alteração dermatológica mais comumente encontrada em cães com hiperadrenocorticismo (BEHREND *et al.*, 2013). O cortisol possui efeito no ciclo de crescimento do pelo, encurtando a fase anágena e aumentando a fase de telógena resultando em alopecia (HERRTAGE, 2004; ALENZA, 2011). A pelagem de um cão com hiperadrenocorticismo normalmente é seca e sem brilho. A alopecia possui progressão lenta, iniciando-se comumente pelo tronco e posteriormente atinge os flancos, a zona perineal e o abdome. O acometimento geralmente é bilateralmente simétrico (HNILICA, 2012), não possuindo caráter pruriginoso, embora 25% dos casos, o prurido pode ocorrer devido a outros fatores, como seborreia, calcinose cutânea, piodermite secundária e malassezia (FELDMAN, 1995). O cortisol pode debelar as referidas infecções, devido a seu caráter anti-inflamatório. Caso não haja resolução natural das infecções, essas devem ser tratadas com terapia apropriada (HNILICA, 2012). A alopecia pode se tornar generalizada, porém normalmente não acomete cabeça e membros. Quando acometidos geralmente são as últimas áreas do corpo a serem afetadas (MOONEY & PETERSON, 2004). Os pêlos remanescentes são de fácil remoção, opacos e secos (devido à fase telógena que se encontram) e a pele frequentemente é hipotônica, fina e hiperpigmentada (HNILICA, 2012; MOONEY & PETERSON, 2004). Quando há crescimento folicular nas áreas de alopecia, os pêlos frequentemente são mais claros, finos, lanosos, secos e quebradiços (Scott *et al.*, 2001; Frank, 2006; Herrtage, 2011). Segundo Mooney e Peterson (2004), cães afetados, ocasionalmente podem não apresentar áreas alopecicas, e sim, deixar de perder pêlos, gerando regiões hipertricóticas. Em cães com HAC que são tosados, a repilagem pode não ocorrer ou se houver, será escassa (MOONEY & PETERSON, 2004). Conforme citado por Faure (2006), acredita-se que haja predisposição racial quanto à localização da alopecia. Em cães da raça tTeckel, as áreas preferencialmente atingidas são os pavilhões auriculares, já nos poodles se observa mais comumente áreas de alopecia nos flancos e extremidades proximais dos membros.

Figura 2 - Alopecia bilateralmente simétrica do tronco e das extremidades em um Poodle miniatura fêmea de 13 anos de idade com HAC.



Fonte: Frank, [2006].

Figura 3 – Alopecia irregular e descamação furfurácea em um Cocker spaniel, macho, intacto com HAC



Fonte: Zur, G.; White, S. D., [2011].

### 3.2.5.2 Pele fina e inelástica

O cortisol é o responsável pelo aparecimento de uma pele fina e de elasticidade diminuída, principalmente no abdome ventral de cães com hiperadrenocorticismismo (MOONEY & PETERSON, 2004; FAURE, 2006). Elevados níveis deste hormônio são responsáveis pela inibição das mitoses celulares no tecido epidérmico e também pela multiplicação e migração dos fibroblastos, além de provocar atrofia do colágeno, principalmente o do tipo III. Como resultado dessas alterações, juntamente com a perda de musculatura, pode ocorrer facilmente a deiscência de suturas e até mesmo abertura de cicatrizes antigas.

Juntamente com a pele fina, a distensão abdominal e a alteração dos vasos sanguíneos, torna-se possível a visualização da vasculatura subcutânea (telangiectasia) (SCOTT *et al.*, 2001; FRANK, 2006; HERRTAGE, 2011). Pode haver rompimento da parede dos capilares sanguíneos, dando origem a petéquias e equimoses (BAKER, 1993).

Figura 4 – Vascularização da derme proeminente e comedões em um macho adulto castrado SRD com HDP. A hérnia umbilical é um achado acidental



Fonte: Frank, [2006].

### 3.2.5.3 Piodermite, seborreia e demodicose

Devido à inibição da proliferação dos fibroblastos e da síntese de colágeno, a cicatrização de feridas torna-se prejudicada (MOONEY & PETERSON, 2004; HERRTAGE, 2004), tornando a pele mais suscetível a infecções secundárias. A alta concentração de

cortisol circulante causa imunossupressão e em consequência ocorre piodermite, que é observada em mais de 55% dos cães com HAC. Segundo Hnilica (2012) esses cães podem apresentar piodermite crônica superficial ou profunda secundária, dermatofitose ou demodicidose que muitas vezes são a queixas principais dos tutores. Além dessas afecções, também é possível encontrar em cães com HAC outras alterações dermatológicas secundárias como paniculites e fasciculites (SCOTT *et al.*, 2001; ALENZA, 2011). Apesar do efeito anti-inflamatório do cortisol, 25% dos casos de HAC podem apresentar prurido.

Secundariamente à atrofia das glândulas sebáceas devido às altas concentrações de glicocorticoides, pode ocorrer seborreia, acometendo cerca de 33% dos animais com HAC (FELDMAN & ETTINGER, 2010; FRANK, 2006).

#### 3.2.5.4 Comedões

Na superfície ventral do abdome de 25 a 34% dos casos de cães com HAC podem ser visualizadas estrias e comedões (HNILICA, 2012), estes últimos, comumente se localizam ao redor dos mamilos. As estrias resultam da baixa elasticidade da pele e os comedões são formados devido à degeneração folicular, predispondo ao desenvolvimento de foliculite bacteriana (FRANK, 2006; ALENZA, 2011; HERRTAHE, 2010).

Figura 5 – Comedões localizados ao redor dos mamilos



Fonte: Mooney & Peterson, [2004].

#### 3.2.5.5 Calcinose cutânea

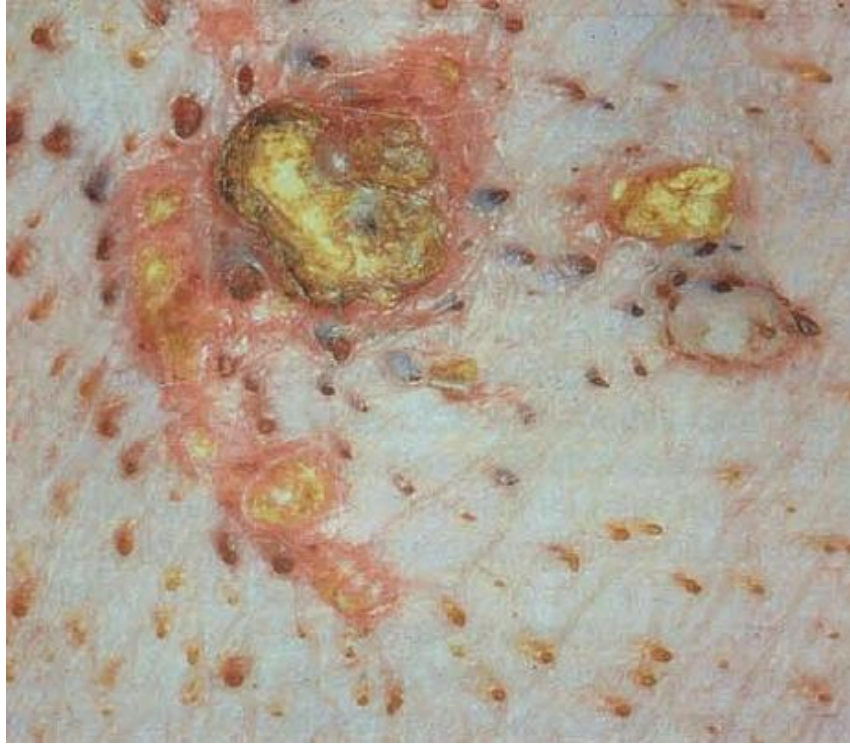
Calcinose cutânea pode ocorrer em cães com hiperadrenocorticism, aparecendo na pele como pápulas e placas esbranquiçadas, irregulares granulosas e firmes sendo semelhantes

a ossos (HNILICA, 2012) e ocorre devido ao depósito de cálcio na derme ou no tecido subcutâneo. Placas grandes tendem a rachar e ficam expostas a infecções secundárias, desenvolvendo uma crosta contendo um pó branco (MOONEY & PETERSON, 2004). Essas lesões normalmente são localizadas, acometendo com mais frequência, o dorso do pescoço, axilas, abdome ventral e região inguinal, contudo podem ser generalizadas. Quando presentes, estas lesões sugerem fortemente a hipótese de hiperadrenocorticismo (HOSKINS, 2004), ocorrendo em 30% dos cães acometidos.

