



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

UFRPE-SEDE

**RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),
REALIZADO NA CLÍNICA VETERINÁRIA E PET SHOP BIXO'S, LOCALIZADA
NO MUNICÍPIO DE JABOATÃO DOS GUARARAPES – PE, BRASIL**

HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

TAMARAH GENTIL SOUZA

RECIFE, 2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

**Relatório de Estágio Supervisionado
Obrigatório (ESO) realizado como exigência
parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Medicina Veterinária, sob
Orientação da Profa. Dra. Edna Michelly de
Sá Santos.**

TAMARAH GENTIL SOUZA

RECIFE, 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S729h

Souza, Tamarah Gentil Souza

Hiperadrenocorticismo em cães - Revisão de literatura / Tamarah Gentil Souza Souza. - 2021.
50 f. : il.

Orientador: Edna Michelly de Sa Santos.
Inclui referências e anexo(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em
Medicina Veterinária, Recife, 2021.

1. Hiperadrenocorticismo. 2. Endocrinopatia. 3. Adrenal. 4. Cães. I. Santos, Edna Michelly de Sa, orient. II. Título

CDD 636.089



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

Relatório elaborado por

TAMARAH GENTIL SOUZA

Aprovado em __/__/_____

BANCA EXAMINADORA

_____assinatura_____

Profa. Dra. EDNA MICHELLY DE SÁ SANTOS

Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

_____assinatura_____

Profa. Dra. DANIELA MARIA BASTOS DE SOUZA

Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

_____assinatura_____

Mv. ANDERSON RAMOS DA SILVA

Clínica Veterinária e Pet shop Bixo's

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente aos meus avós, Raimundo e Auremira, à meus pais, Robson e Dina, e à minha irmã Talitha, por serem sempre o meu apoio e meus maiores incentivadores para sempre seguir atrás do meu sonho que culminou na chegada desse momento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Aldina e Robson, por todo o suporte que me foi dado desde sempre, por estarem sempre ao meu lado, serem meus maiores exemplos, acreditarem no meu potencial, até mesmo mais do que eu mesma, e por serem meus maiores incentivadores.

Aos meus avós, Auremira e Raimundo, por estarem sempre me apoiando, e que, mesmo à distância, se fazem presentes em todos os momentos da minha vida, não sendo diferente nesse.

À minha irmã, Talitha, deixo meu agradecimento por toda a confiança que sempre me depositou, por ser meu ombro amigo e pela paciência e por ser exemplo de que ao se fazer o que amamos, somos muito mais realizados, e claro, por fazer eu sair para espairecer quando percebia que eu precisava. A minha irmã de consideração, Karen, deixo meus agradecimentos por estar sempre ao meu lado, mesmo em estados diferentes, temos a certeza de que podemos sempre contar uma com a outra, e que a conquista de uma é o motivo da celebração da outra.

Não posso deixar de agradecer a cada um dos animais que fizeram parte da minha vida, e que foram fundamentais para que eu tivesse o sonho de um dia viver para cuidar deles. Deixo meu agradecimento especial aos que me acompanham desde o início da graduação, Kitty e Créu, e também ao meu presente que trouxe da Universidade federal rural de Pernambuco antes do final da graduação, Cilada. Agradeço também a Leia, Liah e Ruiva, que também partilham do meu dia-dia. Obrigada por serem minha maior válvula de escape e fonte inesgotável de carinho e amor.

A minha amiga Bianca, agradeço a compreensão de que não pude estar mais presente em alguns momentos, e por estar sempre me incentivando e me apoiando em todos os momentos, e por ser sempre uma ótima conselheira e ouvinte.

Aos meus amigos que pude fazer na UFRPE, , principalmente aos meus guerreiros da SV1 – Ayrton, Andreyra, Ana Paula, Carla, Cláudio, Christyne, Jéssica, Paulo Ricardo, Rebecca, Renata e Sanly, deixo meus agradecimentos pelo que vivemos juntos durante todo o curso, pelas horas de estudo e trabalho em grupo, pelas conversas nos intervalos após as provas e na fila do restaurante universitário, pela festa coletiva quando achávamos que não conseguiríamos nos superar em algum período, mas conseguíamos no final das contas, e por muito o que temos que viver juntos ainda. Não pudemos celebrar nosso último ano como gostaríamos, mas a maior certeza que levo é que sem vocês esses anos na universidade não teriam tido tanta graça. E

obrigada a todos que pude conhecer durante a graduação e que fizeram a diferença na minha jornada, cada um tem um lugar especial no meu coração.

Deixo meu agradecimento a todos os docentes que fizeram a diferença na minha caminhada até este momento, saibam que guardo muito de vocês com grande carinho. À professora Edna Michelly, a quem sempre admirei como profissional, deixo meu agradecimento especial por me aceitado ser minha orientadora nesse período e por todo o apoio que me foi dado. Agradeço também aos funcionários com quem pude conviver no Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE, que adicionaram de alguma forma no meu dia-dia, em especial à Edcleide, que sempre me recebia sorrindo, assim como as demais pessoas que passavam por ela, se preocupava em saber como estava e buscava nos acalmar com palavras reconfortantes quando estava aflita com algo.

A toda equipe da Clínica Veterinária Bixo's deixo meus agradecimentos por todo os momentos que compartilhamos. Cada pessoa fez a diferença na construção da profissional que serei. Ao Dr. Anderson Ramos, deixo meu agradecimento em especial pelo acolhimento e por toda a confiança que me foi depositada. Aos médicos veterinários com quem tive a oportunidade de conviver nesse período deixo meus agradecimentos por todos os ensinamentos que foram difundidos, pela paciência, confiança e pela construção dos laços que foram feitos.

EPÍGRAFE

“Nunca te é concedido um desejo sem que te seja concedida também a faculdade de torná-lo realidade. Entretanto, é possível que tenhas que lutar por ele.”

Richard Bach

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1** Faixada da Clínica Veterinária e pet shop Bixo's
- FIGURA 2** Pet shop
- FIGURA 3** Pet shop
- FIGURA 4** Internamento caninos
- FIGURA 5** Internamento felinos
- FIGURA 6** Sala de exames de imagem – Radiografia
- FIGURA 7** Sala de exames de imagem – Ultrassonografia
- FIGURA 8** Centro cirúrgico
- FIGURA 9** Sala de espera
- FIGURA 10** Sala de emergência
- FIGURA 11** Consultórios
- FIGURA 12** Recepção andar superior
- FIGURA 13** Laboratório de patologia clínica
- FIGURA 14** Laboratório de patologia clínica
- FIGURA 15** Laboratório de patologia clínica
- FIGURA 16** Consultórios
- FIGURA 17** Histologia da glândula adrenal
- FIGURA 18** Efeitos do cortisol no organismo animal
- FIGURA 19** Representação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
- FIGURA 20** Representação do feedback na ocorrência de AT e PDH
- FIGURA 21** Representação do HAC alimentar
- FIGURA 22** Alopecia bilateral em canino com HAC
- FIGURA 23** Telangectasia em abdome de canino com HAC
- FIGURA 24** Efeitos da administração de SBDD sobre o eixo em animais com PDH
- FIGURA 25** Efeitos da administração de SBDD sobre o eixo em animais com AT
- FIGURA 26** Teste de estimulação com baixa dose de dexametasona
- FIGURA 27** Teste de estimulação com ACTH

