

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

MÁRCIA FERNANDA DE JESUS SOUSA

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR SUPERVISIONADO
Hiperadrenocorticismo Canino

ARAGUAÍNA
2015

MÁRCIA FERNANDA DE JESUS SOUSA

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR SUPERVISIONADO
Hiperadrenocorticismo Canino

Relatório de estágio curricular supervisionado apresentado ao curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Tocantins, para obtenção do grau de Médica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Mendes de Cordova

ARAGUAÍNA

2015

MÁRCIA FERNADA DE JESUS SOUSA

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO

Relatório de estágio curricular supervisionado apresentado ao curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Tocantins, para obtenção do grau de Médica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Mendes de Cordova.

Aprovado em 16 / 09 / 2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabiano Mendes de Cordova (Orientador)

Profa. Dra. Clarissa Amorim Silva de Cordova

Profa. Dra. Andrea Cintra Bastos Passos Torres

Dedico à minha filha e minha mãe, por quem me dedicarei infinitamente.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, por tanto amor, apoio, e paciência (muita paciência!). Por confiar em mim quando eu não merecia. Te amo.

Aos meus irmãos Maxwell e Mateus, por todos os momentos que me proporcionaram, tanto os bons como os ruins. Graças a vocês aprendi a me virar sozinha, perdoar e me controlar nas horas de raiva para não tentar matá-los. Amo vocês.

A minha avó, pelos ensinamentos, cuidados, amor e pelos muitos “cruzeiros”. Infelizmente a senhora não vai estar presente fisicamente, mas tenho certeza que vai cumprir a promessa de comemorar comigo mais uma vitória de outra maneira. Te amo.

A minha família, Tia Teresinha, Tio Jorge, Caroline (cibita), Juliana, Majucyara, Tia Fátima, por terem me recebido tão bem e por todo apoio. Muito obrigada, amo muito vocês.

A Dayane e sua mãe Nair, pela amizade, carinho e amor em todos os momentos que precisei de colo. Vocês eram meu refúgio quando não tinha minha família por perto. Agradeço imensamente a Deus por ter tido a oportunidade de conhecê-las.

A Lila e Dauno, que mesmo a distância sempre me apoiaram de todas as maneiras possíveis. Vocês sem dúvida são meus anjos da guarda. Como os admiro. Muito obrigada por todos esses anos de amizade (uós).

A Deyse (r) e Andressa (piriga) pelos anos maravilhosos de convivência e amizade. Por não terem me deixado cair no momento mais difícil da minha vida. Aprendi muito com vocês (inclusive a cura para minha síndrome do chihuahua).

Ao meu (pseudo) amigo Alberto e minha best Sammy, pelos anos de apoio e amizade, que mesmo online foram, e ainda são muito valiosos para mim.

Ao meu orientador Fabiano Mendes de Cordova, pela paciência e pelo voto de confiança nesta reta final (nem era plágio).

E especialmente a Deus, por ter sido tão misericordioso comigo. Por ter colocado tantas pessoas especiais em minha vida. Por ter permitido que eu me tornasse mãe e por ter me guiado e me protegido todos os dias de minha vida.

RESUMO

O trabalho de conclusão de curso descreve as atividades desenvolvidas no Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal do Piauí (HVU/UFPI), na área de Clínica Médica de Cães e Gatos, no período de 11 de Maio a 10 de Julho de 2015 em Teresina, PI. Além da descrição das atividades desenvolvidas, é realizada uma revisão de literatura sobre o tema hiperadrenocorticismismo canino, seguida de um relato de caso. O hiperadrenocorticismismo ou Síndrome de Cushing atinge principalmente cães de meia de idade. Trata-se de uma enfermidade com etiologia multifatorial e o mesmo denominador comum, excesso de cortisol sérico. Esta endocrinopatia ocorre de forma natural ou iatrogênica. Quando surge naturalmente, pode estar associada a tumores funcionais na hipófise e tumores adrenocorticais. A forma iatrogênica é resultante da administração excessiva de medicamentos à base de glicocorticóides, incluindo colírios e soluções otológicas. A sintomatologia mais observada é poliúria, polidipsia, polifagia, dispnéia, aumento de volume abdominal, alopecia endócrina e fraqueza muscular branda. O diagnóstico é complexo, pois esta endocrinopatia não possui características específicas, podendo ser confundida com outras afecções ou sinais de senilidade do animal. Pode ser realizado hemograma completo, bioquímica sérica, urinálise com cultura bacteriana e ultrassonografia abdominal, para aumentar as suspeitas de hiperadrenocorticismismo. O diagnóstico definitivo é feito através de exames do eixo hipofisário-adrenocortical, que incluem a razão urinária cortisol/creatinina, teste de estimulação com o hormônio adrenocorticotrófico, teste de supressão com baixa dose de dexametasona e o teste de supressão com administração oral de dexametasona. O tratamento mais utilizado é o medicamentoso, onde são mais empregados o uso do trilostano, mitotano e cetoconazol. A adrenalectomia e radiação com feixe externo são os tratamentos não medicamentosos que também podem ser realizados.

Palavras-chave: Alopecia endócrina, ACTH, Endocrinologia, Adrenal, Síndrome de Cushing.

ABSTRACT

The report describes the activities carried out at the traineeship in the Hospital Veterinário Universitário of the Universidade Federal do Piauí (HUV/UFPI), in the area of internal medicine of dogs and cats, in the period from 11 May to 10 July 2015 in Teresina, PI. In addition to the description of the activities, a literature review on the canine hyperadrenocorticism, followed by a case report was made. The hyperadrenocorticism or Cushing's syndrome primarily affects dogs of middle age. It is a disease with multifactorial etiology and the same common denominator, excess of serum cortisol. This endocrinopathy occurs in a natural way or iatrogenic. When naturally occurring, can be associated with the functional tumors in the pituitary and adrenocortical tumors. The iatrogenic form is the result of excessive administration of medicaments based on glucocorticoids, including eye drops and otologic solutions. The symptoms most commonly observed are polyuria, polydipsia, polyphagia, dyspnea, increased abdominal volume, endocrine alopecia and muscle weakness lenient. The diagnosis is complex, because this endocrinopathy does not have specific characteristics, and may be confused with other diseases or signs of senility of the animal. Can be performed blood count, serum biochemistry, urinalysis with bacterial culture and abdominal ultrasound, to increase the suspicion of hyperadrenocorticism. The definitive diagnosis is made through examinations of pituitary-adrenocortical axis, which include the ratio urinary cortisol/creatinine, stimulation test with adrenocorticotrophic hormone, suppression test with low dose of dexamethasone and the suppression test with oral administration of dexamethasone. The most used treatment is medication, using the trilostane, mitotane and ketoconazole. The adrenalectomy and radiation with external beam are the not medicated treatments that can also be carried out.

Keywords: Endocrine alopecia, ACTH, Endocrinology, Adrenal, Cushing's syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atendimento de cães acompanhados no período de 11/05/2015 à 10/07/2015 no HVU-UFPI.....13

Tabela 2. Atendimento de gatos acompanhados no período de 11/05/2015 à 10/07/2015 no HVU-UFPI.....13

Tabela 3. Exames complementares realizados durante o estágio no período entre 11/05/2015 à 10/07/2015 no HVU-UFPI.....14

Tabela 4. Resultados observados no hemograma realizado no dia 09/07/2015.35

Tabela 5. Resultados observados na bioquímica sérica realizado no dia 09/07/2015.
.....36

Tabela 6. Resultados observados no teste de supressão com baixa dose de dexametasona.....38

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Canino com hiperadrenocorticismo. Presença discreta seborreia, rarefação pilosa, pêlos opacos e secos. Foto do autor (2015).	33
Figura 2. Canino com hiperadrenocorticismo apresentando hiperpigmentação da pele. Foto do autor (2015).	33
Figura 3. Canino com hiperadrenocorticismo com significativa alopecia. Foto do autor (2015).	34
Figura 4. Animal com hiperadrenocorticismo apresentando aumento de volume abdominal. Foto do autor (2015).	34
Figura 5. Ultrassonografia abdominal em canino com hiperadrenocorticismo. Foto do autor (2015).	37
Quadro 1. Programa de vacinação para cães do HVU-UFPI	15
Quadro 2. Programa de vacinação para gatos do HVU-UFPI	15
Quadro 3. Laudo de ultrassonografia veterinária realizada no dia 09/07/2015.	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	12
2.1 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO	12
2.1.1 Exames Complementares	14
2.2 MEDICINA PREVENTIVA	14
3 REVISÃO DE LITERATURA: HIPERADRENOCORTICISMO CANINO	16
3.1 CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS	17
3.2 ETIOLOGIA	18
3.2.1 Hiperadrenocorticismos Hipófise-Dependente	18
3.2.2 Hiperadrenocorticismos Adrenal-Dependente	18
3.2.3 Hiperadrenocorticismos Iatrogênicos	18
3.3 PREDISPOSIÇÃO	19
3.4 SINAIS CLÍNICOS	19
3.4.1 Poliúria e Polidipsia	20
3.4.2 Polifagia	20
3.4.3 Sinais Respiratórios	20
3.4.4 Aumento de Volume Abdominal	21
3.4.5 Fraqueza Muscular	21
3.4.6 Sinais Neurológicos	21
3.4.7 Sinais Cutâneos	21
3.5 COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO HIPERADRENOCORTICISMO	22
3.6 DIAGNÓSTICO	23
3.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	27
3.8 TRATAMENTO	27
3.9 PROGNÓSTICO	30
4 RELATO DE CASO	31
4.1 IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL	31
4.2 HISTÓRICO	31
4.2.1 Motivo da Consulta	31
4.2.2 Anamnese	31
4.2.3 Exame Físico	32
4.2.4 Suspeita Clínica	35