A patogênese exata é desconhecida (MOONEY & PETERSON, 2004), no entanto acredita-se que esta alteração esteja relacionada com o rearranjo da estrutura molecular das proteínas, como a elastina e o colágeno, e na formação de uma matriz orgânica que atrai e liga o cálcio. Segundo Melián *et al* (2010), acredita-se que a calcinose deve-se à ação catabólica dos glicocorticoides sobre as proteínas, envolvendo uma transformação dos íons de cálcio e de fósforo num agregado cristalino que se deposita nas matrizes dérmicas de colágeno e elastina. Conforme citado por Mooney e Peterson (2004), o cálcio plasmático e as concentrações de fosfato são geralmente normais. Músculos esqueléticos, aorta abdominal, mucosa gástrica, fígado, anéis traqueais assim como pulmões também podem ser acometidos em caso de calcificação severa (FELDMAN & NELSON, 2004; Herrtage, 2011, BLOIS, CARON & MITCHELL, 2009). Segundo Mooney e Peterson (2004), a calcinose cutânea é um achado frequente em biópsias de pele, porém a evidência clínica é menos comum. O diagnóstico dessa alteração só pode ser realizado através de exame histopatológico (FELDMAN, 1995 e FRANK, 2006).



Figura 6 – Região inguinal de um cão da raça Poodle com HAC. Podem ser vistas, áreas de calcinose cutânea erodindo através da epiderme. Comedões também estão presentes



Fonte: Mooney & Peterson, [2004].

Figura 7 – Calcinose cutânea difusa envolvendo a região dorsal do pescoço de um Staffordshire bull terrier. A pele encontra-se ulcerada e secundariamente infectada



Fonte: Mooney & Peterson, [2004].

Figura 8 – Lesões leves de calcinose cutânea aparecendo como pápulas eritematosas ou pústulas.



Fonte: Hnilica, [2012].

### 3.2.5.6 Hiperpigmentação

Cerca de 30% dos cães com hiperadrenocorticismismo possuem hiperpigmentação cutânea, que normalmente ocorre em áreas glabras. No estrato córneo, epiderme basal e derme, pode-se notar histologicamente, o aumento no número de melanócitos (SCOTT *et al.*, 2001; ALENZA, 2001; HERRTAGE, 2001). As áreas de hiperpigmentação normalmente aparecem como máculas hipermelânicas (MEDLEAU & HNILICA, 2006).



Figura 9 – Alopecia e hiperpigmentação nas extremidades dos membros de um Pinscher miniatura, fêmea, castrada



Fonte: Zur, G.; White, S. D., [2011].

### 3.2.5.7 Seborreia

Cães com hiperadrenocorticismo podem apresentar seborreia seca ou gordurosa. Nesses animais, as glândulas sebáceas encontram-se atrofiadas devido às altas concentrações de glicocorticóides circulantes, podendo dar origem a síndrome querato-seborreica (FAURE, 2006).

### 3.2.6 Sinais respiratórios

A respiração de cães com HAC, muitas vezes se torna dificultada, devido ao aumento de deposição de gordura sobre o tórax, pela atrofia e fraqueza muscular, e frequentemente apresentam taquipnéia como consequência. Além disso, a hepatomegalia e o acúmulo de gordura abdominal também podem dificultar a respiração. Alterações como tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar intersticial e mineralização pulmonar

intersticial podem estar presentes em um cão com HAC (FELDMAN & NELSON, 2004; BLOIS *et al.*, 2009; ALENZA, 2011).

É muito comum, um cão com HAC ofegando excessivamente. Tal estado pode resultar da redução de complacência pulmonar ou devido aos efeitos do cortisol no centro respiratório (BICHARD & SHERDING, 1998).

### 3.2.7 Hipertensão

Cães com hiperadrenocorticismo podem apresentar hipertensão arterial sistêmica, complicação, relativamente comum que afeta aproximadamente 59 a 86% dos casos (ORTEGA *et al.*, 1996; HURLEY & VADEN, 1998; GOY-THOLLOT *et al.*, 2002; NOVELLAS *et al.*, 2008). Mooney e Peterson (2004) citam que a hipertensão sistêmica ocorre em mais de 50% dos cães com HAC não tratados. O mecanismo exato da hipertensão em cães com HAC é desconhecido, porém se acredita que as altas taxas de cortisol circulante são responsáveis pela retenção de sódio e água nos vasos e um consequente aumento na volemia e débito cardíaco. Outra causa possível da hipertensão seria um aumento da resistência vascular devido a uma estimulação do sistema renina-angiotensina (BROWN, 2010; JAVADI *et al.*, 2003). A última hipótese seria um aumento da pressão arterial devido a uma elevada sensibilidade aos vasopressores em consequência do hiperadrenocorticismo (MARTÍNEZ *et al.*, 2005).

A hipertensão pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva, agravar uma hipertrofia ventricular esquerda, além de causar dano a nível glomerular e proteinúria (MOONEY E PETERSON, 2004).

### 3.2.8 Alterações cardíacas

Pacientes com hiperadrenocorticismo podem ser diagnosticados com insuficiência cardíaca congestiva devido a hipertensão arterial presente (FELDMAN, 1995). Além disso, a hipertensão pode também exacerbar uma hipertrofia ventricular esquerda (MOONEY & PETERSON, 2004).

### 3.2.9 Alterações reprodutivas

Cães com hiperadrenocorticismo podem apresentar alterações reprodutivas. Nesses animais, o efeito do *feedback* negativo na pituitária causado pelas altas concentrações de

cortisol circulante, causa atrofia testicular no macho e anestro na fêmea devido às baixas concentrações de FSH e LH (NICHOLS *et al.*, 1998; NEIGER, 2005). A produção de hormônios pelas gônadas sexuais também se torna diminuída em altas concentrações de cortisol (HERRTAGE, 2004; MOONEY & PETERSON, 2004).

A atrofia testicular ocorre em 54% dos cães machos inteiros com hiperadrenocorticismo. No exame físico, ambos os testículos se encontram atrofiados, macios e esponjosos (FELDMAN, 1995; MOONEY & PETERSON, 2004). Os cães acometidos, também apresentam libido diminuída e testosterona abaixo dos valores de referência, aproximadamente 1,2 ng/ml (FELDMAN, 1995).

O anestro é verificado em torno de 54% das cadelas com hiperadrenocorticismo. A secreção hormonal de estrogênio pelas gônadas apresenta-se diminuída, e a produção de androgênio elevada, podendo causar o efeito de virilização nas fêmeas acometidas. As concentrações de testosterona numa cadela normal variam em torno de 20 pg/ml, já em uma com HAC rondam em torno de 30 pg/ml (HERRTAGE, 2004; MELIÁN *et al.*, 2010; FELDMAN, 1995).

### **3.2.10** Complicações do hiperadrenocorticismo

A exposição excessiva e prolongada do organismo aos glicocorticóides deixa-o suscetível a desenvolver doenças concomitantes, além de agravar alterações pré-existentes se essas não forem diagnosticadas e tratadas precocemente.