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

TABELA 1 Valores de referência considerando o porte do cão

TABELA 2 Valores de referência para o resultado ao teste de estimulação pelo ACTH

TABELA 3 Valores de referência para o resultado ao teste de estimulação pelo LDSS

TABELA 4 Valores de referência para a razão cortisol-creatinina

GRÁFICO 1 Quantidade de animais por espécies

GRÁFICO 2 Quantidade de fêmeas e machos na espécie felina

GRÁFICO 3 Quantidade de fêmeas e machos na espécie canina

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco

DMV – Departamento de Medicina Veterinária

ESO – Estágio supervisionado obrigatório

HAC – Hiperadrenocorticismo

PDH – Hiperadrenocorticismo dependente da pituitária/hipófise

ATH – Hiperadrenocorticismo dependente de tumor adrenal

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

CRM – Hormônio liberador de corticotrofina

DM – Diabetes Mellitus

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

GIP – Hormônio polipeptídico inibitório gástrico

SARDS – Síndrome da degeneração retiniana adquirida súbita

TA – Tumor de adrenal

LDSS – Teste de supressão com baixa dose de Dexametasona

RCCU - Razão cortisol:creatinina urinária

RESUMO

O presente trabalho descreve o período de estágio supervisionado obrigatório (ESO) no período de 05 de Abril à 29 de Junho de 2021, com carga horária total de 420 horas para conclusão da graduação em Medicina Veterinária. O ESO foi realizado na Clínica Veterinária e pet shop Bixo's, localizada no município de Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco, sob orientação da Profa. Dra. Edna Michelly de Sá Santos e supervisão do Médico veterinário Anderson Ramos. Serão descritas no seguinte documento as atividades realizadas no referido período e uma revisão de literatura sobre Hiperadrenocorticismo em cães. Sendo uma das principais endocrinopatias que ocorre na clínica de pequenos animais, acomete principalmente cães de meia-idade a idosos. Os felinos são mais raramente acometidos, e possuem uma apresentação clínica similar, porém com algumas particularidades em relação à espécie canina. Caracteriza-se por uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, onde o mecanismo de regulação estará alterado, acarretando em uma produção excessiva de glicocorticoides e consequentemente efeitos deletérios ao organismo do animal. Pode ter duas origens espontâneas, hipófise-dependente ou adrenal-dependente, podendo ser também de origem iatrogênica ou atípica. Sua manifestação é inicialmente silenciosa, e seus sinais clínicos não são patognomônicos, sendo necessária uma junção de medidas na conduta clínica do médico veterinário para que se chegue ao diagnóstico definitivo e melhor escolha do protocolo terapêutico, com melhora da qualidade de vida do paciente acometido

Palavras-chaves: adrenal; endocrinopatia; cães; diagnóstico

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I	Pág.13
a. Introdução.....	Pág.14
b. Descrição do local do ESO.....	Pág.14
c. Atividades realizadas.....	Pág.19
d. Casuística.....	Pág.19
2. CAPÍTULO II	Pág.22
a. Introdução	Pág.23
b. Anatomia da glândula Adrenal	Pág.23
c. Explicando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	Pág.25
d. Etiologia.....	Pág.26
e. Manifestações clínicas	Pág.29
f. Diagnóstico.....	Pág.35
g. Tratamento.....	Pág.40
h. Prognóstico.....	Pág.45
3. CONCLUSÃO	Pág.45
Referências bibliográficas.....	Pág. 47

**CAPÍTULO I: DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O
ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO**

1. INTRODUÇÃO

O estágio supervisionado obrigatório (ESO) contém carga horária total de 420 horas, e corresponde ao 11º período do curso de Medicina Veterinária da UFRPE, nas quais o discente pode escolher a instituição e área, podendo ser mais de uma em ambos os casos, em que gostaria de realizar o referido período. Estando sempre sob orientação de um professor da instituição de ensino, bem como um supervisor no local do estágio.

O local escolhido para realização do ESO foi a clínica veterinária e pet shop Bixo's, localizada no município de Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco, estando sob orientação da Profª. Dra. Edna Michelly e supervisão do Médico Veterinário Anderson Ramos, sendo realizado principalmente no setor de Intensivismo, no período de 05 de Abril a 29 de Junho de 2021. A vivência do estágio supervisionado busca inserir o graduando na vivência da medicina veterinária, na qual ele coloca em prática o que foi aprendido na teoria ao longo do curso, além de permitir que haja a oportunidade de conhecer mais a área da medicina veterinária, ou até mesmo conhecer novas áreas em que achava que não teria afinidade, em que se interessa antes de entrar definitivamente no mercado de trabalho.

1.1. Descrição do local

A Clínica Veterinária funciona 24 horas, conta com um estacionamento na frente com duas vagas e uma estrutura de três andares, os quais serão descritos individualmente (Figuras 1 a 16).

No primeiro andar possui o pet shop, que fica ao lado da recepção e sala de espera principal, mais em seu interior possui um consultório para atendimentos clínicos, setor de internamento felino, setor de internamento canino, sala de exames de imagem (utilizada para realização de ultrassonografia, radiografia, eletrocardiograma e pressão arterial) e sala de cirurgia. No mesmo andar, localizam-se ainda sala para atendimento de emergências, sala para esterilização de materiais, uma outra área para espera e sanitários.

O segundo andar possui uma segunda recepção, centro estético, cinco consultórios para atendimento clínico e de especialidades, laboratório de patologia clínica e área administrativa. O terceiro andar conta com uma copa de acesso restrito aos funcionários da empresa.



Figura 1: Faixada do estabelecimento

Fonte: Instagram



Figura 2 e 3: Pet Shop

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 4: Internamento caninos

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 5: Internamento felinos

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 6 e 7: Sala para exames de imagem

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 8: Sala de cirurgia

Fonte: Arquivo pessoal

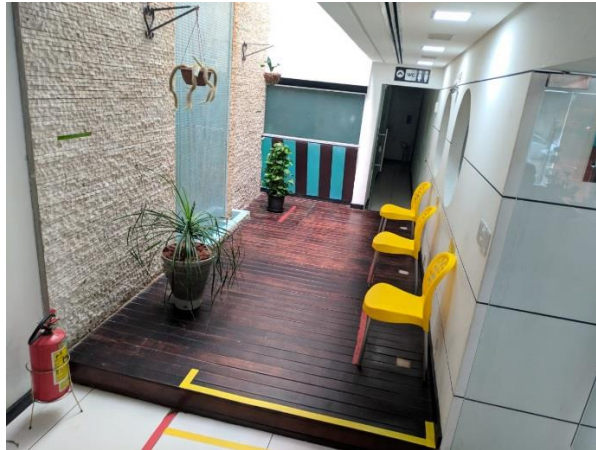


Figura 9: Sala de espera

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 10: Sala de emergência

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 11 e 12: Consultórios e segunda recepção

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 13 e 14: Laboratório de patologia clínica

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 15: Laboratório de patologia clínica

Fonte: Arquivo pessoal



Figura 16: Consultórios

Fonte: Arquivo pessoal

1.2. Atividades realizadas

As atividades realizadas foram nas diferentes áreas da clínica veterinária, sendo principalmente no setor de intensivismo. Foram realizados acompanhamento de consultas clínicas, nos quais foi possível acompanhar a queixa clínica, realização de exames, escolha na conduta clínica e retorno do paciente para resposta ao protocolo que foi instituído; auxílio na realização de exames de imagem – ultrassonografia, radiografia, eletrocardiograma e pressão arterial.