4.2.5 Exames Complementares.....	35
4.3 DIAGNÓSTICO DEFINIVO	38
4.4 TRATAMENTO.....	38
4.5 DISCUSSÃO DO CASO.....	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O Estágio Curricular Supervisionado foi desenvolvido no Hospital Veterinário Universitário Jeremias Pereira da Silva da Universidade Federal do Piauí (HVU-UFPI), totalizando 360 horas, durante o período de 11 de Maio a 10 de Julho de 2015, no setor de Clínica Médica de Cães e Gatos. O HVU-UFPI oferece serviços laboratoriais e hospitalares. É constituído por recepção, sala de emergência, quatro consultórios, três canis, sendo um deles destinado a pacientes com suspeita de doenças infectocontagiosas, gatil, sala de preparo pré-cirúrgico, três centros cirúrgicos, sala de esterilização, farmácia, laboratório de patologia clínica e laboratório de diagnóstico por imagem. Ainda conta com o auxílio de uma ambulância. O HVU-UFPI possui uma equipe de doze residentes, intercalados para prestarem atendimento integral (24 horas) de segunda-feira a domingo e nos feriados. Recepcionistas, enfermeiras, farmacêuticos, técnico em radiologia, funcionários para limpeza, seguranças, copeiras e motorista também constituem o quadro de funcionários do HVU-UFPI.

O tema abordado neste trabalho, hiperadrenocorticismismo canino (HAC) também denominado Síndrome de Cushing, foi escolhido por se tratar de uma enfermidade cujo diagnóstico é complexo. Por não ter sinais patognomônicos, estar relacionado a outras doenças e a sinais de senilidade, conseqüentemente, em muitos casos o tratamento é instituído erroneamente, agravando o quadro do animal.

O HAC é uma endocrinopatia comum em cães adultos e idosos expostos cronicamente a glicocorticóides. Tem como consequência uma série de manifestações clínicas decorrentes dessa exposição, como alopecia endócrina, poliúria, polidipsia, polifagia, aumento de volume abdominal, fraqueza muscular branda, hiperpigmentação da pele e seborreia estão entre os sinais mais clássicos. Possui várias origens e o mesmo denominador comum, cortisol em excesso. O diagnóstico é baseado na anamnese, achados do exame físico, laboratoriais e pela confirmação através dos exames do eixo hipofisário-adrenocortical. O tratamento é direcionado de acordo com a etiologia do HAC. Pode ser medicamentoso, cirúrgico, ou através de radiação com feixe externo.

2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

As atividades desenvolvidas durante o estágio curricular foram orientadas pelo Professor Dr. Marcelo Campos Rodrigues e supervisionadas pelos residentes. As atividades incluíram acompanhamento de consultas, realização de anamnese e exames físicos, administração de medicamentos, coleta e identificação de amostras de sangue, limpeza de curativos, monitoramento dos animais internados. Após os atendimentos, os casos eram discutidos.

O HVU-UFPI atende vinte pacientes no período de 8h00 as 12h00, e vinte pacientes entre as 14h00 e 18h00 por ordem de chegada, além dos casos de emergência. Conta com um sistema computadorizado para o preenchimento das fichas de identificação, históricos, receituários, solicitações de exames, medicamentos e internação dos animais.

2.1 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Durante o estágio foram acompanhados 140 pacientes, sendo 122 cães e 18 gatos. As Tabelas 1 e 2 mostram, respectivamente, a relação de enfermidades observadas nos cães e gatos durante o estágio supervisionado.

Tabela 1. Atendimento de cães acompanhados no período de 11/05/2015 à 10/07/2015 no HVU-UFPI.

Sistema	Afecções	Quantidade	Percentual (%)
Hematopoiético	Erlichiose	16	25,5
	Leishmaniose	14	
	Babesiose	1	
Tegumentar	Dermatite	17	16,4
	Otohematoma	3	
Oncologia	Neoplasias	10	13,2
	Tumor venéreo transmissível	6	
Neurológico	Cinomose	11	10,7
	Intoxicação medicamentosa	2	
Locomotor	Fraturas	6	5,8
	Displasia coxofemoral	1	
Gastrointestinal	Gastroenterite	6	5,8
	Giardíase	1	
Sensorial	Otite	4	4,1
	Úlcera de córnea	1	
Outros	Avaliação geral	5	
Geniturinário	Cálculo vesical	1	4,1
	Piometra	1	
Endócrino	Síndrome de Cushing	2	1,7
Respiratório	Pneumonia	1	1,7

Fonte: Prontuários do HVU- UFPI, 2015.

Tabela 2. Atendimento de gatos acompanhados no período de 11/05/2015 à 10/07/2015 no HVU-UFPI.

Sistema	Afecções	Quantidade	Porcentual (%)
Geniturinário	Cistite	2	33,4
	Piometra	2	
	Obstrução uretral	2	
Tegumentar	Abcesso	1	22,3
	Ferimentos	2	
	Sarna notoédrica	1	
Locomotor	Fraturas	2	11,2
Oncologia	Neoplasia	2	11,2

Fonte: Prontuários do HVU- UFPI, 2015.

2.1.1 Exames Complementares

O HVU-UFPI conta com um laboratório de patologia clínica próprio, que auxilia no processo de tomada de decisão no tratamento dos pacientes. Os resultados de hemogramas, bioquímicos séricos, ELISA e urinálise saem em 24 horas, sendo que os casos de emergência têm atendimento prioritário e seus resultados analisados o mais rápido possível. Os exames de ultrassonografia e raio-X tem o laudo divulgado poucos minutos após sua realização. Os demais exames como o citológico, histopatológico e teste para Leishmaniose tem um prazo aproximadamente duas semanas para liberação dos laudos. Na Tabela 3 estão descritos os exames complementares realizados durante o estágio obrigatório.

Tabela 3. Exames complementares realizados durante o estágio no período entre 11/05/2015 à 10/07/2015 no HVU-UFPI.

Exames	Caninos	Felinos
Hemograma	22	9
Bioquímica sérica	12	6
Teste para Leishmaniose	14	-
ELISA	21	-
Citológico	15	2
Histopatológico	1	-
Ultrassonografia	7	6
Radiografia	9	2
Urinálise	1	4
TOTAL	103	29

Fonte: Prontuários do HVU-UFPI, 2015.

2.2 MEDICINA PREVENTIVA

Durante os atendimentos no HVU-UFPI os proprietários recebiam informações básicas sobre vermifugação e vacinação. Essas medidas são a forma mais eficiente de proteção contra doenças para os animais.

A primeira dose de vermífugo era recomendada para os cães quando atingissem a terceira semana de vida, com reforços na sexta e na nona semana pós-

natal. Após esse período a recomendação era repetir a vermifugação a cada três ou seis meses. Para os gatos, as primeiras doses eram, respectivamente, na segunda, quarta e oitava semana de vida, seguidas de reforço a cada três ou quatro meses.

Antes da vacinação os animais passavam por uma avaliação, pois precisavam estar saudáveis para recebê-la. Quando o animal tem alguma enfermidade, mesmo não tendo nenhuma manifestação clínica, pode ocorrer falha vacinal deixando o organismo susceptível a doenças. Os Quadros 1 e 2 mostram, respectivamente, programas de vacinação para cães e gatos pelo HVU-UFPI.

Quadro 1. Programa de vacinação para cães do HVU-UFPI

Vacinas	1ª dose	2ª dose	3ª dose
Polivalente*	45 dias	21 dias após 1ª dose	21 dias após 2ª dose
Anti-rábica	4 meses	Anualmente	-
Leishmaniose	4 meses	21 dias após 1ª dose	21 dias após 2ª dose
Giárdia	2 meses	Anualmente	-

*Confere imunidade: Cinomose, Hepatite infecciosa, Parvovirose, Coronavirose, Parainfluenza, Laringotraqueíte e Leptospirose (*L. canicola*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippotyphosa* e *L. Pomona*).

Quadro 2. Programa de vacinação para gatos do HVU-UFPI

Vacinas	1ª dose	2ª dose	3ª dose
Polivalente*	2 meses	21 dias após 1ª dose	21 dias após 2ª dose
Anti-rábica	4 meses	Anualmente	-

*Confere imunidade: Calicivirose, Clamidiose, Panleucopenia e Rinotraqueíte.