A hipertensão é uma complicação frequente do HAC, porém se este for tratado, a pressão arterial tende a normalizar em cerca de 40% dos casos. O restante dos cães acometidos permanece hipertenso devido a resistência vascular periférica e a uma redução na sensibilidade aos vasodilatadores, causada pelo desenvolvimento de aterosclerose (MARTÍNEZ *et al.*, 2005; LIEN *et al.*, 2010). Hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, glomerulopatias, tromboembolismo pulmonar, cegueira por hemorragia intraocular e descolamento de retina, são algumas complicações que podem ocorrer devido a presença de hipertensão (REUSCH *et al.*, 2010; LIEN *et al.*, 2010).

Alterações oftálmicas que podem ser encontradas em cães com HAC, normalmente são consequência da hipertensão e também da hiperlipidemia. Desta maneira, o descolamento da retina e a hemorragia ocular, resultam da hipertensão ocular e a *lipemia retinalis*, queratopatia lipêmica e humor aquoso lipêmico resultam da hiperlipidemia. Muitas vezes um adenoma hipofisário pode comprimir o quiasma óptico causando cegueira (BLATTER *et al.*,

2011; PLUMMER *et al.*, 2007). Como citado por Plummer *et al.*, (2007), menos comumente pode ocorrer em cães com hiperadrenocorticismo a síndrome da degeneração retiniana súbita adquirida, na qual os fotorreceptores da retina degeneram, resultando em cegueira aguda e irreversível.

A hiperglicemia ocorre em aproximadamente 50% dos cães com hiperadrenocorticismo, e destes, 10% acabam desenvolvendo Diabetes *mellitus* (DM) (ISHINO *et al.*, 2010). Além disso, os glicocorticóides causam resistência à insulina. Devido às manifestações clínicas semelhantes 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 potencialmente fatais em cães com HAC (KOL *et al.*, 2013). O tromboembolismo pulmonar é a complicação do HAC que mais preocupa e geralmente cães que sofreram adrenalectomia para retirada de tumor adrenal são acometidos. Geralmente fatores que predispõem a formação de tromboembolismo pulmonar nos cães com HAC incluem a inibição da fibrinólise, a diminuição das concentrações séricas de antitrombina III, o aumento do hematócrito e dos fatores de coagulação, hipertensão sistêmica e glomerulonefropatia com perda de proteínas (TESHIMA *et al.*, 2008; NELSON & COUTO, 2010). Os sinais clínicos comuns do tromboembolismo pulmonar são agonia respiratória, ortopneia e raramente pulso jugular (NELSON & COUTO, 2010).

Manifestações neurológicas são incomuns em cães com HAC, porém podem ocorrer em cães que possuem um tumor funcional na hipófise, que se expandam para o hipotálamo e tálamo. Os sinais neurológicos geralmente surgem após 6 meses ou mais da identificação do HDP (NELSON & COUTO, 2010). As alterações que podem ocorrer nesses animais são apatia, depressão, desorientação, andar em círculos, convulsões, pressionam a cabeça em objetos, ataxia e andar sem rumo, embora o sinal neurológico mais comum seja apatia. Outros sinais que ocorrem em cães que possuem macroadenomas hipofisários incluem inapetência, ataques epiléticos e estupor. Quando o hipotálamo é acometido gravemente, há disfunção do sistema nervoso autônomo, ocorrendo frequência cardíaca irregular, perda da capacidade de regular a temperatura, sonolência e adipsia (NELSON & COUTO, 2010; REUSCH, 2002). Sinais neurológicos também podem aparecer em cães em tratamento com trilostano ou mitotano. Ao ser instituído o tratamento, a inibição do *feedback* negativo na pituitária e no hipotálamo, inibido pelo cortisol é removido, permitindo a expansão de tumores da hipófise resultando em edema, além de aumento da pressão intracraniana (MOONEY & PETERSON, 2004).

Glomerulopatia também é uma complicação associada ao hiperadrenocorticismismo, podendo ocorrer em mais de 50% dos cães que não receberam tratamento pra HAC. Glomeruloesclerose e proteinúria são causados pelo aumento da pressão hidrostática e por uma hiperfiltração glomerular resultantes da hipertensão sistêmica juntamente com os efeitos hemodinâmicos dos glicocorticóides. A disfunção glomerular leva a proteinúria e a albuminúria (FELDMAN, 1995; SMETS *et al.*, 2010). A presença de proteinúria é um achado comum em cães que não receberam tratamento para HAC. A hipertensão sistêmica e glomerular devido às altas taxas de glicocorticóides, a glomerulonefrite e a glomeruloesclerose podem ser as causas do achado de proteína na urina. Se o cão acometido receber tratamento pra HAC, a proteinúria normalmente diminui ou se resolve (NELSON & COUTO, 2010).

A infecção do trato urinário é uma sequela comum em aproximadamente 40 a 50% dos cães com hiperadrenocorticismismo. Quanto maior for a cronicidade da hipercortisolemia, maior será a ocorrência dessa afecção (FORRESTER *et al.*, 2003). O efeito imunossupressor do cortisol, a hipostenúria, o deficiente esvaziamento vesical e a presença de glicosúria, são fatores que predispõem a infecções urinárias (FORRESTER *et al.*, 2003; HERRTAGE, 2004; MELIÁN *et al.*, 2010; NELSON & COUTO, 2010). Pielonefrite também pode ser uma complicação associada ao hiperadrenocorticismismo em cães. Esta ocorre por ascensão da infecção do trato urinário até o rim. Cálculos vesicais, formados por fosfato ou oxalato de cálcio, também podem ser encontrados em cerca de 40 a 50% dos casos de hiperadrenocorticismismo. Estes são decorrentes de infecções do trato urinário recorrentes e da maior excreção de cálcio devido a ação dos glicocorticóides no metabolismo do cálcio (FELDMAN, 1995; FELDMAN & ETTINGER, 2010; NELSON & COUTO, 2010).

A pancreatite aguda pode ocorrer em cães com hiperadrenocorticismismo como resultado da polifagia, que é secundária aos efeitos das altas concentrações de glicocorticoides circulantes (FELDMAN, 1995).

## 4 DIAGNÓSTICO

Segundo Ramsey e Ristic (2007), para o diagnóstico de um cão com hiperadrenocorticismo são necessários o reconhecimento e a avaliação dos sinais clínicos presentes, a identificação de doenças concomitantes, o desempenho de testes diagnósticos adequados e de maneira opcional, a diferenciação entre hiperadrenocorticismo dependente de pituitária e o dependente de adrenal. Uma boa anamnese é indispensável para saber o histórico do paciente, principalmente se houve tratamento recente com glicocorticóides exógenos (NICHOLS *et al*, 1998). Ao se suspeitar de hiperadrenocorticismo, o paciente deve passar por uma avaliação completa, que deve incluir exames bioquímicos, hemograma completo, urinálise com cultura bacteriana, testes endócrinos e ultrassonografia abdominal (NELSON & COUTO, 2010).

Os sinais clínicos juntamente com as alterações detectadas no exame físico do paciente e as alterações clinicopatológicas, normalmente permitem ao médico veterinário estabelecer o diagnóstico presuntivo de hiperadrenocorticismo e a ultrassonografia abdominal auxilia quanto à localização provável da lesão (NELSON & COUTO, 2010).

### 4.1 Patologia clínica

#### 4.1.1 Bioquímica sérica

Todos os parâmetros avaliados no perfil bioquímico possuem relevância para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo, porém, a alteração mais comumente encontrada em cães com hiperadrenocorticismo é o aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA).

Aproximadamente 85% dos cães com HAC possuem aumento da FA, onde o maior contribuinte para esse aumento é a isoenzima da FA esteroide-dependente (IFAE), que é induzida por corticoide em nível das membranas dos canalículos biliares dos hepatócitos (NELSON & COUTO, 2010; KOOISTRA & GALAC, 2010). O aumento na atividade sérica da FA não está correlacionado com a gravidade do hiperadrenocorticismo nem com a resposta ao tratamento ou prognóstico, não havendo também correlação com a morte hepatocelular. Somente um aumento na atividade da FA não indica que o cão possua HAC, visto que nem todos os acometidos por essa doença possuem aumento desta enzima hepática. Um aumento na atividade da isoenzima da FA induzida por esteroide é pouco específico para HAC, pois ela também se encontra aumentada em doenças como *diabetes mellitus*, hepatopatias

primárias, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva e neoplasias, assim como em cães que estão sendo tratados com anticonvulsivantes. Por outro lado, a ausência de IFAE exclui HAC como diagnóstico (NELSON & COUTO, 2010).