No setor de internamento, foi possível acompanhar e realizar aplicação de medicação por diferentes vias (subcutânea, intravenosa e intramuscular), cálculo de doses de medicamentos e cálculo para instituição da fluidoterapia mais adequada a cada paciente, estabelecimento de protocolo com auxílio do médico veterinário responsável pelo setor, realização de antissepsia de feridas e de curativos, monitoramento de pacientes no pré-cirúrgico, no pós-cirúrgico imediato, e acompanhamento da liberação desses pacientes com a prescrição de medicamentos a serem feitos em casa e nas recomendações a serem mantidas para recuperação dos pacientes aos tutores, coletas de amostra sanguínea para realização de exames laboratoriais e posterior interpretação destes, juntando os resultados dos exames realizados com a sintomatologia clínica do paciente.

1.3. Casuística

O levantamento da casuística foi feito baseando-se nos animais que deram entrada no internamento no período de 05 de Abril à 29 de Junho de 2021. Os grupos serão distinguidos em espécie, gênero e idade.

Nesse período foram acompanhados uma média de 91 animais, sendo desses 38% (34 animais) da espécie felina e 62% da espécie canina (57 animais), como mostra no gráfico 1. Havendo prevalência, na espécie felina, de 41% de fêmeas (14 animais) e 59% de machos (20 animais), como demonstrado no gráfico 2. Na espécie canina foi observado predominância de fêmeas, correspondendo a 56% do total de caninos (32 animais) e 44% de machos (25 animais), como demonstrado no gráfico 3. Sendo feita a observação do total de animais por gênero no gráfico 4. A idade dos animais, independente da espécie, foi demonstrada no gráfico 5, onde foram distribuídos em três grupos com idades de até 1 ano, entre 1 e 7 anos e acima de 7 anos, correspondendo respectivamente a 15%, 54% e 31%, tais achados também demonstram uma

evolução em relação a idade dos animais, já que 22% dos animais considerados geriátricos (acima de 7 anos de idade em animais de pequeno porte), apresentaram idade superior a 15 anos.

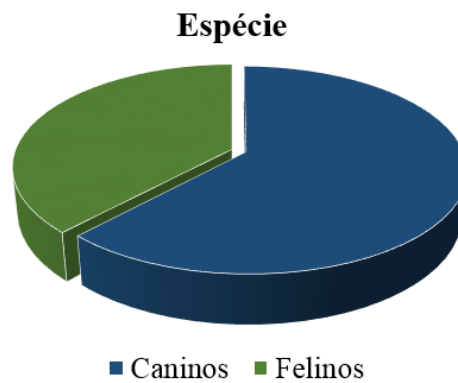


Gráfico 1: Quantidade de animais por espécies no referido período

Espécie por gênero - Felinos

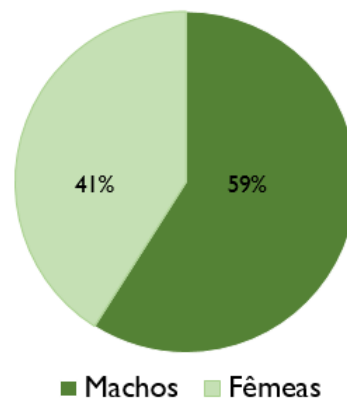


Gráfico 2: Quantidade de fêmeas e machos na espécie felina

Espécie por gênero - Caninos

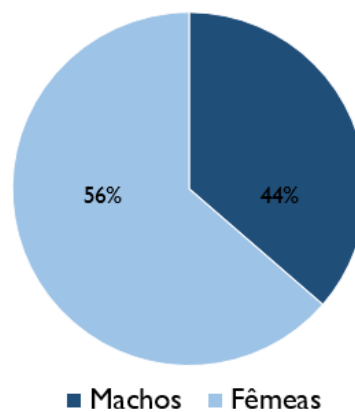


Gráfico 3: Quantidade de fêmeas e machos na espécie canina

Quantidade de animais por gênero e espécie

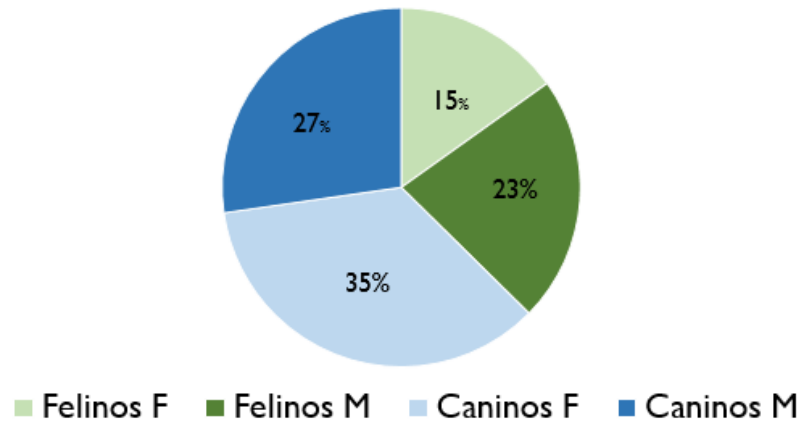


Gráfico 4: Quantidade total de animais por espécie e gênero

Animais por idade

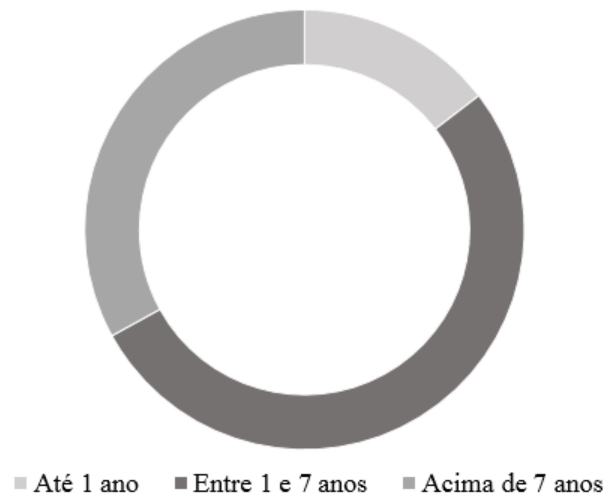


Gráfico 5: Quantidade total de animais pela idade

**CAPÍTULO II: HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES – REVISÃO DE
LITERATURA**

1- INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo, também conhecido como Síndrome de Cushing, juntamente com a Diabetes Melito, hipoadrenocorticismo e hipotireoidismo, faz parte do grupo das principais endocrinopatias que acometem cães atualmente (CRIVELLENTI; MALTA, 2015; JESUS, 2019). Ocorre devido ao desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que resulta em excesso de glicocorticoides no organismo, por mecanismos espontâneos ou iatrogênicos, apresentando como consequência dessa exposição excessiva efeitos deletérios ao animal. (MARTINS, 2018; JESUS, 2019).