3 REVISÃO DE LITERATURA: HIPERADRENOCORTICISMO CANINO

O Hiperadrenocorticism (HAC), também conhecido como Síndrome de Cushing, é uma patologia encontrada com maior frequência em cães adultos e idosos (OLIVEIRA, 2004), e remete à reunião de anormalidades clínicas e bioquímicas resultantes de altas concentrações séricas crônicas de glicocorticoides (FELDMAN, 1997), podendo estes, serem de origem exógena ou endógena (SCOTT et al., 1996).

Essa endocrinopatia pode ser classificada como HAC hipófise-dependente, HAC adrenal-dependente ou HAC iatrogênico (NELSON; COUTO, 2006). O HAC hipófise-dependente tem como causa primária tumor na glândula hipófise, que gera uma exacerbação da secreção de ACTH. O HAC adrenal-dependente tem como causa base tumores adrenocorticais, que por sua vez exacerbam a secreção de cortisol sem que haja controle pela hipófise. A forma iatrogênica do HAC é gerada pelo uso exógeno de glicocorticoides, provocando a hipotrofia das glândulas adrenais (HESS, 2010).

O hipotálamo controla a secreção de hormônio ACTH através da hipófise anterior via o hormônio liberador de corticotropina e o ACTH controla a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (CUNNINGHAM, 2008). Quando as adrenais são estimuladas sem controle, ou possuem algum tumor funcional na hipófise ou nas adrenais tem, portanto, a produção autônoma de ACTH e cortisol respectivamente, aumentando a concentração de cortisol sérico (CUNNINGHAM, 2008; NELSON; COUTO, 2015). Quando secretado cronicamente gera efeitos nocivos secundários ao organismo como: anestro persistente, atrofia testicular e hipotireoidismo devido a supressão da função hipofisária, poliúria grave que pode levar ao gotejamento de urina, sendo observado até mesmo quando o cão está dormindo, formação de trombos espontâneos, geralmente em vasos pulmonares causados pela hipercoagulabilidade, resultando em desconforto respiratório, resistência à insulina, podendo atuar no desenvolvimento do diabetes mellitus (NELSON; COUTO, 2015), gliconeogênese hepática por meio de catabolismo lipídico e proteico, fazendo com que ocorra redistribuição de gordura e, secundariamente, podendo haver hiperlipidemia, estímulo à formação de melanócitos levando a hiperpigmentação da pele e inibição da resposta inflamatória, levando a infecções secundárias

(ETTINGER et al., 2005; HESS, 2010; NELSON; COUTO, 2006; REIS, 2009; SILVA, 2013).

Os sinais clínicos progridem de forma lenta e insidiosa, por isso os proprietários dos animais geralmente não ficam alarmados, podendo até associar esses sinais com os de envelhecimento do cão (MOONEY; PETERSON, 2004). Os achados mais comuns em cães com HAC são: poliúria, polidipsia, polifagia, respiração ofegante, aumento de volume abdominal, alopecia, fraqueza muscular discreta, letargia, obesidade, hiperpigmentação cutânea, pêlo opaco, seco e pele delgada (ETTINGER; FELDMAN, 2004; NELSON; COUTO, 2006; REUSCH, 2005). Porém, em alguns animais predomina somente um ou alguns desses sinais (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

A combinação do histórico e sinais clínicos é sugestiva de HAC, mas não confirma o diagnóstico. Recomenda-se incluir hemograma completo, bioquímica sérica, urinálise, ultrassonografia abdominal e os exames do eixo hipofisário-adrenocortical (REUSCH, 2005).

3.1 CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS

As glândulas adrenais tem formato assimétrico e irregular. Estão localizadas cranialmente aos rins, contra o teto do abdômen e seu tamanho varia de acordo com a raça (DYCE; SACK; WENSING, 1990). São divididas em duas porções, cortical e medular. A porção medular produz adrenalina e noradrenalina e a porção cortical, que ainda é subdivida em três zonas (glomerulosa, fasciculada e reticular), é responsável pela produção de mineralocorticoides e glicocorticoides (DUKES, 1993).

Os mineralocorticoides promovem a reabsorção de sódio, cloreto, água e excreção de potássio, evitando dessa forma uma hipotensão e intoxicação por potássio. Tem como principal representante a aldosterona. Os glicocorticoides possuem ação no metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos, além de fazer supressão da resposta inflamatória e imunológica (AIELLO, 2001).

3.2 ETIOLOGIA

3.2.1 Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente

Alterações hipofisárias representam a causa mais comum da Síndrome de Cushing em cães, constituindo 80% a 85% dos casos. É originada pela presença de neoplasia funcional ou hiperplasia na hipófise, tendo como consequência a secreção anormal de ACTH. Esses tumores podem causar sinais neurológicos ao se expandirem dorsalmente ao hipotálamo e ao tálamo. A cronicidade dessa secreção pode levar à hiperplasia adrenocortical bilateral, estimulando a secreção de cortisol de forma excessiva. A liberação excessiva de ACTH persiste mesmo com os níveis de cortisol aumentados, devido à falha do feedback negativo pelo cortisol (COUTO, 2006; NELSON; COUTO, 2015; REECE, 2007).

3.2.2 Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente

O HAC adrenal-dependente é a forma menos frequente da Síndrome de Cushing, representando de 15 a 20% dos casos. Está relacionado à presença de tumores funcionais adrenais, podendo ser adenoma ou carcinoma (FELDMAN, 2009).

Quando a glândula adrenal apresenta algum tipo de tumor, esta passa a secretar cortisol independente do controle hipofisário. O cortisol produzido desordenadamente inibe a produção de corticotropina pelo hipotálamo, que por sua vez, inibe o ACTH pela hipófise (COUTO, 2006; FELDMAN; NELSON, 2004). Com as concentrações circulantes de ACTH diminuídas, as glândulas adrenais não recebem estímulos para a produção de cortisol, ocasionando a atrofia cortical da adrenal não comprometida (COUTO, 2006; REUSCH; FELDMAN, 1991).

3.2.3 Hiperadrenocorticismo Iatrogênico

O HAC iatrogênico é o resultado da administração exógena e crônica de medicamentos a base de glicocorticoides, geralmente destinados a afecções na pele, olhos e condutos auditivos, especialmente em cães de pequeno porte. O

cortisol exógeno inibe a secreção de ACTH, levando a hipotrofia bilateral das glândulas adrenais (NELSON; COUTO, 2006).

3.3 PREDISPOSIÇÃO

A Síndrome de Cushing é uma patologia que atinge cães com a média de 10 anos de idade. É rara em animais jovens, porém, quando diagnosticados com HAC nos primeiros meses de vida, são observados ganho de peso e retardo no crescimento (FELDMAN, 1997).

Segundo Reusch e Feldman (1991), o HAC hipófise-dependente acomete com maior incidência cães entre sete e nove anos, enquanto que no HAC adrenal-dependente a média é em torno de onze e doze anos. Ambos atingem com maior frequência as raças Poodle, Dachshund, Terrier Breeds, Boxer, Staffordshire Bull Terrier e Beagle (HERRTAGE, 2001). Em 75% dos casos de cães com HAC hipófise-dependente o peso é inferior a 20 kg, e cerca de 50% a 50% dos casos tem HAC adrenal-dependente, tem peso superior a 20 kg. Aparentemente não existe predisposição sexual (NELSON; COUTO, 2003), mas 70% dos animais atingidos pelo HAC adrenal-dependente são fêmeas (FELMAN, 1997).

3.4 SINAIS CLÍNICOS

Por se tratar de uma doença de evolução lenta e atingir cães de meia idade, os sinais clínicos muitas vezes passam despercebidos pelos proprietários, ou até mesmo confundidos com sinais de envelhecimento. Estão entre os sinais clínicos mais clássicos do HAC a presença de poliúria, polidipsia, polifagia, respiração ofegante, aumento de volume abdominal, fraqueza muscular discreta, letargia e sinais cutâneos como alopecia, hiperpigmentação, seborreia, pêlo opaco e seco e pele delgada (ETTINGER; FELDMAN, 2004; NELSON; COUTO, 2001; REUSCH, 2005). Nem todos os cães diagnosticados com o HAC irão apresentar os mesmos sinais. Podem exibir apenas alguns, e nem sempre ao mesmo tempo (NELSON; COUTO, 2001).

3.4.1 Poliúria e Polidipsia

Poliúria e polidipsia não são sinais patognomônicos do HAC, mas atingem cerca de 90% dos casos. A poliúria é definida como a ingestão de água superior a 100 ml/kg de peso corporal por dia, e poliúria é definida como a produção de urina maior que 50 ml/kg de peso corporal por dia (FELDMAN, 2009).

Acredita-se que a causa da poliúria se deva a uma interferência dos glicocorticoides na ação do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos renais (BIRCHARD; SHERDING, 2003), ou ainda, que os cães com HAC tenham a taxa de filtração glomerular aumentada (FELDMAN, 1992). A polidipsia é secundária a poliúria (HERRTAGE, 2011). Pode-se encontrar em alguns casos a presença de infecções do trato urinário inferior, em decorrência do excesso de cortisol (NICHOLS et al., 1998).

3.4.2 Polifagia

Polifagia é o aumento excessivo no consumo de alimentos (FRASER et al., 1991). O cão fica mais agressivo para proteger seu alimento, revira o lixo, e passa a roubar outros alimentos (CARVALHO, 2012). Esse comportamento se deve ao efeito anti-insulínico do cortisol que não disponibiliza a glicose para as células, afetando o centro da saciedade (LEAL, 2008; SILVA, 2013).