A dosagem da enzima hepática alanino aminotransferase (ALT) em cães com HAC encontra-se moderadamente elevada. Esta elevação provavelmente resulta da lesão hepática causada pelo acúmulo de glicogênio nos hepatócitos (MOONEY & PETERSON, 2004). Estudos recentes indicam que concentrações de ALT abaixo de 38 UI/ litro excluem HAC (RAMSEY & RISTIC, 2007).

Um terço dos casos pode apresentar elevação dos ácidos biliares, necessitando que haja um diagnóstico diferencial entre HAC e doença hepática primária em cães com FA elevada (RAMSEY & RISTIC, 2007).

As concentrações plasmáticas de colesterol encontram-se elevadas em cerca de 90% dos cães com HAC devido a lipólise estimulada pelos altos níveis de glicocorticóides circulantes nesses animais. Menos comumente também pode ocorrer o aumento dos triglicerídeos no plasma sanguíneo (RAMSEY & RISTIC, 2007; ALENZA, 2011). A hipercolesterolemia e o aumento de triglicerídeos são parâmetros inespecíficos, podendo ocorrer também em casos de hipotireoidismo, *diabetes mellitus*, doenças renais, hepáticas e colestáticas (HERRTAGE, 2004; JERICÓ *et al.*, 2009).

Os níveis de glicose e lipase podem estar discretamente aumentados, porém nenhuma dessas alterações é específica de HAC. A hiperglicemia ocorre devido a ação dos glicocorticóides, que aumentam a gliconeogênese hepática e conseqüentemente, a glicose no sangue. Além disso, os glicocorticóides são responsáveis pela resistência da insulina, diminuindo assim, a utilização periférica da glicose.

Os glicocorticóides estimulam a diurese e reduzem a permeabilidade tubular, sendo assim, pode ocorrer uma perda contínua de ureia e creatinina pela urina. Portanto, a concentração de ureia e de creatinina no sangue de um cão com HAC podem variar de normal a diminuída (ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2011; MOONEY & PETERSON, 2004).

As concentrações de sódio, cálcio e fosfato no soro, normalmente encontram-se normais (MOONEY & PETERSON, 2004). Porém uma pequena porcentagem de animais com HAC pode apresentar hipernatremia, hipocalemia e hipofosfatemia moderadas (FELDMAN & ETTINGER, 2010).

#### 4.1.2 Hemograma

Assim como a análise do perfil bioquímico, a análise de hemograma completo também auxilia em uma triagem inicial antes de se proceder com mais testes diagnósticos.

A presença de um leucograma de estresse, ou seja, linfopenia, eosinopenia, monocitose e neutrofilia, é o achado hematológico mais consistente de HAC (MOONEY & PETERSON, 2004; RAMSEY & RISTIC, 2007; FELDMAN & ETTINGER, 2010). A linfopenia resulta provavelmente da lise de linfócitos resultante da ação tóxica nas membranas ou da sua redistribuição pelos compartimentos linfóides não vasculares, como linfonodos e baço. A eosinopenia resulta do sequestro de eosinófilos pela medula óssea (FELDMAN & NELSON, 1996). Uma leve a moderada neutrofilia e monocitose também pode ser encontrada (MOONEY & PETERSON, 2004). Ambas resultam da liberação aumentada destas células da medula óssea para os vasos sanguíneos e também da migração das mesmas para os tecidos.

Ocasionalmente pode ser observada uma policitemia discreta, porém normalmente a contagem de células vermelhas é normal. A contagem de plaquetas eventualmente também pode se encontrar elevada. Tais resultados ocorrem devido à ação dos glicocorticóides sobre a medula óssea (MOONEY & PETERSON, 2004).

#### 4.1.3 Urinálise

Cerca de 85% dos cães com hiperadrenocorticismo que possuem livre acesso à água, apresentam densidade urinária menor que 1,020. Os cães com HAC que são privados de água mantêm a capacidade de concentrar a urina, embora esta capacidade seja menor que a normal (ALENZA, 2011; NELSON & COUTO, 2010).

Cães com HAC que possuem concomitantemente DM podem apresentar glicosúria, portanto consiste num parâmetro que deve ser avaliado.

Glomerulonefrite, glomerulosclerose, hipertensão arterial sistêmica e glomerular, induzidas pelos glicocorticóides, são os responsáveis pela proteinúria em 45% dos cães com HAC não tratado e ausência de infecção do trato urinário. Normalmente a relação proteína/creatinina encontra-se aumentada (FELDMAN & ETTINGER, 2010; ALENZA, 2011; NELSON & COUTO, 2010; MOONEY & PETERSON, 2004; HURLEY & VADEN, 1998).

A hipostenúria e os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticóides podem interferir na identificação de bactérias ou das células inflamatórias na urina. A urocultura e antibiograma



devem ser realizados sempre que se suspeitar de HAC, a partir da urina coletada por cistocentese (NELSON & COUTO, 2010; FELDMAN & ETTINGER, 2010, ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2011).

## **4.2 Diagnóstico por imagem**

### **4.2.1 Exame radiográfico**

Aconselha-se a realização de radiografia abdominal e torácica sempre que houver suspeita ou hiperadrenocorticismo confirmado. Com ele, alterações inespecíficas do HAC podem ser detectadas, auxiliando assim, o diagnóstico final (RAMSEY & RISTIC, 2007; HERRTAGE, 2011).

Os achados mais comumente identificados pelas radiografias abdominais são hepatomegalia, observado em 80 a 90% dos casos e distensão da vesícula urinária (NELSON & COUTO, 2010; RAMSEY & RISTIC, 2007; HERRTAGE, 2011). O aumento do contraste abdominal, devido à distribuição aumentada de gordura no abdome, a hepatomegalia originada da hepatopatia esteroide, a bexiga urinária aumentada devido ao estado poliúrico e calcificação distrófica da traqueia, brônquios e ocasionalmente da pele e vasos sanguíneos abdominais, são as alterações radiográficas mais consistentes em cães com HAC. Menos comumente, pode se encontrar em radiografias abdominais de cães com HAC, uma massa de tecido mole ou calcificação na área da glândula adrenal, e estes consistem no achado abdominal mais importante, sendo sugestivo de um tumor na adrenal. A identificação de tumores por radiografias raramente ocorre, pois somente 15 a 20% dos casos de HAC ocorrem devido a tumores de adrenal e somente 50% desses tumores apresentam-se calcificados, possibilitando a sua visualização na radiografia. Adrenais normais não são distinguidas radiograficamente, só é possível sua visualização caso estejam aumentadas ou mineralizadas (FELDMAN & NELSON, 2004; HERRTAGE, 2011; NELSON & COUTO, 2010).

Em radiografias torácicas o achado mais comum é a calcificação da traqueia e brônquios (NELSON & COUTO, 2010; RAMSEY & RISTIC, 2007; HERRTAGE, 2011). Normalmente se utiliza esta ferramenta quando o cão com HAC apresenta também complicações da doença, tais como sintomatologia respiratória e/ou cardíaca (ALENZA, 2011). Podemos ainda observar, padrão intersticial pulmonar generalizado (GASCHEN,

2007) e com menos frequência, metástases pulmonares de carcinoma adrenocortical e tromboembolismo pulmonar (RAMSEY & RISTIC, 2007).

#### **4.2.2 Ultrassonografia**

A ultrassonografia não é utilizada para se chegar ao diagnóstico final, visto que é uma ferramenta que permite a identificação de evidências ultrassonográficas, reforçando assim, suspeitas e auxiliando no diagnóstico mais preciso. Além de avaliar tamanho e a forma das adrenais, auxilia na diferenciação de HAC hipófise-dependente e HAC adrenal-dependente, o ultrassom pode mostrar outras alterações, como cálculos vesicais, massas tumorais e hepatomegalia (NELSON & COUTO, 2010; HERRTAGE, 2011; FELDMAN, 2009, GAUSCHEN, 2007).