É classificado como sendo dependente da hipófise (HDP) ou ACTH-dependente e dependente da adrenal (HDA) ou ACTH-independente, ocorrendo mais predominantemente em caninos e em felinos, respectivamente (Mooney & Shiel, 2015; MANDARO et.al., 2021). As duas etiologias citadas ocorrem de forma espontânea pelo aumento da produção de glicocorticoides, podendo ser ainda de origem iatrogênica, pela administração excessiva de glicocorticoide exógeno (MOURA, 2015; BENEDITO et.al., 2017; JESUS, 2019).

Na literatura outras causas como HAC-atípico, HAC-alimentar, secreção ectópica de ACTH e hiperplasia pituitária por excesso de CRH também são descritas, ocorrendo de forma mais rara (GOULD et al, 2001; PIÑERO et al, 2009; BEHREND; MELIAN, 2013; BEHREND, 2015; SILVA, 2017).

Acomete principalmente caninos de meia-idade a idosos, que apresentam como idade média 11,4 anos (BENEDITO et.al, 2017 apud. FELDMAN, 2004). Algumas raças apresentam maior predisposição como animais sem raça definida, Dachshund, Boxer, Poodle miniatura, Yorkshire terrier, Schnauzer, Fox terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Shitzu, Maltês, Beagle, Lhasa Apso, Pinscher e Jack Russell (MULLER & KIRK, 1996; CAROTENUTO, 2019; RESENDE et.al, 2020). Cães afetados por HAC no primeiro ano de vida podem ter o seu crescimento comprometido, além das manifestações comuns da doença (BEHREND, 2015; MOURA, 2015).

Fêmeas são mais acometidas do que machos, segundo alguns estudos quando submetidas à OSH são mais predispostas do que fêmeas inteiras (O'NEIL *et al.*, 2016; CAROTENUTO, 2019), esse fato se explica pela ausência do feedback negativo feito pelos hormônios gonadais, que leva a um aumento dos hormônios gonadotróficos e hiperestimulação das adrenais, podendo causar hiperplasia das mesmas (SHOEMAKER *et al*, 2000; NOGUEIRA, 2017).

Felinos são mais raramente acometidos (LEAL, 2008; LIMA, 2008; SGARB, 2006; JESUS, 2019; NOGUEIRA, 2017), por serem menos susceptíveis aos efeitos deletérios dos glicocorticoides (RAMOS, 2008; DAMINET, 2015; RESENDE et.al, 2020), e apresentam particularidades na manifestação clínica, como a ocorrência da síndrome da pele frágil (MANDARO et. Al, 2021), bem como nos testes diagnósticos e tratamento. Em gatos geralmente ocorre em associação à Diabetes Melito (Nelson & Couto, 2015; MANDARO et. al, 2021).

Os principais sinais clínicos observados em cães são poliúria e polidipsia, polifagia, ofegação, afecções dermatológicas como alopecia simétrica bilateral, comedões, hipotrofia cutânea (BOGHIAN, 2020), perda da massa muscular e fraqueza, ganho de peso, intolerância ao calor e distensão abdominal, também chamado de “abdome pendular” (MELIAN, 2013; BEHREND, 2015; FELDMAN, 2015; NOGUEIRA, 2017; SILVA, 2017, BOGHIAN, 2020; SANTOS, 2021). A presença de um ou mais sintomas mais comuns é um forte indicativo para a confirmação da doença (SANTOS, 2021).

Em cães diagnosticados com HAC é demonstrado em alguns estudos que apresentam com maior frequência comportamentos compulsivos, comportamentos depressivos, ansiedade e disfunção cognitiva, quando feita a comparação com animais na mesma faixa etária, sexo e estado reprodutivo (NOGUEIRA, 2017; SILVA *et al.*, 2017).

Além da preocupação com a própria desordem endócrina, há a ocorrência de complicações secundárias que, juntamente com a sintomatologia do hiperadrenocorticism, causam agravamento do quadro geral do animal, como hipertensão sistêmica, pielonefrite, cálculos vesicais, nefropatias, insuficiência cardíaca congestiva, pancreatite, diabetes melito, tromboembolismo pulmonar e síndrome do macrotumor hipofisário (FELDMAN, 2004; NELSON e COUTO, 2010; BENEDITO, 2017).

2- ANATOMIA DA GLÂNDULA ADRENAL

Se localiza na região retroperitoneal, cranial e medial ao respectivo rim (KEALY *et al.*, 2012; MARTINS, 2018), possuem posicionamento e forma assimétricas, sendo a adrenal esquerda semelhante a um “amendoim” e a direita a um “gancho” (d’Anjou & Penninck, 2015; SANTOS, 2021). É dividida em córtex, responsável pela esteroidogênese adrenal que depende do ACTH para ocorrer corretamente (MILLER e AUCHUS, 2011; JUNQUEIRA e

CARNEIRO, 2013; MARTINS, 2018), histologicamente se subdivide em zona glomerulosa, fasciculada e reticulada, sendo responsáveis pela produção de mineralocorticoides, glicocorticoides e andrógenos, respectivamente, e medula, que é responsável pela produção de catecolaminas, adrenalina e noradrenalina (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; Petroff & Greco, 2019; SANTOS, 2021). A zona reticulada também secreta glicocorticoide, estrógenos e progesterona em menor quantidade (PINZON; 2009; MARTINS, 2018; PAULA et al., 2018; JESUS,2019). O tamanho da glândula depende de fatores como condição fisiológica do animal, raça, idade e peso (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; MARTINS, 2018).