3.4.3 Sinais Respiratórios

É comum cães com HAC apresentarem respiração ofegante, que ocorre devido à deposição de gordura em excesso sobre o tórax, fraqueza e perda dos músculos envolvidos na respiração (FELDMAN, 1997). A mineralização distrófica dos tecidos moles, que se acredita ser causada pelas altas concentrações de cortisol, que por sua vez podem alterar o colágeno, resultando na ligação do cálcio à matriz orgânica da proteína que foi modificada, também é uma possível causa (BERRY et al., 2000). Ainda, pode ocorrer tromboembolismo pulmonar, com consequente angústia respiratória (FELDMAN, 1997). O cortisol em excesso também pode exercer efeito direto no centro respiratório (NICHOLS et al., 1998).

3.4.4 Aumento de Volume Abdominal

O aumento de volume abdominal é o resultado do remanejamento da gordura abdominal, da flacidez muscular causada pelo aumento do catabolismo e pela hepatomegalia (ETTINGER et al., 2005).

3.4.5 Fraqueza Muscular

A fraqueza muscular é muito observada em cães com HAC e é uma consequência do catabolismo proteico (BIRCHARD; SHERDING, 2003). É demonstrada através da intolerância aos exercícios, como por exemplo, subir escadas e pular sobre os móveis (FELDMAN, 1992).

3.4.6 Sinais Neurológicos

A letargia é um dos distúrbios neurológicos mais comuns causados pelo HAC em decorrência da extensão do tumor para o hipotálamo e tálamo, causando compressão local. Outros sinais neurológicos incluem inapetência, deambulação, ataxia, pressão da cabeça, andar em círculos, alterações comportamentais, ataques epiléticos (NELSON, 2006).

3.4.7 Sinais Cutâneos

As dermatopatias podem ser os únicos sinais clínicos manifestados pelos cães com a Síndrome de Cushing (CRIVELLENTI et al., 2012). Níveis elevados de cortisol geram um distúrbio na fase de desenvolvimento dos pêlos, fazendo com que tenham seu crescimento retardado, resultando em alopecia ou rarefação pilosa (ETTINGER et al., 2005; MEDLEAL et al., 2009; SCOTT et al., 1996), que são mais observadas nos flancos, períneo e abdômen (MEDLEAL et al., 2009; SCOTT et al., 1996). Quando ocorre o crescimento desses pêlos, eles se desenvolvem opacos, secos, quebradiços e lanosos (COUTO, 2006).

Outra consequência do cortisol em excesso é a inibição da mitose celular na epiderme, multiplicando a migração de fibroblastos e causando atrofia do colágeno, resultando em uma pele delgada (SCOTT et al., 1996).

A seborreia é causada pela atrofia das glândulas sebáceas (ETTINGER et al., 2005; LEAL, 2006; MEDLEAL et al., 2009; SCOTT et al., 1996) e a hiperpigmentação ocorre devido ao aumento do número de melanócitos no extrato córneo, derme e epiderme, podendo ser encontrada quando o HAC for de origem hipofisária ou adrenal (FELDMAN, 1997).

O excesso de cortisol tem efeito imunossupressor podendo gerar de forma secundária, o surgimento de piodermite bacteriana, dermatite por *Malassezia* spp. e demodicose (SCOTT et al., 1996).

3.5 COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO HIPERADRENOCORTICISMO

Muitas infecções podem surgir secundariamente ao excesso crônico de cortisol, como tromboembolismo pulmonar (TEP), hipertensão sistêmica, alterações reprodutivas, infecções no trato urinário, pielonefrite, formação de cálculos císticos (fosfato de cálcio, oxalato de cálcio), pancreatite aguda e diabetes mellitus. Dentre estas, a mais preocupante é o TEP (NELSON; COUTO, 2015).

O TEP ocorre geralmente em cães que foram submetidos à adrenalectomia por apresentarem HAC adrenal-dependente. Os fatores que predispõe o surgimento do TEP em animais com Síndrome de Cushing incluem inibição da fibrinólise, hipertensão sistêmica, glomerulopatia com perda proteica, menores concentrações séricas de antitrombina III, aumento dos fatores de coagulação e aumento no hematócrito. Animais com tromboembolismo apresentam desconforto respiratório agudo, ortopnéia, e menos comumente, pulso jugular (NELSON; COUTO, 2015).

O mecanismo exato da hipertensão em animais com HAC não foi elucidado, mas acredita-se 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 hipótese seria o aumento da resistência vascular devido a uma estimulação do sistema renina-angiotensina (BROWN, 2010), ou ainda, um

aumento da pressão arterial devido a uma elevada sensibilidade aos vasopressores em consequência da Síndrome de Cushing (MARTÍNEZ et al., 2005).

Os problemas reprodutivos são causados pelo efeito do *feedback* negativo na hipófise, causado pelas altas concentrações de cortisol circulante, causando atrofia testicular e anestro devido às baixas concentrações de FSH e LH (NICHOLS et al., 1998).

Infecções no trato urinário são comuns e atingem cerca de 40 a 50% dos cães com Síndrome de Cushing. Fatores como: imunossupressão do cortisol em excesso, hipostenúria, esvaziamento vesical deficiente e glicosúria predis põem o surgimento de infecções urinárias (FORRESTER et al., 2003; HERRTAGE, 2004). A pielonefrite também pode surgir secundariamente ao HAC, sendo causada pela ascensão da infecção do trato urinário até os rins. A ação dos glicocorticóides no metabolismo do cálcio faz com que este seja secretado em maiores quantidades, podendo formar cálculos císticos como compostos fosfato ou oxalato de cálcio (FELDMAN, 1995; FELDMAN; ETTINGER, 2010).

O surgimento da pancreatite aguda é secundário à polifagia, que por sua vez, é secundária aos efeitos dos glicocorticóides em altas concentrações (FELDMAN, 1995).

A resistência à insulina é outro achado decorrente do HAC que pode induzir o estabelecimento do diabetes mellitus (NELSON; COUTO, 2006).

3.6 DIAGNÓSTICO

Animais com suspeita de HAC devem ser avaliados com minúcia, através da anamnese, achados do exame físico, hemograma completo, perfil bioquímico sérico, urinálise com cultura bacteriana, ultrassonografia abdominal e confirmação com os exames do eixo hipofisário-adrenocortical (NELSON; COUTO, 2015).

Muitos hemogramas não apresentam alterações, mas revelam na maioria das vezes linfopenia, monocitose, neutrofilia e eosinopenia, conhecido como “leucograma do estresse”, resultante da ação do cortisol (COUTO, 2006; CUNNINGHAM, 2008). A neutrofilia e a monocitose são resultado da liberação excessiva pela medula óssea, porém, tem sua migração para outros tecidos reduzida (SILVA, 2013). A linfopenia ocorre pela redistribuição dos linfócitos pelos

compartimentos linfoides e na lise dos que estão presentes nas áreas periféricas, e a eosinopenia é a consequência do sequestro medular dos eosinófilos, diminuindo sua concentração circulante (LEAL, 2008; REIS, 2009).

No resultado da bioquímica sérica de pacientes com HAC é observado o aumento de enzimas hepáticas, mais frequentemente a fosfatase alcalina (FA), que tem seus níveis elevados pela isoenzima da fosfatase alcalina esteroide dependente, induzida pelo cortisol (COUTO, 2006; CUNNINGHAM, 2008; ETTINGER et al., 2005). A alanina-aminotransferase (ALT), apresenta aumento secundário à lesão hepática causada pelo acúmulo de glicogênio ou diminuição do aporte sanguíneo hepático (RHODES, 2005).

As concentrações plasmáticas de colesterol encontram-se elevadas, pois o cortisol estimula a lipólise (COUTO, 2006; LEAL, 2008). Pode ocorrer hipertrigliceridemia, mas é uma alteração pouco comum. Em ambos os parâmetros o aumento é considerado inespecífico, uma vez que podem ocorrer em casos de hipotireoidismo, diabetes mellitus, doenças renais, hepáticas e colestásicas (ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2004).

O excesso de corticoides também pode causar resistência à insulina, gerando um quadro de hiperglicemia. Além disso, reduzem a permeabilidade tubular e estimulam a diurese, resultando na perda contínua de ureia e creatinina, e seus valores podem estar diminuídos ou normais (ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2011; MOONEY; PETERSON, 2004).

O achado mais frequente na urinálise é a densidade urinária baixa. Pode haver também a presença de glicose na urina, indicativo de diabetes mellitus concomitante. Quando o cão tem complicações decorrentes do HAC como glomerulopatia e cistite, pode ser detectada a presença de proteínas na urina (COUTO, 2006; REIS 2009).

A hipostenúria e os efeitos anti-inflamatórios dos corticoides podem interferir na detecção de uma possível bacteriúria. Neste caso recomenda-se a realização de urocultura e antibiograma a partir da urina obtida por cistocentese (ALENZA, 2011; FELDMAN; ETTINGER, 2010; HERTAGE, 2011).