#### **4.2.3 Tomografia computadorizada e ressonância magnética**

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são ferramentas úteis na avaliação do tamanho e simetria da hipófise e das adrenais, além de auxiliar na detecção de tumores nelas presentes. As indicações primárias para a utilização dessas ferramentas são para confirmar a presença de um tumor visível da hipófise, avaliar cães com HDP e tamanho de massas adrenais e também a extensão da infiltração nos vasos sanguíneos e órgãos adjacentes (AURIEMA *et al.*, 2009; TAODA *et al.*, 2011). A ressonância magnética é mais eficiente na detecção de pequenos tumores da hipófise que a tomografia computadorizada e também na detecção de edemas, cistos, hemorragias e necrose (NELSON & COUTO, 2010).

### **4.3 Testes de função endócrina**

Para o estabelecimento do diagnóstico de hiperadrenocorticismo, podem ser feitos testes de função endócrina, que só devem ser utilizados existe uma forte suspeita da doença. Os testes de eleição para confirmação de HAC incluem razão cortisol: creatinina urinária (C:CR Ur), o teste de estimulação pelo ACTH, a prova de supressão com dexametasona (SBDD), e o teste de supressão com dexametasona oral (NELSON & COUTO, 2010; PETERSON, 2007; FELDMAN, 2009). Os testes discriminatórios, usados para se conhecer a etiologia do HAC em cães, consistem no teste de supressão com alta dose de dexametasona

(SADD) e na mensuração da concentração de hormônio adrenocorticotrópico endógeno (FELDMAN, 2009).

#### 4.3.1 Razão cortisol: creatinina urinária

A razão C:Cr Ur consiste num excelente teste inicial de triagem para o hiperadrenocorticismo em cães (NELSON & COUTO, 2010), possuindo uma sensibilidade de 98% e uma infelizmente uma especificidade baixa nos cães de 20% (RETO, 2005, FELDMAN, 2009, ALENZA, 2011, NELSON & COUTO, 2010). O teste auxilia no descarte da presença de HAC de maneira rápida, prática, barata, não invasiva e bastante sensível. A urina para a análise deve ser coletada, se possível, pelo tutor em casa, ou seja, no ambiente que o cão esteja adaptado para não estressá-lo, assim não haverá alteração nos resultados do teste.

A C:Cr Ur normalmente encontra-se aumentada nos cães com hiperadrenocorticismo, porém de maneira incomum pode apresentar-se normais (NELSON & COUTO, 2010). Também pode estar frequentemente aumentada em cães com outras doenças, que não o HAC, como *Diabetes mellitus*, piometra e doença hepática, entre outras (FELDMAN, 1995). Esse aumento também pode ser encontrado em cães com sinais clínicos de HAC, porém com um eixo pituitário-adrenocortical normal (NELSON & COUTO, 2010).

#### 4.3.2 Teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD)

A prova de SBDD consiste em um teste diagnóstico confiável e que é considerado por muitos profissionais como o melhor teste endócrino utilizado para diferenciar cães normais daqueles com hiperadrenocorticismo. O teste possui sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90%. Através dele, pode-se identificar cães com HDP, porém cães com hiperadrenocorticismo iatrogênico não. Este também não é utilizado para avaliar a resposta do animal doente ao tratamento com mitotano ou trilostano (FELDMAN, 2009; NELSON & COUTO, 2010).

Antes de realizar a prova de SBDD, a certificação que o cão não possui nenhuma doença concomitante e que não esteja tomando nenhum fármaco anticonvulsivante é indispensável, além disso, o teste deve ser realizado sem nenhum fator estressante para que não haja nenhuma interferência na resposta do teste (NELSON & COUTO, 2010).

O teste consiste na administração de 0,01mg/kg de dexametasona por via intravenosa e mensuração dos valores séricos de cortisol antes e depois de 4 e 8 horas desta (KOOISTRA & GALAC, 2010). Em cães normais, doses baixas de dexametasona administradas por via intravenosa podem inibir a secreção de ACTH pela hipófise e, conseqüentemente, há um declínio prolongado na concentração de cortisol circulante (NELSON & COUTO, 2010; PETERSON, 2007; MOONEY, 2008; HERRTAGE, 2011). Cães com HDP possuem pituitária que resiste à ação da retroalimentação negativa da dexametasona, assim como a depuração metabólica da dexametasona pode estar anormalmente acelerada. Quando administrada uma baixa dose de dexametasona em um cão com HDP, há supressão variável da concentração plasmática de cortisol, porém essa não ocorre mais após 8 horas da administração da dexametasona. Valores de cortisol acima do limite basal, ou seja, maiores que 1,4 µg/dL após 8 horas indicam que não houve supressão com baixa dose de dexametasona e que o paciente possui HAC. Nesse caso, o valor do cortisol plasmático obtido 4 horas após a administração de dexametasona pode ter importância na identificação de HDP (NELSON & COUTO, 2010; RAMSEY & RISTIC 2007; FELDMAN, 2009; ALENZA, 2011). Na diferenciação entre HDP e HDA, deve-se levar em conta, os resultados do ultrassom abdominal, da prova de SADD, ou da concentração plasmática de ACTH endógeno.

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

#### **4.3.3 Teste de estimulação pelo hormônio adrenocorticotrópico**

Este teste possui uma sensibilidade e uma especificidade moderadas de 85% (RETO, 2005; BEHREND & KENNIS, 2010) além de um elevado custo e por esses motivos não é utilizado rotineiramente. É utilizado para estabelecer o diagnóstico de hiperadrenocorticismos e hipoadrenocorticismos, identificar casos de hiperadrenocorticismos iatrogênicos e atípicos 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).

A estimulação consiste, primeiramente, na mensuração basal da concentração de cortisol que deve ser repetida uma hora após a administração de um análogo sintético de ACTH, por via intravenosa. Essa administração de ACTH sintético leva à estimulação de liberação 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 a administração de ACTH é quase inexistente (PETERSON 2007; GILOR & GRAVES 2011).

#### **4.3.4 Prova de supressão com alta dose de dexametasona**

Este teste consiste na utilização de altas doses de dexametasona que tem como objetivo suprimir o eixo hipotâmico-hipofisário e conseqüentemente a secreção de ACTH e cortisol por algumas horas (PETERSON, 2007).

O protocolo para SADD é semelhante ao SBDD, porém para esse teste se utiliza uma dose mais elevada de dexametasona. O cortisol sérico é medido antes e depois de quatro e 8 horas da administração de dexametasona (FELDMAN, 2009; ALENZA, 2011).

Quando na mensuração, o cortisol plasmático for menor que 50% da concentração basal ou menor que 1,4 µg/dL 4 ou 8 horas após a administração de dexametasona, considera-se supressão. Cães com HDA não apresentam supressão do cortisol, visto que tumores adrenais funcionam independentemente do ACTH pituitário e a dexametasona não deve suprimir a concentração plasmática de cortisol, pois a fonte é um tumor de adrenal (NELSON & COUTO, 2010; KOOISTRA & GALAC, 2010; ALENZA, 2011). Aproximadamente 25% dos cães que possuem HDP e normalmente 100% dos cães com tumores de adrenais, não apresentam supressão com a SADD (NELSON & COUTO, 2010).