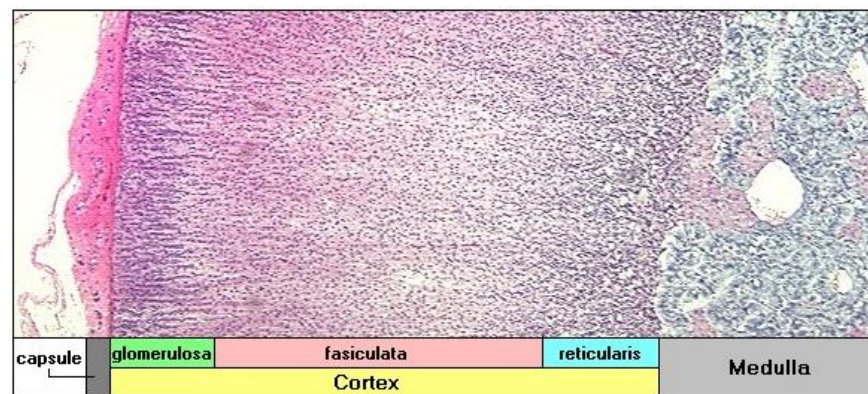


Figura 17: Histologia da glândula adrenal

Fonte: http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/histo_overview.html

a) **Importância dos glicocorticoides**

O principal deles é o cortisol, e dentre as ações estão a gliconeogênese hepática, diminuindo o consumo celular de glicose e levando ao aumento nos níveis glicêmicos (NELSON e COUTO, 2010; BENEDITO et.al., 2017), equilíbrio hidroeletrolítico, estímulo ao catabolismo proteico, redistribuição da gordura corporal, lipólise, aumento da diurese, atua sobre a pressão sanguínea, imunossupressão, ação anti-inflamatória e estimulação da secreção de ácido gástrico com estimulação do apetite, atua catabolicamente nos tecidos conjuntivos, musculares e ósseos, potencializa os efeitos das catecolaminas, estimula enzimas e a eritropoiese (Ettinger & Feldman, 2005; SGARB, 2006; MASCHIETTO, 2007, LEAL 2008; XELLA,2010; Petroff & Greco, 2019; SANTOS, 2021). Tendo conhecimento dessas funções, a compreensão sobre o efeito nocivo da hipercortisolismo se torna mais clara (CRIVELLENTI; MALTA, 2015; JESUS, 2019).

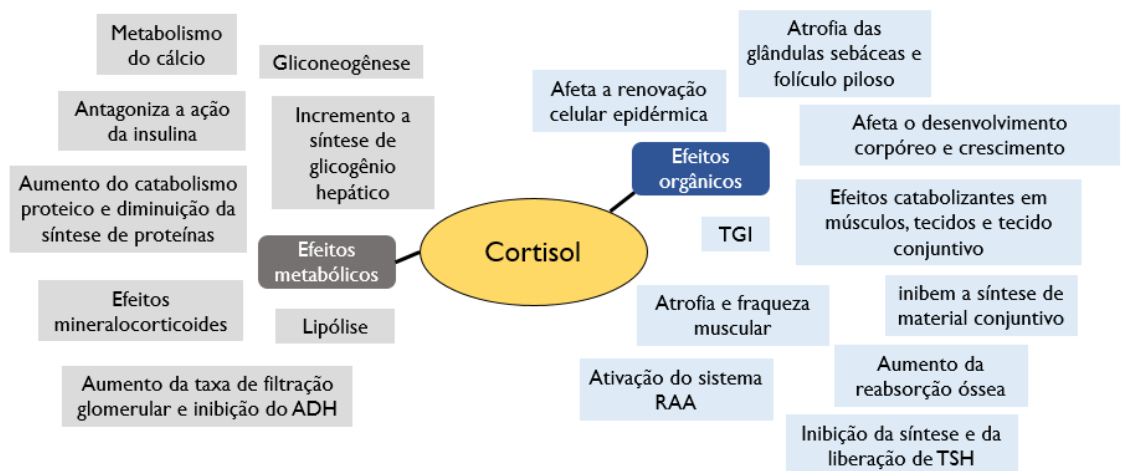


Figura 18: Efeitos do cortisol no organismo

b) Importância dos mineralocorticoides

A aldosterona é o principal deles e apresentam como função de equilíbrio hidroeletrólítico, através da excreção de potássio e do hidrogênio e reabsorção de sódio. Atuando na regulação da pressão arterial e no túbulo renal (PINZON, 2009; JESUS, 2019).

c) Importância dos esteroides andrógenos

Atuam no desenvolvimento dos órgãos sexuais e no seu amadurecimento, bem como na inibição da mitose epidérmica, diminuem a produção de melanina e aumentam o número de glândulas sebáceas. (NELSON, 1995; BENEDITO et.al. 2017)

3- EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

O sistema endócrino é baseado no equilíbrio das suas funções, funcionando de uma maneira autossuficiente, onde os hormônios serão secretados quando houver aumento da necessidade, mas ao mesmo tempo irá enviar uma mensagem ao “comando superior”, caracterizado pela hipófise e hipotálamo, para que essa secreção hormonal seja reduzida. O mesmo ocorre quando há um aumento na necessidade de determinado hormônio. Esse controle exercido pelo sistema é o *feedback negativo* e *feedback positivo*, e está envolvido na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BEHREND, 2015; MOURA, 2015; MARTINS, 2018; JESUS,2019).

O hipotálamo assinala para a hipófise através do CRM, que por sua vez, estimula a glândula adrenal a secretar glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos, através do

ACTH (MOURA, 2015; MARTINS, 2018; JESUS, 2019). O *feedback* pode ser sensível a velocidade de mudança nos níveis de cortisol, sendo *fast feedback*, ou a concentração total de cortisol, chamado de *slow feedback*, sendo esse último provado pelo LDSS (BENEDITO et.al., 2017; JESUS, 2019). Quando ocorre a falha nesse sistema é que se desenvolve o hiperadrenocorticismo, pois não há sinalização informando para cessar a produção hormonal (MARTINS, 2018; JESUS, 2019).