A razão cortisol-creatinina urinária (RCCU) é um excelente exame de triagem em animais com HAC. Deve ser determinada de amostras de urina coletadas preferencialmente no período da manhã, por dois dias consecutivos, em

ambiente doméstico e sem estresse. Outros exames são indicados quando a RCCU é aumentada ou normal, mas acompanhada por quadro clínico sugestivo de Síndrome de Cushing (NELSON; COUTO, 2015).

O exame ultrassonográfico abdominal é usado para avaliar o tamanho e o formato das adrenais e buscar outras anormalidades nos órgãos da cavidade abdominal, como por exemplo, hepatomegalia, cálculos císticos, invasão vascular, trombo tumoral, adrenomegalia, massa adrenal, hiperecogenicidade hepática, distensão da bexiga, calcificação da adrenal e calcificação distrófica de tecidos moles. Quando as adrenais estão bilateralmente simétricas de tamanho normal ou grande em cães com HAC é uma evidência de hiperplasia da adrenal causada por HAC hipófise-dependente. Animais com HAC adrenal-dependente geralmente são identificados como massa adrenal. As pequenas massas adrenais geralmente apresentam contorno regular e pode distorcer somente uma porção da adrenal; um ou ambos os polos da glândula podem ainda parece normais. Já a presença de grandes massas adrenais faz com que a adrenal fique distorcida e irreconhecível com contorno irregular podendo haver compressão e/ou invasão de vasos sanguíneos ou órgãos adjacentes. Idealmente, a adrenal contralateral não acometida deve ser pequena ou indetectável devido à atrofia adrenocortical. O achado de adrenais com tamanho normal em cães com Síndrome de Cushing confirmado é mais consistente com diagnóstico de HAC hipófise dependente e, adrenomegalia unilateral é sugestivo de HAC adrenal-dependente. A não identificação das duas adrenais é considerada um achado inconclusivo (NELSON; COUTO, 2015).

Os resultados do exame radiográfico torácico e abdominal podem revelar massas de tecido mole ou calcificação na área da adrenal, aumento no contraste abdominal secundário à maior distribuição de gordura no abdome, hepatomegalia causada pela hepatopatia esteroideal, aumento de volume da bexiga devido ao estado poliúrico e a calcificação de tecidos moles, principalmente da traqueia, brônquios e, às vezes, pele e vasos sanguíneos abdominais (NELSON; COUTO, 2015).

Quando os exames descritos anteriormente sugerem indícios da doença, recomenda-se a realização dos exames do eixo hipofisário-adrenocortical para confirmar o diagnóstico de HAC (NELSON; COUTO, 2015; CRIVELLENTI et al.,

2012). São eles: teste de supressão com baixa dose de dexametasona, teste de supressão com alta dose de dexametasona e teste de estimulação com ACTH (CRIVELLENTI et al., 2012; ETTINGER et al., 2005).

No teste de supressão com baixa dose de dexametasona, doses pequenas deste fármaco administradas via intravenosa podem inibir a secreção hipofisária de ACTH em cães saudáveis. Em cães com HAC hipófise-dependente a hipófise anormal é um tanto resistente à ação da dexametasona, tendo supressão variável da concentração sérica de cortisol, no entanto, a supressão ocorre até oito horas após a administração fármaco. Cães com HAC adrenal-dependente não são controlados pelo ACTH e a dexametasona não afeta a concentração sérica de cortisol. É um teste diagnóstico confiável para diferenciação de cães saudáveis daqueles que com HAC hipófise-dependente (NELSON; COUTO, 2015). Neste teste, primeiramente é realizada a mensuração do cortisol basal, seguido da administração de 0,01 mg/kg de dexametasona por via intravenosa. Após 4 e 8 horas após a aplicação, é realizada uma nova mensuração do cortisol (ETTINGER et al., 2005; LEAL, 2008). Se o resultado após a administração da medicação for acima dos valores do limite basal (0,5 - 1,0 µg/dL), indica que não houve supressão sendo positivo para HAC (CRIVELLENTI et al., 2012; ETTINGER et al., 2005; RANSEY, 2010). Em cães saudáveis, a administração de pequena dose deste fármaco é capaz de inibir o eixo hipotalâmico-adrenal, suprimindo a secreção de ACTH que por sua vez, suprime a secreção do cortisol por 24 horas (COUTO, 2006; SILVA, 2013). A concentração sérica de cortisol oito horas após a administração de dexametasona indica o diagnóstico de hiperadrenocorticismo, e o valor encontrado há quatro horas pode auxiliar a identificar o HAC hipófise-dependente. Baixas doses de dexametasona suprimem a secreção hipofisária de ACTH e a concentração sérica de cortisol em aproximadamente 60% dos cães com HAC hipófise-dependente. Essa supressão não ocorre em cães com HAC adrenal-dependente nem em aproximadamente 40% dos cães.

No teste de supressão com alta dose de dexametasona, a finalidade é a mesma do teste anterior. O protocolo seguido também é o mesmo, porém, a dose é de 0,1 mg/ml via intravenosa (COUTO, 2006; RANSEY, 2010). Se no resultado a concentração plasmática de cortisol estiver menor que 50% da concentração basal, ou menor que 1,4 µg/dL, 4 ou 8 horas após a aplicação da dexametasona, está

havendo supressão (COUTO, 2006; ETTINGER et al., 2005; LEAL, 2008). Em cães com HAC adrenal-dependente o cortisol não é suprimido devido ao seu excesso crônico, mas em cães com a forma hipófise-dependente ocorre supressão. (CUNNINGHAM, 2008; LOPES, 2011).

A dexametasona é utilizada nos testes de supressão pelo fato de não interferir com os radioimunoensaios utilizados para mensurar o cortisol (NELSON; COUTO, 2001).

O teste de estimulação com ACTH é utilizado para confirmar o HAC iatrogênico e monitorar o tratamento (COUTO, 2006; ETTINGER et al., 2005). Neste caso é feita a administração de 0,125 mg em cães com peso inferior a 5 kg e 0,250 mg em cães com peso superior a 5 kg por via intravenosa de um análogo sintético de ACTH. Deve-se mensurar o cortisol antes e 1 hora após a aplicação do medicamento (CRIVELLENTI et al., 2012; COUTO, 2006; ETTINGER et al., 2005). A intenção é fazer com que as glândulas adrenais liberem o máximo possível de cortisol, sendo considerado portador da Síndrome de Cushing se o resultado for maior que 24,0 µg/dL (ETTINGER et al., 2005; LEAL, 2008). Nos casos de HAC iatrogênico, esse estímulo endógeno não surte efeito, e os níveis de cortisol circulantes ficam menores que 6 µg/dL, sendo esta característica que diferencia a forma iatrogênica e o hipoadrenocorticismo das demais (LEAL, 2008; SGARB, 2006).

3.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito diagnóstico diferencial de diabetes mellitus, diabetes insípida, pielonefrite, hipotireoidismo, tumores das células de Sertoli, hipercalcemia, hepatopatias e afecções renais, por apresentarem quadro clínico e achados laboratoriais semelhantes (FELDMAN, 1995).

3.8 TRATAMENTO

O tratamento para o HAC pode ser feito através de terapia medicamentosa, radioterapia ou tratamento cirúrgico (CRIVELLENTI et al., 2012; COUTO, 2006; ETTINGER et al., 2005). O conhecimento da causa é extremamente

importante para o estabelecimento do melhor tratamento (ETTINGER; FELDMAN, 2004), que tem como objetivo controlar a liberação excessiva de cortisol, reestabelecendo o equilíbrio metabólico do paciente e revertendo as alterações clínicas manifestadas (NELSON; COUTO, 2001).

Para o tratamento medicamentoso os fármacos mais utilizados são o mitotano o trilostano e o cetoconazol.

O mitotano é comumente utilizado no tratamento do HAC hipófise-dependente (FELDMAN, 1997), mas também mostra bons resultados quando usado para tumores adrenais (NELSON, 2006). Este fármaco possui efeito adrenocorticolítico, com ação citotóxica no córtex adrenal, causando necrose seletiva na zona fasciculada e reticular. Possui outros efeitos como: indução de degeneração gordurosa hepática, atrofia centro-lobular hepática e congestão (FELDMAN, 2004).

O protocolo de tratamento é realizado em duas etapas, uma fase inicial de indução e uma fase de manutenção. Na primeira fase é feita a administração de 25 - 50 mg/kg de mitotano por dia dividido em duas doses iguais, a cada 12 horas. Esta fase encerra quando for notória a diminuição da polifagia e polidipsia (COUTO, 2006; REIS, 2009), sendo que, o animal deve ser avaliado pelo médico veterinário em até 8 dias após o início da primeira fase do tratamento devido ao risco de o animal desenvolver sinais como anorexia, hipodipsia, vômitos, diarreia e desorientação, devendo-se interromper a administração do medicamento (LOPES, 2011; REIS, 2009). A duração da primeira fase do tratamento varia de 7 a 21 dias, depende da gravidade e da resposta do animal ao medicamento (RANSEY, 2010).