#### **4.3.5 Concentração de hormônio adrenocorticotrópico endógeno**

É um teste que consiste na mensuração dos valores de ACTH de uma amostra sanguínea recolhida pela manhã (NELSON & COUTO, 2010; FELDMAN, 2009). Com este teste, pode se fazer a distinção de HDP, onde se espera valores normais ou aumentados de ACTH, e HDA, onde os valores séricos de ACTH apresentam-se baixos ou indetectáveis (HERRTAGE, 2004; FELDMAN, 2009). Segundo Nelson e Couto (2010), o hiperadrenocorticismismo iatrogênico e os tumores de adrenal suprimem a secreção de ACTH, já o HDP resulta da secreção excessiva de ACTH. Concentrações indetectáveis de ACTH são encontradas em aproximadamente 60% dos cães com HDA, já concentrações maiores de

10pmol/L, são encontradas em 85 a 90% e 35% têm concentrações plasmáticas de ACTH maiores que 25pmol/L.

#### **4.4 Diagnóstico diferencial**

Doenças como *Diabetes mellitus* e *Diabetes insípida*, pielonefrite, hipotireoidismo, tumores das células de Sertoli, hipercalemia, hepatopatias e afecções renais, devem fazer parte do diagnóstico diferencial de hiperadrenocorticismos, que são afecções que apresentam um quadro clínico semelhante (FELDMAN, 1995).

## 5 TRATAMENTO

Muitas vezes, o início do tratamento do hiperadrenocorticismo é dificultado pelo nível de comprometimento envolvido e os riscos associados à terapia medicamentosa (REINE, 2007). O tratamento para o HAC tem como objetivo controlar o hipercortisolismo e reestabelecer o equilíbrio do metabolismo do paciente de maneira a reverter os sinais clínicos e melhorando assim, sua qualidade de vida. Atualmente as opções clínicas para tratamento do hiperadrenocorticismo são o mitotano, o trilostano, o cetoconazol, o deprenil, a ciproheptadina e bromocriptina. Porém as opções mais viáveis de tratamento para cães são o mitotano e o trilostano. O estado geral do paciente, a existência de doenças concomitantes, o tipo de hiperadrenocorticismo, a colaboração e disposição do tutor, os custos de cada tratamento, a frequência de monitorização e a experiência do médico veterinário, são fatores que devem ser considerados antes de determinar o tratamento (NELSON & COUTO, 2012, MELIÁN, 2012, DAMINET, 2006).

### 5.1 Mitotano

Em cães com HDP o tratamento mais comumente utilizado, onde o trilostano não está disponível, é a quimioterapia com o mitotano (NELSON & COUTO, 2010; FELDMAN, 1997, NICHOLS *et al*, 1998). Esta droga possui efeito adrenocorticolítico, agindo na zona fasciculada primeiramente, e uma menor ação sobre a zona reticular (SHERMERHORN, 2009). Existem dois protocolos de tratamento com o uso do mitotano, a abordagem tradicional e a adrenalectomia médica, esta última, tem como meta, a destruição do córtex da adrenal criando o hipoadrenocorticismo.

A abordagem tradicional para o tratamento com mitotano tem como objetivo controlar o estado hiperadrenal sem causar sintomas clínicos de hipoadrenocorticismo e se baseia em duas fases. Uma inicial de indução, onde se tenta obter o controle do distúrbio com a destruição rápida do tecido adrenal, e a fase de manutenção, onde o paciente deve receber tratamento por toda a vida e assim, evita a recorrência dos sinais clínicos da doença (NELSON & COUTO, 2010; RAMSEY E NEYGER, 2007; HERRTAGE, 2011).

Segundo Nelson & Couto (2010), inicialmente é preferível a abordagem tradicional, deixando a adrenalectomia medicamentosa somente para os cães que não responderem a abordagem tradicional, ou para aqueles que passarem a não responder mais ao tratamento com mitotano após meses ou anos de tratamento de manutenção.

O tratamento com mitotano possui eficácia favorável, onde aproximadamente 80% dos animais com HDP apresentam uma resposta boa a excelente (REUCH, 2002).

## 5.2 Trilostano

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

O medicamento é um inibidor competitivo da 3—beta-hidroxisteroide-desidrogenase, que consiste numa enzima que catalisa vários passos cruciais na síntese do cortisol a partir do colesterol, dessa maneira, o efeito final é a inibição da produção de cortisol (NELSON & COUTO, 2010; FELDMAN, 2011; MCGRAW *et al.*, 2011).

O trilostano possui eficácia clínica excelente, aproximadamente 80%, podendo controlar sinais clínicos de HAC nos cães por tempo prolongado (NELSON & COUTO, 2010). Porém, em relação ao custo do tratamento, o trilostano se torna mais oneroso que o mitotano devido ao processo de importação do medicamento.

## 5.3 Cetoconazol

Cetoconazol é um tratamento alternativo, indicado quando não se tem acesso ao trilostano e quando os animais não toleram bem o tratamento com mitotano (RAMSEY & NEIGER, 2007). O medicamento é um derivado dos imidazóis e normalmente usado no tratamento antifúngico de cães. Sua ação é semelhante ao trilostano, ou seja, age inibindo de maneira reversível a esteroidogênese adrenal. Devido a sua fraca absorção intestinal, aproximadamente 20 a 25% dos cães não respondem ao tratamento. Além da sua baixa eficácia, o cetoconazol possui outras desvantagens, como custo elevado, necessidade de administrações diárias, além de efeitos adversos como hepatotoxicidade, entre outros (NELSON & COUTO, 2010; MELIÁN *et al.*, 2010).



#### **5.4 Hidroclorido de Selegilina (L-Deprenil)**

Esse medicamento permite o controle do HDP, pois age inibindo o metabolismo da dopamina e aumenta as concentrações de dopamina do hipotálamo e pituitária, que são responsáveis por inibir o hormônio liberador da corticotropina (CRH) e a secreção de ACTH (CHURCH, 2006; MELIÁN *et al.*, 2010).

Segundo Secail-Geraud (2007), o L-Deprenil foi responsável pela melhoria da sintomatologia cutânea em 46% dos casos de hiperadrenocorticismo, porém 40% desses desenvolveram hipotireoidismo secundário ao hiperadrenocorticismo.

A eficácia do tratamento com hidroclorido de selegilina para cães com HDP é de aproximadamente 20%

#### **5.5 Outras hipóteses terapêuticas**

Vários estudos vêm sendo feitos à respeito de hipóteses de tratamento do HAC canino. O tratamento com bromocriptina, a ciproheptadina, metirapona e aminoglutemida, não obtiveram sucesso (RAMSEY & NEIGER, 2007). O ácido retinoico mostrou-se eficaz no tratamento de cães com HAC, impedindo a proliferação, a invasão e o crescimento tumoral *in vivo*, induzindo a diferenciação e apoptose em diferentes tipos celulares, já a nível hipofisário, atua em nível da transcrição genética do gene POMC. Dessa maneira, o ácido retinóico se constitui numa alternativa de tratamento para o HDP, segura e eficaz (CASTILLO *et al.*, 2006).

#### **5.6 Adrenalectomia**

Segundo Nelson & Couto, a adrenalectomia unilateral consiste no tratamento de escolha para os casos de tumor adrenal que não possuam lesões metastáticas ou invasão de órgãos ou vasos sanguíneos vizinhos. Nos casos em que o cão acometido apresente complicações secundárias ao hiperadrenocorticismo, estas deverão ser minimizadas para que o animal se encontre estável no momento da cirurgia (BRIEND-MARCHAL, 2001). A probabilidade de se obter sucesso com a adrenalectomia é menor, além disso, quanto maior for a massa na adrenal, maior a chance de complicações perioperatórias, como também maior a chance da massa se tratar de um carcinoma (NESLON & COUTO, 2010). Após a adrenalectomia, a complicação mais preocupante é o tromboembolismo, que é responsável

por alta taxa de mortalidade, e devido a isso, deve se discutir com o proprietário que esteja considerando a adrenalectomia (KINTZER & PETERSON, 2006; NELSON & COUTO, 2010). Além das complicações possíveis, os cães operados necessitam de suplementação de glicocorticóides e provavelmente de mineralocorticóides também. A monitorização pós-operatória do cão deve ser rigorosa, tanto a nível eletrolítico como também a nível endócrino (KYLES *et al.*, 2003; MELIÁN *et al.*, 2010).