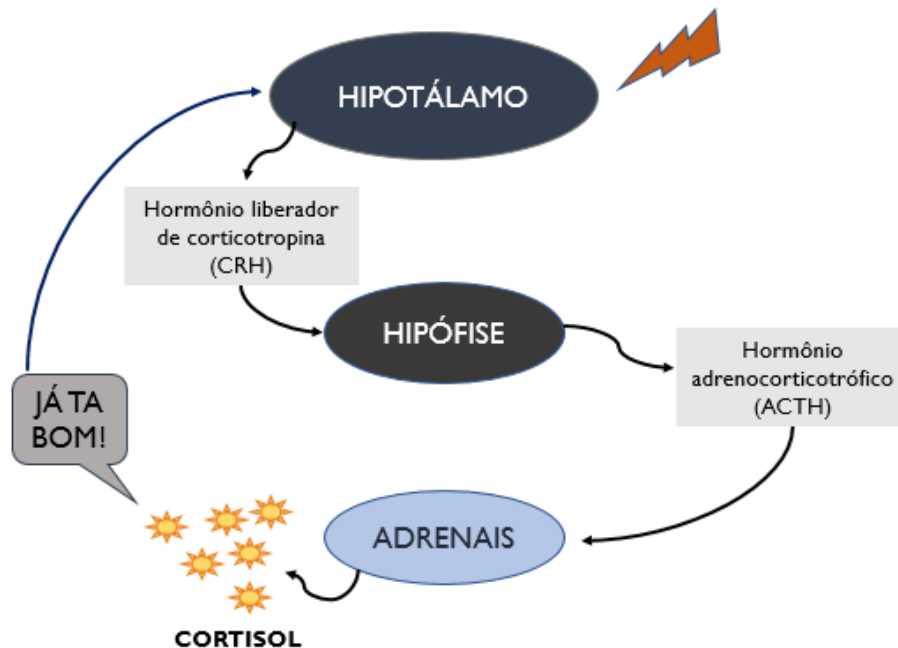


Figura 19: Representação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

4- ETIOLOGIA

a) HAC ACTH-DEPENDENTE/PDH

Também chamado de dependente da hipófise, é o que mais acomete os cães acometidos pelo hiperadrenocorticismo, sendo relatado na literatura uma porcentagem de 80 a 85% dos casos (FELDMAN, 2004; GALAC *et al.*, 2005; BENEDITO, 2017). Ocorre mais frequentemente cães com menos de 20 kg (NELSON; COUTO, 2014). Está principalmente envolvido com um tumor hipofisário, podendo ser também uma hiperplasia hipofisária. Geralmente são adenomas, que acometem a *pars distalis* e *pars intermedia*, ou carcinoma, esse último ocorrendo com menor frequência e estando associado com a hipófise funcional (Ettiger & Feldman, 2006; BENEDITO et.al. 2017). Dependendo do tamanho da massa pode ser observados sinais neurológicos, devido a compressão de áreas adjacentes (DWORAKOWSKA, 2012; NOGUEIRA, 2017), principalmente macrotumor hipofisários, que ao afetarem o tálamo

e hipotálamo, podendo causar a síndrome macrotumoral hipofisária, sendo diagnosticada através de ressonância magnética ou tomografia computadorizada (NELSON; COUTO, 2014).

Metade dos casos de cães que são diagnosticados com PDH tem tumores de até 3 mm de diâmetro, sendo seguido por aqueles que, não apresentam alterações no sistema nervoso, possuem tumores com diâmetro de 3 a 10 mm e 10-20% dos cães apresentam macrotumores com mais de 10 mm de diâmetro quando é feito o diagnóstico (NELSON; COUTO, 2014).

Nesse caso a disfunção ocorre por uma produção excessiva de ACTH pela hipófise (Behrend, 2010; Carotenuto et al., 2019; KARIC et. al., 2021), sem funcionamento correto do mecanismo de *feedback*, já que há “defeito” em um dos pilares do eixo, o que faz com que haja uma produção excessiva de cortisol pela zona fasciculada da glândula adrenal (NELSON; COUTO, 2014), que se apresenta geralmente com uma hiperplasia bilateral devido a sua hiperfunção, mas não se descarta a possibilidade das glândulas apresentarem tamanho normal. (Lima, 2008; XELLA, 2010; NUNES e COBUCCI, 2015; JESUS, 2019). O ACTH e o cortisol são liberados de forma pulsátil, por esse motivo podem ser encontrados níveis séricos dentro da normalidade (NELSON; COUTO, 2014; BENEDITO et.al. 2017).

b) HAC ACTH-INDEPENDENTE/ATH

Está relacionada diretamente à tumores autônomos na glândula adrenal, que secretam cortisol independente do controle do eixo hipotalâmico-hipofisário. Geralmente são unilaterais, podendo raramente acometer as glândulas bilateralmente. Ocorre com mais frequência em animais com mais de 20 kg (PÖPPL, 2009; ROSA; CARNIATO; CAVALARO, 2011; NELSON; COUTO, 2014; JESUS, 2019). Assim como na hipófise, podem ser adenomas ou carcinomas, que podem ser mais facilmente distinguidos através da ultrassonografia abdominal, na qual um se apresentará em tamanho menor, não-metastáticos e benignos, enquanto o outro se apresenta em tamanho maior, geralmente com mais de 4 cm de diâmetro (NELSON; COUTO, 2014; PEIXOTO et.al., 2018), com invasão de áreas adjacentes e metástase para pulmões e fígado, o que pode ser verificado através de outros exames de imagem, e com natureza maligna, respectivamente (TELES et al., 2014; BEHREND, 2015; MARTINS, 2018; JESUS, 2019). A diferenciação entre adenoma e hiperplasia da glândula adrenal é difícil (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018), por esse motivo devem ser considerados os sinais clínicos, já que uma hiperplasia pode não estar ligada diretamente a um diagnóstico de hiperadrenocorticismo.

A autonomia em produzir cortisol da glândula tumoral faz com que haja feedback negativo para a produção de ACTH e consequentemente a glândula contralateral fica sem estímulo, fazendo com que se atrofia por falta de uso. Por este motivo, em exames ultrassonográficos se observa uma glândula adrenal aumentada e outra atrofiada (NELSON; COUTO, 2014; TELES et al., 2014; JESUS, 2019).

c) HAC IATROGÊNICO

Se caracteriza pelo excesso no consumo de glicorticóides exógenos, que geralmente são utilizados para controle de reações alérgicas ou imunomediadas, podendo ocorrer pelo uso de medicamentos tópicos que contenham glicocorticoide por longo prazo, principalmente em animais de pequeno porte (NELSON e COUTO, 2014; BENEDITO et. al., 2017), sendo de ocorrência rara em felinos (NELSON e COUTO, 2015). Uma sinalização ao eixo hipotalâmico-hipofisário, que não apresenta alterações, indica que há quantidades séricas de glicocorticoide suficientes, fazendo com que haja um *feedback negativo* para produção de ACTH. Por esse motivo se observa redução do tamanho das glândulas, que sofrem hipoplasia ou atrofia, por desuso, uma vez que elas não recebem estímulo hipofisário para produzir glicocortidóide (SGARB, 2006; LIMA, 2008; XELLA, 2010; NELSON e COUTO, 2014; BENEDITO et.al., 2017).

É muito comum a banalização do uso de medicações corticoides por parte dos tutores, já que se observa melhora rápida dos sinais clínicos. Porém é necessário o estabelecimento de um protocolo correto, pelo Médico Veterinário, inclusive com o período ideal de desmame do corticoide, para que a glândula adrenal volte a ser estimulada gradualmente e reassuma seu papel no eixo hipotalâmico-hipofisário (SPINOSA et.al., 2017).