Para confirmar se há necessidade de interrupção da primeira fase, é indicado realizar o teste de ACTH, objetivando chegar ao hipoadrenocorticismo subclínico, onde a concentração de cortisol deve estar de acordo com os valores de referência (1 a 5 µg/dl) antes e após a administração de ACTH. Se os níveis de cortisol estiverem baixos, o mitotano deve ser suspenso provisoriamente, e o animal deve ser suplementado com glicocorticoide até que os níveis de cortisol normalizem. O teste deve ser repetido a cada 5 a 10 dias até que os níveis de cortisol atinjam as concentrações basais de repouso do paciente, encerrando-se a primeira fase (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

A fase de manutenção tem como objetivo evitar a recorrência dos sinais clínicos da doença, onde o paciente recebe o tratamento por toda a vida (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Nesta fase, o mitotano é administrado semanalmente na dose de 25 mg/kg. Se o cão apresentar sinais de apatia e anorexia ou se a concentração de cortisol estiver menor que 1 µg/dl após a estimulação com ACTH, a terapia deve ser suspensa provisoriamente e a dose do medicamento reduzida. O teste de estimulação com ACTH deve ser realizado a cada 1 a 3 meses, sendo que, se os resultados mostrarem níveis de cortisol acima de 4 µg/dl, a dose de mitotano deve ser aumentada e, caso esteja acima de 22 µg/dl a terapia deve ser feita diariamente (FELDMAN, 2000).

O trilostano é um esteroide sem ação hormonal que atua inibindo a síntese de cortisol a partir do colesterol com ação em até 12 horas (HESS, 2010; SILVA, 2013). Segundo Nelson (2006), o trilostano é eficaz no tratamento do HAC por longos períodos e é a melhor escolha para cães que não obtiveram resultados com o mitotano ou tem sensibilidade a este fármaco. A dose recomendada é de 0,5 - 1 mg/kg duas vezes ao dia. Se o cão permanecer com os sinais clínicos, a medicação deverá ser administrada duas vezes ao dia (NELSON, 2006). No tratamento de HAC adrenal-dependente pode haver recidiva dos sinais clínicos em até 80 semanas, já no HAC hipófise-dependente a remissão de poliúria e polidipsia ocorre em até 4 semanas (HESS, 2010; RANSEY, 2010). O monitoramento é feito através do teste de estimulação com ACTH duas semanas após o início do tratamento. Se o resultado for satisfatório, repete-se o teste a cada três meses (HESS, 2010; NELSON; COUTO, 2015).

O tratamento com cetoconazol é alternativo, indicado quando o paciente tem intolerância ao mitotano e ao trilostano, ou quando não se tem acesso aos mesmos (RANSEY; NEIGER, 2007). O cetoconazol possui ação antifúngica, com baixa incidência de toxicidade, e é inibidor da esteroidogênese, reduzindo a secreção de corticoide endógeno (CRIVELLENTI et al., 2013). Sua administração em baixas doses reduz a concentração de andrógenos, já a administração de altas doses suprime a secreção de cortisol (FELDMAN, 2000). O protocolo terapêutico consiste na administração inicial de 5 mg/kg 2 vezes ao dia, durante 7 dias. Caso não apresente icterícia ou anorexia, a dose pode ser elevada para 10 mg/kg 2 vezes ao dia, durante 14 dias. Caso não haja resposta hipoadrenal, deve-se elevar a dose

para 15 mg/kg 2 vezes ao dia. Para manter o controle do HAC, metade dos cães que respondem ao tratamento com cetoconazol necessitam de 15 mg/kg 2 vezes ao dia (ETTINGER; FELDMAN, 2004; NELSON; COUTO, 2001).

A radioterapia pode ser benéfica no tratamento de HAC causado por macrocarcinoma hipofisário. O tratamento consiste na administração da dose de radiação total durante 4 a 6 semanas (BIRCHARD; SHERDING, 2003). O uso da radiação reduz o volume do tumor e conseqüentemente os sinais neurológicos (NELSON, 2006).

Quando existe a ocorrência de tumor na adrenal pode-se optar pelo tratamento cirúrgico através da adrenalectomia da glândula afetada. Esse procedimento é incomum, devido as suas complicações e pela disponibilidade de tratamentos com fármacos (COUTO, 2006; LOPES, 2011; RANSEY, 2010).

O tratamento para HAC iatrogênico envolve a retirada gradual da medicação contendo glicocorticoides, processo que dura entre sete a quatorze dias (SCOTT et al., 1996).

3.9 PROGNÓSTICO

Fatores como idade, abordagem terapêutica, estado geral do paciente e resposta ao tratamento influenciam o prognóstico de cães com HAC (COUTO, 2006; CRIVELLENTI et al., 2012). Cães com HAC hipófise-dependente tem prognóstico moderado, com expectativa de vida de 30 meses, caso não ocorram complicações concomitantes (COUTO, 2006; RANSEY, 2010). Nos casos de HAC adrenal-dependente o prognóstico é reservado se o tumor for maligno (COUTO, 2006). Quando é feito o uso do mitotano e do trilostano no tratamento e há resposta satisfatória do paciente, o prognóstico é bom, com tempo médio de vida de três anos. (COUTO, 2006; ETTINGER et al., 2005). Muitos cães morrem ou são eutanasiados devido às complicações do HAC e distúrbios geriátricos (NELSON, 2006).

4 RELATO DE CASO

O caso clínico aqui relatado tem por objetivo descrever uma enfermidade resultante da secreção imprópria de cortisol, o HAC. A evolução do paciente não pôde ser acompanhada, pois o proprietário não retornou com o animal para ser reavaliado.

4.1 IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

Registro: 84564
Nome: Fofa
Idade: 15 anos
Gênero: Fêmea
Castrado: Sim
Espécie: Canina
Raça: Poodle
Peso: 11,50 kg
Data do atendimento: 09/07/2015

4.2 HISTÓRICO

4.2.1 Motivo da Consulta

O proprietário queixava-se que o animal apresentava queda dos pêlos, e que por esse motivo havia varias falhas na pelagem do animal. Os pêlos estavam secos. Apresentava coceira no pescoço, e nessa região havia ficado totalmente sem pêlos e a pele estava mais grossa.

4.2.2 Anamnese

O proprietário relatou que o animal estava ingerindo muita água, conseqüentemente urinava bastante. Observou que o mesmo tremia as pernas quando tentava andar e que por isso relutava em se movimentar. Estava ofegante,

comia bastante e que por isso estava ganhando peso rapidamente. Estava achando o animal quieto, mas associou a velhice do animal, que já tinha quinze anos. Os pêlos estavam secos e caindo muito, tanto que tinham falhas por todo o corpo. O pescoço coçava muito e ficou totalmente sem pêlos, a pele ficou mais grossa nessa região. Apresentava ainda, caspas em toda a extensão da pele, que também estava com manchas escurecidas na região da barriga. Relatou ainda, que a cadela fez tratamento para a mesma coceira que estava apresentando no pescoço desde o ano de 2009, e a terapia instituída era à base de corticoides. Desde então, sempre que havia recidiva, o proprietário administrava a mesma medicação. As recidivas eram constantes.

O animal tinha todas as vacinas atualizadas, havia sido vermifugado há 2 meses, alimentava-se de ração comercial. Não convivia com outros animais. O proprietário negou presença de vômito, diarreia, secreções oculares e nasais, espirros e tosse.

4.2.3 Exame Físico

No exame clínico a temperatura retal aferida foi de 38.1 °C, e frequência cardíaca de 112 bpm. A frequência respiratória não foi aferida, pois o animal estava muito ofegante.

As mucosas oral e ocular apresentavam-se normocoradas. O tempo de preenchimento capilar foi de 2 segundos. A pele apresentava seborreia, pêlos opacos, secos e rarefeitos (Figura 1), hiperpigmentação (Figura 2), prurido e alopecia na região ventral do pescoço (Figura 3). Apresentava ainda, distensão abdominal (Figura 4). Devido à obesidade em que se encontrava, não foi possível a palpação dos linfonodos. Após a anamnese efetivou-se a colheita por punção venosa da jugular de 05 ml de sangue para exames complementares, raspado de pele da região ventral do pescoço para exame citológico, seguido do encaminhamento do paciente para o setor de diagnóstico por imagem para realização de ultrassonografia abdominal.



Figura 1. Canino com hiperadrenocorticismo. Presença discreta seborreia, rarefação pilosa, pêlos opacos e secos. Foto do autor (2015).



Figura 2. Canino com hiperadrenocorticismo apresentando hiperpigmentação da pele. Foto do autor (2015).



Figura 3. Canino com hiperadrenocorticismo com significativa alopecia. Foto do autor (2015).