Quando o cão apresenta tumores em ambas adrenais, é necessária a adrenalectomia bilateral, sendo indispensável após a retirada das glândulas, a administração de glicocorticóides e mineralocorticóides pelo resto da vida do cão. Este procedimento não é muito comum na Medicina Veterinária (CHURCH, 2006).

### **5.7 Hipofisectomia**

A hipofisectomia é indicada para a resolução do HDP e consiste na retirada cirúrgica parcial ou total da hipófise. É uma cirurgia difícil de ser realizada e que necessita uma equipe especializada e experiente (MEJI *et al.*, 2002). O ideal é que a hipofisectomia seja incompleta, havendo somente a retirada do tumor. Em 2006, Hanson e colaboradores demonstraram que a hipofisectomia reduz a secreção pulsátil de ACTH e cortisol. Porém, é difícil a retirada do tumor somente, devido à proximidade das estruturas.

Complicações como a *diabetes insipida* central, hipotireoidismo, hipoadrenocorticismo e o hiposomatropismo, advindas da destruição loco-regional de tecido hipofisário são possíveis. Se após uma hipofisectomia parcial, persistem células corticotróficas, poderá ser originada uma função hipofisária residual, resultando em síntese pulsátil de ACTH e numa regulação normal da cortisolemia. Esta pode ser considerada um fator de risco na recidiva do HAC (MEJI *et al.*, 2006).

## 6 PROGNÓSTICO

Fatores como a idade, o estado geral, a abordagem terapêutica e a monitorização do paciente, são importantes para estabelecer o prognóstico do paciente com HAC. Considerando o tratamento do cão acometido com trilostano ou mitotano, normalmente a expectativa de vida é de 662 dias e 708 dias respectivamente (REINE, 2007).

Cães com tumor de adrenal possuem inicialmente um prognóstico reservado, que evolui para um prognóstico bom, caso o tumor seja benigno e o cão não sobreviver ao primeiro mês após a adrenalectomia.

Nos casos de hiperadrenocorticismos dependentes de pituitária, os cães acometidos possuem um prognóstico razoável de aproximadamente 30 meses, caso não existam complicações secundárias concomitantemente. Quando o cão possui um macroadenoma hipofisário, o prognóstico em questão é razoável devido ao fato do tumor poder crescer e comprimir tecidos vizinhos, agravando o caso (SHAW & IHLE, 1997). Cães que não possuam metástase devido ao tumor de adrenal existente, possuem um prognóstico muito mais favorável (NELSON, 2003).

Devido às complicações ocasionadas pelo hiperadrenocorticismos e também pelo fato de sua prevalência ser maior em cães de meia idade a idosos, muitos pacientes em casos críticos podem ser submetidos à eutanásia ou acabam morrendo (NELSON & COUTO, 2010).

## 7. CONCLUSÃO

O hiperadrenocorticismo é a endocrinopatia mais comumente encontrada em cães, principalmente em cães mais velhos. Normalmente os cães afetados apresentam uma combinação clássica de sinais clínicos, porém o cão acometido pode apresentar unicamente sinais dermatológicos.

Dentre as alterações dermatológicas, a alopecia é a mais comumente encontrada, e esta aparece nos cães de forma bilateralmente simétrica. O cortisol afeta o ciclo de crescimento do pelo, havendo o encurtamento da fase anágena e o aumento da fase telógena, resultando em alopecia. Esta, progride lentamente, tendo início no tronco e posteriormente atingindo os flancos, zona perineal e o abdome. A alopecia pode se tornar generalizada, porém normalmente não acomete cabeça e membros. Acredita-se que haja predisposição racial quanto a localização da alopecia. Alguns cães com HAC podem não apresentar áreas alopécicas e sim áreas hipertrícóticas.

As altas taxas de cortisol circulante são responsáveis pela pele fina e inelástica do abdome ventral do cão com hiperadrenocorticismo. Isto ocorre, pois o cortisol inibe as mitoses celulares do tecido epidérmico, a multiplicação e migração dos fibroblastos e provoca atrofia do colágeno tipo III. A pele fina permite a visualização da vasculatura subcutânea, que pode apresentar rompimento da parede dos capilares originando petéquias e equimoses.

A pele do cão com hiperadrenocorticismo é mais suscetível a infecções secundárias como piodermite crônica superficial, piodermite profunda secundária, dermatofitose, sarna demodécica, paniculites e fasciculites. O prurido é encontrado em 25% dos cães com hiperadrenocorticismo e 33% deles apresentam seborreia.

Comedões ocorrem normalmente ao redor dos mamilos em 25 a 34% dos casos de cães com HAC, devido a degeneração folicular, predispondo ao desenvolvimento de foliculite bacteriana.

A calcinose cutânea ocorre devido à deposição de cálcio na derme ou no tecido subcutâneo aparecendo em 30% dos cães com HAC como pápulas e placas esbranquiçadas, irregulares e firmes. As regiões mais frequentemente acometidas pela calcinose são o dorso do pescoço, axilas, abdome ventral e região inguinal, no entanto a calcinose cutânea pode ser generalizada. Não se conhece a patogênese exata dessa alteração, contudo acredita-se que a calcinose ocorra devido ao rearranjo da estrutura molecular das proteínas, como a elastina e o

colágeno e na formação de uma matriz orgânica que atraia e ligue o cálcio. Músculos esqueléticos, aorta abdominal, mucosa gástrica, fígado, os anéis traqueais e os pulmões podem ser acometidos em caso de calcificação severa. O diagnóstico dessa alteração deve ser feita por meio de biópsias de pele.

A hiperpigmentação cutânea, devido ao aumento no número de melanócitos, ocorre em 30% dos cães com hiperadrenocorticismo, mais frequente em áreas glabras.

Em relação ao diagnóstico de HAC, este pode ser dificultado devido à sintomatologia variada que a doença apresenta. Consoante o exposto na revisão bibliográfica do trabalho, existem casos relatados de cães que apresentam alterações dermatológicas como único sinal clínico presente, portanto preconiza-se aos médicos veterinários considerar sempre o hiperadrenocorticismo como diagnóstico diferencial, mesmo quando o cão não apresente sinais sistêmicos e clássicos da doença.

## REFERÊNCIAS

- ALENZA, D. P. Hiperadrenocorticismo: Are we over-diagnosing it? In: SOUTHERN EUROPEAN CONFERENCE & CONGRESO NACIONAL AVEPA. Barcelona, Spain. 2011.
- AURIEMMA, E.; BARTHEZ, P. Y.; VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; VOORHOUT, G.; MEIJ, B. P. Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticoidism: 11 cases (2001-2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 235, p. 409-414. 2009.
- BAKER, K. Hormonal Alopecia in Dogs and Cats. **The In Practice Handbook: Small Animal Practice**. U.K.: Baillière Tindall. 1. ed. p. 245-262. 1993.
- 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.; KOOISTRA, H. S.; NELSON, R.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF J. C. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticoidism: **2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal)**. 2013.
- BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G.; **Manual Saunders - Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Rocca, 1. ed. p. 272-281, 1998.
- BLATTER, M. F.; DEL PRADO, A.; GALLELLI, M. F.; D'ANNA, E.; IVANIC, J.; ESARTE, M. Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticoidism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. **Research in Veterinary Science**. v. 92, p. 387-392. 2011.
- BLOIS, S. L.; CARON, I.; MITCHELL, C. Diagnosis and outcome of a dog with iatrogenic hyperadrenocorticoidism and secondary pulmonary mineralization. **The Canadian Veterinary Journal**. v. 50, p. 397-400. 2009.
- BRIEND-MARCHAL, A. C. Gestion Médicale periopératoire et anesthésie du chien lors d'une surrenalectomie dans le cas d'une tumeur corticosurrénalienne : Etude bibliographique, **Tese de doutorado**. Ecole Nationale de Toulouse. 2001.
- BROWN, S. A. Pathophysiology of Systemic Hypertension. **Small Animal Internal Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders. p. 472-476, 2010.
- CHURCH, D. B. Standards of care (how do I treat) hyperadrenocorticoidism. In: WORLD CONGRESS WSAVA/FECAVA/CSAVA. p. 39-42. Praga. 2006.
- DAMINET, S. Concurrent treatment of canine hyperadrenocorticoidism. In: WORLD CONGRESS WSAVA/FECAVA/CSAVA. p. 299-301). Praga. 2006.
- DUNCAN, C. D.; GRIFFITHS, I. R.; NASH A. S. Myotonia in canine Cushing's disease. **Veterinary Record**. v. 100, p. 30-31. 1977.