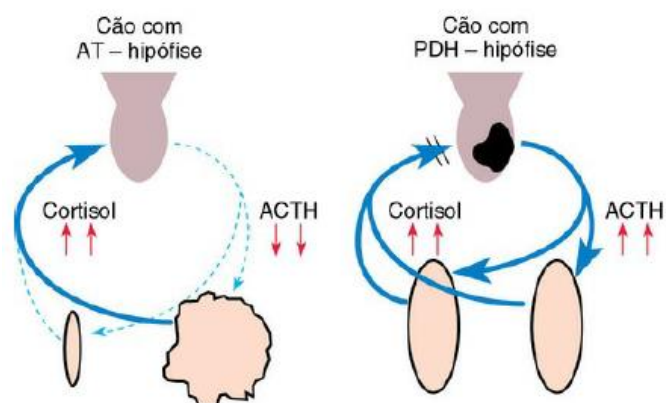


Figura 20: Representação do feedback na ocorrência de AT e PDH

d) OUTROS

O HAC atípico ocorre por aumento de outros glicocorticoides, que não o cortisol (GOULD et al, 2001; PIÑERO et al, 2009; BEHREND; MELIAN, 2013; BEHREND, 2015; SILVA, 2017), apresentando manifestações clínicas e exames laboratoriais compatíveis com níveis aumentados de cortisol e da endocrinopatia, mas não há correspondência positiva aos testes diagnósticos (BENITAH *et al.*, 2005; MARTINS, 2018). Ainda não é uma classificação muito estudada, porém dentre as teorias que buscam explicar a ocorrência dessa etiologia estão o aumento de precursores esteroides ou falhas na determinação de valores mínimos de corte para os testes endócrinos tradicionais (BEHREND *et al.*, 2013; MARTINS, 2018).

O HAC alimentar é explicada pela relação entre a adrenal e o hormônio polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), a qual a glândula é estimulada após a alimentação, por apresentar receptores anômalos para o polipeptídeo (LACROIX et.al. 1992, REZNIK et.al., 1992; PEIXOTO et.al, 2018), onde a ligação entre os receptores e o GIP levava ao aumento da glândula adrenal e da esteirodogenese, levando ao quadro de HAC independente de ACTH e dependente de GIP (LACROIX et.al. 1992, REZNIK et.al., 1992; CHRISTOPOULOS *et al.*, 2005; GALAC *et al.*, 2008; MARTINS, 2018; PEIXOTO et.al, 2018).

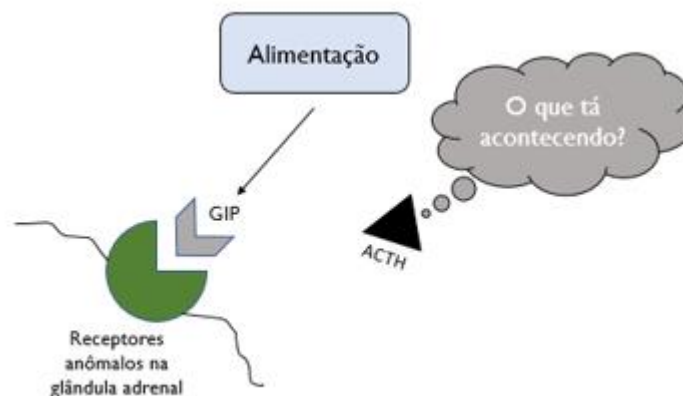


Figura 21: Representação do HAC alimentar

5- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

a) DERMATOLÓGICAS

O sistema tegumentar apresenta alterações em 60% a 90% dos casos de HAC (Nelson & Couto, 2015; PEIXOTO et.al. 2018). A alopecia é a principal alteração observada em animais

com hiperadrenocorticismo (BEHREND *et al.*, 2013; BENEDITO *et al.*, 2017), sua ocorrência se relaciona com a atrofia folicular pelo excesso de cortisol na circulação, que terá efeito inibitório na fase anágena de crescimento do pelo (ETTINGER; FELDMAN, 2004; HERRTAGE; RAMSEY, 2015; DE PAULA, 2018; BENNAIM *et al.*, 2019a; SANTOS, 2021), iniciando pelo tronco e evolui até atingir flancos, região perineal e abdome (HNILICA, 2012; BENEDITO *et al.*, 2017). A região da cabeça e extremidades não sofrem com alopecia devido a localização dos receptores de glicocorticoides (DE MARCO, 2016; DE PAULA, 2018). Sua característica é ser geralmente bilateral, simétrica e não pruriginosa, devido ao efeito antipruriginoso do cortisol, exceto se houver infecções oportunistas, favorecidas pelo efeito imunossupressor do hipercortisolismo, como piodermite, dermatofitose, demodicose e malasseziose, que possam causar prurido (MULLER & KIRK, 1996; FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004; POPPL, 2009; DE MARCO, 2015; BENEDITO *et al.*, 2017; DE MARCO, 2016; DE PAULA, 2018; RESENDE *et al.* 2020).

O aspecto da pelagem se torna seco e opaco, pois sofrem com o efeito do cortisol na fase telógena ou de repouso do ciclo (ETTINGER; FELDMAN, 2004; HERRTAGE; RAMSEY, 2015; DE PAULA, 2018), com fácil depilação, o que acarreta no desenvolvimento posterior da alopecia (SGARB, 2006; XELLA, 2010; HNILICA, 2012; BENEDITO *et al.* 2017). A pele fina e hipotônica (LEAL, 2008; MASCHIETTO, 2007; SGARB, 2006; XELLA, 2010) pode ser explicada devido a inibição da proliferação dos fibroblastos e da síntese de colágeno pelo hipercortisolismo, o que também justifica o prejuízo à cicatrização de feridas (BENEDITO *et al.*, 2017; BENAIM *et al.*, 2019a; SANTOS, 2021). A associação da pele fina com a distensão abdominal, ocasionam telangectasia (HERRTAGE, 2011; BENEDITO *et al.*, 2017). A fragilidade da pele faz com que tenha mais sensibilidade à ocorrência de hematomas (CARDOSO, 2020).

Em felinos, podem ser observados, além do que se observa em caninos, com menos intensidade nessa espécie, encurvamento da ponta das orelhas, arrancamento espontâneo da pele (MULLER & KIRK, 1996; RESENDE *et al.* 2020). A síndrome da pele frágil se apresenta como uma particularidade da espécie, na qual a perda da elasticidade da pele favorece com que se lacere com mais facilidade (MANDARO *et al.*, 2021).

Dentre os sinais menos comuns podemos observar seborreia, comedões, ao redor dos mamilos e ao longo da linha média dorsal (ZUR e WHITE, 2011; MARTINS, 2018), calcinose cutânea, pode se apresentar como pápulas firmes e eritematosas até placas mineralizadas,

atingindo com mais predisposição cães de porte grande (DOERR *et al.*, 2013; MARTINS, 2018), podendo ainda estar associada a ocorrência de hiperparatireoidismo secundário ao HAC (Bennaim *et al.*, 2019a; SANTOS, 2021), e hiperpigmentação cutânea, pelo aumento de melanócitos, difusa ou focal (FELDMAN, 2004; MULLER & KIRK, 1996; RHODES, 2013; BEHREND, 2015; BENEDITO *et al.* 2017; MARTINS, 2018; BOGHIAN, 2020; RESENDE *et al.* 2020).