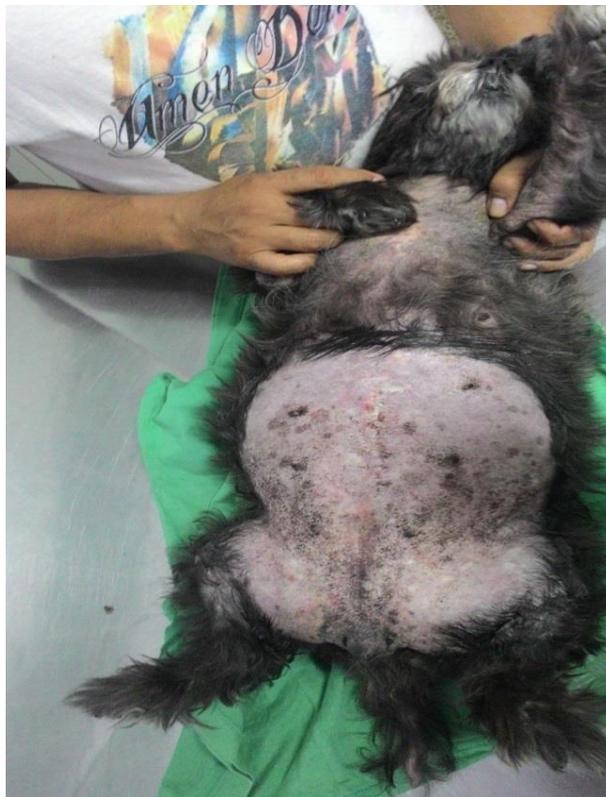


Figura 4. Animal com hiperadrenocorticismo apresentando aumento de volume abdominal. Foto do autor (2015).

4.2.4 Suspeita Clínica

Devido ao fato de o animal ter recebido medicação contendo corticoide de forma crônica, aos sinais clínicos apresentados e ao histórico, a suspeita inicial foi de HAC iatrogênico.

4.2.5 Exames Complementares

Os exames complementares solicitados pelo médico veterinário foram hemograma completo, bioquímica sérica, citologia de pele e ultrassonografia abdominal. Após os resultados, foi solicitado o teste de supressão por baixa dose de dexametasona.

No hemograma não foram encontradas alterações significativas conforme mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Resultados observados no hemograma realizado no dia 09/07/2015.

Eritrograma	Valores Encontrados		Valores De Referência	
Hemácias (x10 ⁶ /μL)	5,16		5,5 - 8,5	
Hemoglobina (g/dL)	12,7		12 - 18	
Hematócrito (%)	36,4		37 - 55	
VGM (fL)	70		60 - 77	
CHGM (g/dL)	35,0		32 - 36	
RDW (%)	---		16 - 24	
Plaquetas	212		200 - 500	
Leucograma	Valores Encontrados		Valores De Referência	
Leucócitos totais (cel/μl)	7.000		6.000 – 17.000	
	Relativo (%)	Absoluto (/μl)	Relativo (%)	Absoluto (/μl)
Mielócitos	0	0	0	0
Metamielócitos	0	0	0	0
Bastonetes	6	420	0 - 3	0 - 300
Segmentados	69	4.830	60 - 77	3000 - 11.500
Linfócitos	5	350	12 - 30	1000 - 4.800
Eosinófilos	10	700	2 - 10	100 - 1.250
Monócitos	10	700	3 - 10	150 - 1.350
Basófilos	0	0	Raro	Raro

Fonte: Laboratório de Patologia Clínica do HVU-UFPI.

Os resultados observados na bioquímica sérica estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados observados na bioquímica sérica realizado no dia 09/07/2015.

Parâmetros	Valores Encontrados	Valores de Referência
Glicose (mg/dL)	76	70 - 110
Uréia (mg/dL)	42,0	21,4 - 59,9
Creatinina (mg/dL)	0,53	0,5 - 1,5
ALT/TGP (U/L)	91,7	21,0 - 73,0
Fosfatase alcalina (U/L)	366,7	20,0 -156,0
Proteína Total (g/dL)	5,0	6,0 - 8,0
Colesterol Total (mg/dL)	161,0	135 - 270
Triglicérides (mg/dL)	141	20 - 112

Fonte: Laboratório de Patologia Clínica do HVU-UFPI.

A citologia feita de raspado de pele da região ventral do pescoço revelou a presença de *Malassezia* spp.

O exame ultrassonográfico (Figura 5) mostrou a presença de cristais e sedimentos na vesícula urinária e aumento adrenal unilateral. Não foram encontradas alterações nos outros órgãos da cavidade abdominal (Quadro 3).



Figura 5. Ultrassonografia abdominal em canino com hiperadrenocorticismo. Foto do autor (2015).

Quadro 3. Laudo de ultrassonografia veterinária realizada no dia 09/07/2015.

Rins: Contornos regulares e bem definidos; Arquitetura preservada; Ecotextura preservada.

Vesícula urinária: Repleção adequada; Parede regular e preservada; Conteúdo hiperecótico com coleção de bastantes cristais e sedimentos.

Fígado: Tamanho normal; Contornos regulares; Bordos afiados; Aspecto do parênquima homogêneo; Ecotextura do parênquima preservada.

Vesícula biliar: repleção adequada; Parede preservada; Conteúdo anecóico.

Baço: Tamanho preservado; contornos regulares aspecto do parênquima homogêneo; Ecotextura do parênquima preservada.

Adrenais: Direita- Formato normal; Tamanho aumentado (diâmetro caudal: 16 mm; diâmetro cranial: 5 mm; comprimento: 27 mm); Contornos arredondados; Aspecto do parênquima homogêneo; Ecotextura do parênquima hipoeecótica com medula hiperecótica. Esquerda: não visualizada.

Fonte: Laboratório de Diagnóstico por Imagem do HVU-UFPI.

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona foi realizado após os resultados dos exames acima solicitados, no intuito de confirmar o diagnóstico de HAC e a etiologia (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados observados no teste de supressão com baixa dose de dexametasona.

Parâmetros	Valores Encontrados	Valores de Referência
Basal (µg/dL)	6,9	0,5 - 5,5
4 horas (µg/dL)	6,9	< 1
8 horas (µg/dL)	6,9	< 1

Fonte: Clínica Veterinária Animals, Teresina - PI.

4.3 DIAGNÓSTICO DEFINIVO

Com base nos achados do exame físico, anamnese e exames laboratoriais, o diagnóstico definitivo foi de hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente.

4.4 TRATAMENTO

A medicação prescrita para o tratamento foi o cetoconazol¹ na dose inicial de 5 mg, de 12 em 12 horas durante 7 dias. Após esse período o animal deveria ser reavaliado para continuar o tratamento, porém, o tutor não compareceu com o paciente.

4.5 DISCUSSÃO DO CASO

Um canino, fêmea, com 15 anos de idade, da raça poodle, castrada, pesando 11,50 kg, foi levada ao HVU-UFPI em Julho de 2015. O proprietário queixava-se de que seu animal estava com prurido intenso e alopecia na região ventral do pescoço, pêlos rarefeitos por todo o corpo e seborreia. Conforme Nelson e Couto (2001), a Síndrome de Cushing de etiologia adrenal-dependente atinge cães com a média entre onze e doze anos de idade, e com peso corporal superior a 20

¹ Cetoconazol® Suspensão oral 20%, 20ml- Laboratório Ibaso.

kg. A raça poodle é considerada uma das raças mais acometidas pelo HAC (HERTAGE, 2001). Aparentemente não existe predisposição sexual, porém, 70% dos animais atingidos pelo HAC adrenal-dependente são fêmeas. O peso e a idade do animal relatado no clínico não estão de acordo com a literatura, apenas a raça e sexo estão concordando com o que os autores citados afirmam.

Na anamnese, que além da queixa principal que foram os problemas observados na pele e pêlos do cão, o proprietário relatou que seu animal estava ofegante, apresentava fraqueza muscular branda e relutava-se em andar, mas que associou estes sinais aos de senilidade, já que o cão encontrava-se com quinze anos de idade. Apresentava poliúria, polidipsia e polifagia. No exame físico foram observados hiperpigmentação da pele, aumento de volume abdominal, respiração ofegante, poliúria, polidipsia, alopecia e prurido na região ventral do pescoço. Os achados da anamnese e do exame físico são condizentes com o que afirmam Mooney e Peterson (2004). Infecções secundárias podem surgir, devido ao efeito imunossupressor do cortisol como, por exemplo, a Malasseziose (SCOTT et al., 1996) que também foi constatada na região ventral do pescoço do paciente, através do exame citológico.

Para chegar ao diagnóstico definitivo foi solicitado hemograma completo, bioquímico sérico, ultrassonografia abdominal e teste de supressão com baixa dose de dexametasona. O resultado de exames complementares como hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise e ultrassonografia podem complementar o quadro de suspeitas para chegar ao diagnóstico de HAC. Conforme sugerem Nelson e Couto (2001), os procedimentos mencionados foram todos realizados, exceto a urinálise, que é um parâmetro utilizado como triagem, o qual deveria ter sido o primeiro a ser mensurado.

O resultado do hemograma não apresentou alterações importantes. Segundo Couto (2006) e Cunningham (2008), muitos resultados podem não apresentar alterações, mas este fato não descarta a suspeita da presença da doença.