FAURE, A. **Les Corticoides en Dermatologie Canine: Mecanismos et aspects cliniques des effets secondaires cutanes.** Tese de doutorado, Ecole Nationale Veterinaire 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: diseases of the dog and the cat.** 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p. 1460-1487.

FELDMAN, E. C. Hyperadrenocorticism. **Veterinary Internal Medicine.** Philadelphia: W.B. Saunders. 4. ed. p. 1538-1577. 1995.

FELDMAN, E. C.; ETTINGER, S. J. Hyperadrenocorticism. **Textbook of Veterinary Internal Medicine.** Philadelphia: W.B. Saunders. 7. ed. p. 1460-87, 2010.

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

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

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Hypoadrenocorticism. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.** 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p. 266-306.

FORD, S. L.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: four cases (1983-1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association.** United States of America, v. 202, p. 789-792. 1993.

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.

FRANK, L. A. Comparative dermatology - canine endocrine dermatoses. **Clinics in Dermatology.** v. 24, p. 317-325. 2006.

GALAC, S.; KOOISTRA, H. S.; TESKE, E.; RIJNBEEK, A. Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. **Veterinary Quarterly.** Reino Unido, v. 19, p. 17-20. 1997.

GALAC, S.; KOOISTRA, H. S.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; MOL, J. A.; VAN DEN BERG, G.; MEIJ, B. P. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. **Domestic Animal Endocrinology.** United States of America, v. 28, p. 338-348. 2005.

GASCHEN, L. Imaging of endocrine disorders. In: NAVC CONGRESS. Orlando Florida. 2007.

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.; PÉCHERAUT, D.; KÉROACK, S. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, p. 489-492. 2002.

GRECO D. S.; PETERSON, M. E.; DAVIDSON A. P.; FELDMAN, E. C.; KOMUREK, K. Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. United States of America, v. 214, p. 1329-1353. 1999.

GUPTILL, L.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; WIDMER, W. R. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 27, n. 2, p. 215-235, 1997.

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.

HURLEY K.J.; VADEN S.L. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v. 212, p. 369-373. 1998.

JAVADI, S.; KOOISTRA, H.; MOL, J.; BOER, P.; BOER, W.; RIJNBERK, A. Plasma aldosterone concentrations and plasma renin activity in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism. **The Veterinary Record**. v.153, p. 521-525. 2003.

JERICÓ, M.; CHIQUITO, F.; KAJIHARA, K.; MOREIRA, M.; GONZALES, R.; MACHADO, F. Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 21 p. 203-207. 2009.

JOUBERT, E. **Modifications biologiques induites par l'hypercorticisme chez le chien :Synthese Bibliographique**. Tese de doutorado. Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse. 2002.



- KINTZER, P. P.; PETERSON, M. E. Diseases of the Adrenal Gland. **Saunders Manual of Small Animal Practice**. Philadelphia: Saunders 3. ed. p. 357-375. 2006.
- 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.
- KYLES, A.; FELDMAN, E.; COCK, H. D.; KASS, P.; MATHEWS, K.; HARDIE, E. Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 223 p. 654-662. 2003.
- LAURENSEN, M. Hyperadrenocorticism and pseudomyotonia. **Veterinary Medical and Surgical Group**: 2010. Disponível em: <<http://www.vmsg.com/canine-hyperadrenocorticism-and-pseudomyotonia>>. Acesso em: 30 dez.2013.
- 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.
- 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.
- MCGRAW, A. L.; WHITLEY, E. M.; LEE, H. P.; BOOTHE, D. M. BEHREND, E. N. Determination of the concentration of trilostane and ketotrilostane that inhibit ex vivo canine adrenal gland synthesis of cortisol, corticosterone, and aldosterone. **American Journal of Veterinary Research**. v. 72, p. 661-665. 2011.
- MELIÁN, C. Tratamiento del Hiperadrenocorticism (Síndrome de Cushing). Comunicação apresentada na Pós-Graduação de Medicina de Animais de Companhia 6ª edição. Lisboa, Portugal. 2012.
- 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 33<sup>rd</sup> 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.

NEIGER, R. Diagnosis and Therapy of Hyperadrenocorticism in The Dog. In: 50° CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA. Rimini, Itália. 2005.

NELSON, R. W. Cushing's disease. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS, 2003.

NELSON, R. W. Cushing's disease. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS. 2003.

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

NOVELLAS, R.; DE GOPEGUI, R.R.; ESPADA, Y. Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. **Veterinary Records**, v. 163, p. 592-596, 2008.

ORTEGA, T.M.; FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; WILLITS, N.; COWGILL, L.D. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. **Journal of American Veterinary Medical Science**, v. 209, p. 1724-1729, 1996.

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

Disponível

em: <<http://animalhospitalofmtpocono.com/NEPVMA/docs/1.Cushings.%20Diagnosis%20and%20Rx.pdf>>. Acesso em: 28 dez. 2013.

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.; GILBERTSON, S. R.; DRUCKER, W. D. Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by an adrenocortical neoplasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. United States of America, v. 180, p. 542-544. 1982b.

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.; NEIGER, R. Treatment of canine hyperadrenocorticism. **Companion animal practice**. v. 29, p. 512-519. 2007.

RAMSEY, I.; RISTIC, J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Companion Animal Practice**. v. 29, p. 446-454. 2007.

REINE, N. J. Medical Management of Pituitary- Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v. 22, p. 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.; FELDMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation in 41 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. United States of America, v. 13, p. 291-301. 1991.
- 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.
- RIJNBERK, A. Adrenals. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. U.S.A.: Kluwer Academic Publishers. 1. ed. p. 61-94. 1996.
- SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Endocrine and metabolic diseases. **Small animal dermatology**. USA: WB Saunders. 6. ed. p. 780-885, 2001.
- SECAIL-GERAUD, J. Le traitement de l'hypercortisolisme dans l'espece canine par la selegiline: etude retrospective de 228 cas cliniques. **Tese de doutorado**. Ecole Nationale Veterinaire de Nantes. 2007.
- SHAW, D.; IHLE S. Endocrine Diseases. **Small Animal Internal Medicine**. p. 404-408. Iowa, USA: Blackwell Publishing. 1997.
- SHERMERHORN, T. Mitotane & trilostane. **Small Animal Internal Medicine**, Kansas State University. 2009.
- 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.
- TAODA, T.; HARA, Y.; MASUDA, H.; TESHIMA, T.; NEZU, Y.; TRAMOTO, A.). Magnetic resonance imaging assessment of pituitary posterior lobe displacement in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v. 73, p. 725-731. 2011.
- TESHIMA, T.; HARA, Y.; TAODA, T.; KOYAMA, H.; TAKAHASSHI, K.; NEZU, Y. Cushing's disease complicated with thrombosis in a dog. **Journal of Veterinary Medical Science**. v.70 p. 487-491. 2008.
- THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. Roca: São Paulo, 2007.
- ZUR, G.; WHITE, S. D. Hyperadrenocorticism in 10 Dogs with Skin Lesions as the Only Presenting Clinical Signs. **Journal of American Animal Hospital Association**. United States of America, v. 47, p. 419-427. 2011.

ZWICKER, K.; BAIN, P. J.; RAKICH, P. M.; LATIMER, K. S. Canine hyperadrenocorticism, Diabetes mellitus, or both? **Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program, 2003**. Disponível em: <<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/Zwicker/>>. Acesso em: 30, dez. 2013.