No resultado do exame bioquímico, os níveis séricos de ureia e creatinina estavam dentro dos valores de referência. Já os valores da fosfatase alcalina, ALT e triglicérides, encontravam-se elevados. Acredita-se que níveis séricos de cortisol aumentados reduzem a permeabilidade tubular estimulando a diurese e causando

perda de ureia e creatinina, que podem ser observadas no exame de bioquímica sérica com valores diminuídos ou normais (ALENZA 2011; HERTAGE, 2011; MONEY; PETERSON, 2004). Os valores elevados da fosfatase alcalina e da ALT não são diagnósticos de HAC, pois podem ser observadas em outras patologias como diabetes mellitus, hepatopatias primárias, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva e neoplasias. Porém, a ausência dessas alterações pode ter valor diagnóstico ao descartar a presença de HAC. Os níveis elevados de triglicérides são incomuns e considerados inespecíficos para a Síndrome de Cushing, mas pode estar associado à polifagia (NELSO; COUTO, 2015). Sendo assim, o caso relatado está de acordo com o que diz a literatura.

O exame ultrassonográfico revelou alterações na vesícula urinária, o qual estava com coleção de cristais e sedimentos. Os glicocorticoides tem ação no metabolismo do cálcio, fazendo com que ele seja secretado em maiores quantidades podendo formar cálculos císticos (FORRESTER et al., 2003). Ao avaliar a adrenal direita, foi observado aumento no seu tamanho, e a esquerda não foi visualizada, possivelmente por estar atrofiada, uma vez que no HAC adrenal-depende o excesso de cortisol causa hipotrofia a glândula contralateral a glândula hiperplásica (COUTO, 2006; REUCH; FELDMAN, 1991). Os outros órgãos da cavidade abdominal não apresentaram alterações. Nelson e Couto (2015), afirmam que o a ultrassonografia abdominal é útil para avaliar o tamanho das adrenais, e outras anormalidades no abdome, dentre essas alterações, a visualização de cálculos císticos estão dentro do quadro de anormalidades que podem ser causadas pelo HAC.

O teste de supressão com baixas doses de dexametasona foi solicitado e confirmou a suspeita de HAC adrenal-dependente, pois os resultados obtidos demonstraram que a concentração sérica de cortisol após a estimulação com dexametasona foi de 6,9 µg/dL, tanto as 4 como as 8 horas após a estimulação. Considerando que o valor normal é < 1 µg/dL, pode-se concluir que não houve supressão de cortisol, e confirma a suspeita como relatado por Ettinger et al. (2005), o qual descreve esse teste como sendo o mais utilizado e esses resultados confirmatórios para HAC adrenal-dependente.

O tratamento foi instituído com o cetoconazol, pois o proprietário era de baixa renda e os valores do trilostano e mitotano não estavam ao seu alcance, além de morar em uma região com pouco ou nenhum acesso a esses medicamentos.

A dose estabelecida para os primeiros 7 dias de tratamento foi de 5 mg/kg de 12 em 12 horas, conforme indica Nelson e Couto (2001).

O não retorno do paciente impossibilitou o acompanhamento do tratamento e questionamentos sobre o sucesso ou insucesso do tratamento ficaram vagos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular obrigatório é o período onde o aluno tem a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso.

Durante o estágio pude observar que os animais têm conquistado cada vez mais espaço nos lares, e que as famílias buscam cada vez mais pelo seu bem estar.

Logo, pude perceber o tamanho da responsabilidade que é tratar de cada paciente e que devo sempre buscar aperfeiçoamento para cuidar da melhor forma possível de cada vida que a mim confiarem.

REFERÊNCIAS

AIELLO, S. E. **Manual Merck de Veterinária**. 8 ed. São Paulo: Roca, 2001.

ALENZA, D. P. Hyperadrenocorticism. Are we over- diagnosing it? In: **Southern European Conference e Congreso Nacional AVEPA**. Barcelona, Spain, 2001.

BERRY, C. R et al. Frequency of pulmonary mineralization and hypoxemia in 21 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.14, p.151-156, 2000.

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2003, cap. 31, p. 287.

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008, p. 2072.

BROWN, S. A. Pathophysiology of Systemic Hypertension. **Small Animal Internal Medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 2010, p. 472- 476.

CARVALHO, G. L. C. **Frequência de Neoplasias Endócrinas em Cães e Perfil da População Afetada em uma Rotina de Atendimento em Endocrinologia**. 2012. 24 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.

COUTO, N. **Manual de Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

CRIVELLENTI, L. Z. et al. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 1 ed. São Paulo: MedVet, 2012.

CRIVELLENTI, S. B. et al. **Bulário Médico-Veterinário Cães e Gatos**. 1 ed. São Paulo: MedVet, 2013.

CUNNINGHAM, J. C. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

DUKES, H. H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.

ETTINGER, S. J, et al. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat**. 7 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2005.

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

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**. 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995, p.1538-1577.

FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997, p. 2123.

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. Moléstias das Glândulas Adrenais. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do Cão e Gato**. São Paulo: Manole, 1992.

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

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

FORRESTER, S. et al. Absence of urinary tract infection in dogs with experimentally induced hyperadrenocorticism. **Research in Veterinary Science**. v. 74, p. 179-182. 2003.

FRASER, C. M. et al. In: **Manual Merck de Veterinária: Um manual de Diagnóstico, Tratamento, Prevenção e Controle de Doenças para o Veterinário**. 7 ed. São Paulo: Roca, 1991, p. 315.

HERRTAGE, M. E. Canine hyperadrenocorticism. **Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 3 ed. London: British Small Animal Veterinary Association, 2004, p.150-171.

HERRTAGE, M. E. Diagnosing canine hyperadrenocorticism. In: **36th World Small animal veterinary congress**. Jeju, Korea. 2011.

HERRTAGE, M. E. Doenças do sistema endócrino. In: DUNN, J. K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2001, p. 545-556.

HESS, R. S. Insulin resistance in dogs. **Veterinary Clinics of the North America Small Animal Practice**. v. 40, p. 309-316, 2010.

LEAL, R. A. O. **Abordagem ao Diagnóstico do Hiperadrenocorticismo Canino: A Importância dos Testes Funcionais – Estudo Retrospectivo de 8 Casos Clínicos**. 2008. 181 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Técnica de Lisboa, Portugal, 2008.

LOPES, K. P. G. A. **Hiperadrenocorticismo em Cães**. 25 f. Monografia (Pós-graduação em Medicina Veterinária) - Instituto Qualittas – Universidade Castelo Branco, Goiânia, 2011.

MARTÍNEZ, N. I. et al. Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism. **Research in Veterinary Scienc**i. v. 78, p. 25-31, 2005.

MEDLEAU, L et al. **Dermatologia de Pequenos Animais Atlas Colorido e Guia Terapêutico**. 2 ed. São Paulo: Editora Roca, 2009. p. 512.

MOONEY, C T; PETERSON, M. E. Feline hyperthyroidism. **Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 3 ed. London: British Small Animal Veterinary Association, 2004.

NELSON, R. W. Distúrbios da glândula adrenal. In: NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elseiver, 2006.

NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Medicina Interna de pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 610.

NELSON, R. W; COUTO, C. G. Distúrbios da Glândula Adrenal. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. cap. 53, p.745-764, 2003.

NELSON, R. W; COUTO, C. G. Distúrbios da glândula adrenal. In: NELSON, R. W. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p.1360.

NELSON, R.W.; COUTO, C. G. Insuficiência do pâncreas exócrino. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5 ed. Rio de Janeiro, 2015, p. 447-450

NICHOLS, R., PETERSON, M. E., MULLER, H. S. Glândulas adrenais. In: BIRCHARD, S. S., SHERDING, R. G. **Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998.

OLIVEIRA, S. T. **Transtornos dos Hormônios Adrenais em Cães. Seminário Apresentado na Matéria de Bioquímica do Tecido Animal**. Curso de pós-graduação em ciências veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.

PETERSON, M. E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v.7, n. 10, p. 2-11, 2007.

RAMSEY, I. NEIGER, R. Treatment of canine hyperadrenocorticism. **Companion Animal Practice**. v. 29, p. 512-519, 2007.

RAMSEY, I. K. Trilostane in Dogs. **Veterinary Clinics North American Small Animal Practice**. v. 40, n. 2, p. 269-283, 2010.

REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 942.

REGHELIN, A. L. S. **Diagnóstico de Enfermidades Endócrinas**. Monografia (Conclusão de curso em Medicina veterinária) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

REIS, B. V. G. M. **Aspectos Clínicos da Síndrome de Cushing em Cães – Revisão de Literatura**. 2009. 39 f. Tese (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Brasil, 2009.

REUSCH C. E. Hyperadrenocorticism In ETTINGER S. J.; FELDMAN E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6 ed. Philadelphia: Elsevier, 2005, p. 1592-1611.

REUSCH, C. E; FELMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism dueto adrenocortical neoplasia: pretreatment evolution in 41 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 13, p. 291-301, 1991.

RHODES, K. H. **Dermatologia de Pequenos Animais - Consulta em 5 Minutos**. Rio de Janeiro: Revinter, 2005, cap. 59, p. 375-381.

SCOTT, D. W. et al. **Dermatologia de Pequenos Animais**. 5 ed. São Paulo: Interlivros, 1996. p. 650.

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

SILVA, R. F. G. **Estudo de Vinte Casos de Hiperadrenocorticismo no Cão**. 56 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Técnica de Lisboa, Portugal, 2013.