Figura 22: Alopecia bilateral em canino com HAC



Figura 23: Telangetasia

Fonte: FRANK (2006); FIEGENBAUM (2013)

b) ALTERAÇÕES SISTÊMICAS

Poliúria e polidipsia compensatória são observadas e resultam do aumento da taxa de filtração glomerular, da redução da secreção do ADH e da sensibilidade renal a esse hormônio (HERRTAGE e RAMSEY, 2015; MARTINS, 2018; SANTOS, 2021). A associação da poliúria com a infecção do trato urinário pode predispor a ocorrência de incontinência urinária (BEHREND *et al.*, 2013; MARTINS, 2018). Existe correlação entre o hiperadrenocorticism e a diabetes melitus, sendo um achado comum em felinos (FELDMAN *et al.* 2014, MANDARO, 2021), sendo esse um dos sinais clínicos em comum entre as duas endocrinopatias, podendo a polifagia, poliúria e a polidipsia serem sinais intensificados quando ocorrem e associação (SANTOS, 2021).

A redução da sensibilidade a insulina, causada pelo excesso de glicocorticoides, vai acarretar em menor utilização da glicose e altera o controle da saciedade, fazendo com que se observa a ocorrência de polifagia e obesidade em animais com HAC (PETERSON e NIDHOLS,

2004; MELIÁN *et al.*, 2010; GRECO e STABENFELDT, 2012; BEHREND, 2015; MARTINS, 2018)..

A alteração do catabolismo proteico e lipídico faz com que haja fraqueza muscular, levando a letargia (ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2011; BENEDITO *et al.*, 2017), e acúmulo de gordura abdominal, o que, associado a hepatomegalia, que ocorre pelo acúmulo de gorduras e carboidratos no fígado (FELDMAN, 2004; BENEDITO *et al.*, 2017), e a distensão da vesícula urinária, provocada pela alta produção urinária e consumo hídrico, leva ao abdome pendular/abaulado (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018; SANTOS, 2021), que é um dos sinais clínicos bem característico dessa endocrinopatia.

A dispneia ocorre também como uma consequência da fraqueza muscular do diafragma e nos músculos respiratórios associado a dificuldade de expansão do tórax pelo acúmulo de gordura na região e da hepatomegalia (MARTINS, 2018). Podendo estar associada também ao processo de mineralização dos brônquios e pulmão (BERRY *et al.*, 1994; SCHWARZ *et al.*, 2000; MARTINS, 2018) e ao processo de tromboembolismo (FELDMAN e NELSON, 2004; BERRY *et al.*, 2000; MARTINS, 2018).

A ocorrência da hipertensão são o aumento da secreção de renina, com ativação do sistema renina-angiotensina, aumento da sensibilidade vascular, redução de prostaglandinas vasodilatadoras e aumento da secreção de mineralocorticoides (PETERSON; KINTZER, 2008; HERRTAGE; RAMSEY, 2015; DE PAULA, 2018; CARDOSO, 2020). O excesso de cortisol, faz com que o mesmo, não sendo inativado na sua totalidade pela enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase em forma de cortisona, exerça uma função mineralocorticoide, pode ser observado hipertensão sistêmica em grau leve a moderado, se normalizado após redução nos níveis de cortisol (ORTEGA *et al.*, 1996; GOY THOLLOT *et al.*, 2002; MARTINEZ *et al.*, 2005; SMETS *et al.*, 2012; MARTINS, 2018; BENNAIM *et al.*, 2019; SANTOS, 2021). Em graus mais crônicos e graves, pode ocorrer hipertrofia ventricular esquerda, lesão renal e agravamento de ICC pré-existente (CARDOSO, 2020).

Outras manifestações, mais raras, citadas na literatura são a alteração do sistema reprodutivo, que são consequência da inibição dos hormônios gonadotróficos, são atrofia testicular e falha no ciclo estral (HERRTAGE e RAMSEY, 2015; MARTINS, 2018). Miotonia, que se caracteriza por rara condição de rigidez muscular também pode ocorrer, e se caracteriza por marcha rígida, principalmente nos membros posteriores (FELDMAN, 2004; BENEDITO

et.al., 2017; MARTINS, 2018). A SARDS se caracteriza pela ocorrência de cegueira súbita por perda de fotorreceptores da retina, juntamente com alterações metabólicas (CARTER *et al.*, 2009; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2020), podendo ainda a perda da visão ser causada por outros fatores como hiperlipidemia, hiperglicemia ou compressão do quiasma óptico por um macroadenoma hipofisário (CABRERA BLATTER *et al.*, 2012; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2021).

O hipotireoidismo pode ocorrer secundariamente a ocorrência do HAC por supressão da secreção do hormônio tireotrópico (TSH), e diminuição da conversão de tiroxina (T4) em triiodotiroxina (T3) (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018).

c) ACHADOS HEMATOLÓGICOS

Ao observar o hemograma de caninos pode se encontra um leucograma de estresse, não sendo um achado consistente em felinos (FURUZAWA *et al.*, 1992; PETERSON & STEELE, 1986; MANDARO *et.al.*, 2021), caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia, que ocorrem principalmente por alteração na sua cinética, fazendo com que fiquem mais, no caso dos neutrófilos e monócitos que são liberados na circulação e não migram aos tecidos, ou menos presentes, no caso dos linfócitos, que são redistribuídos aos órgãos linfoides, e eosinófilos, que sofrem sequestro medular, na circulação (STOCKHAM e SCOTT, 2011; NUNES; COBUCCI, 2015; BENEDITO *et.al.*, 2017; MARTINS, 2018; PAULA *et al.* 2018; JESUS, 2019). O efeito do glicocorticoide sobre a medula óssea pode fazer com que eritrocitose e trombocitose sejam achados em resultados de pacientes com HAC (HERRTAGE, 2009; GILOR e GRAVES, 2011; PACE *et al.*, 2013; BENEDITO *et.al.*, 2017; MARTINS, 2018).

Podem se encontrar elevação dos fatores de coagulação I, V, VII, IX e X, além de antitrombina III e plasminogênio, o que pode predispor a ocorrência de hipercoagulabilidade e tromboembolismo (MULLER e KIRK, 1996; JACOBY *et al.*, 2001; BEHREND, 2013; RESENDE *et.al.* 2020; HODZIC *et.al.* 2021).

Os achados bioquímicos consistem em frequente aumento da enzima fosfatase alcalina (FA) em caninos, podendo estar de 5 a 40 vezes acima do valor de referência (BENEDITO *et.al.*, 2017; PAULA *et al.*, 2018; JESUS, 2019). Em felinos não se observa esse aumento de forma tão frequente, estando presente em apenas 20% dos casos, devido ao curto tempo de meia vida da enzima na espécie, (FELDMAN *et al.*, 2014; MANDARO *et.al.* 2021). Essa enzima não é

hepatoespecífica, e por esse motivo é necessário considerar outros fatores que possam contribuir para elevação dos seus valores séricos.

A alanina aminotransferase (ALT) se demonstra ligeiramente aumentada, tanto em cães quanto em gatos, devido aos efeitos deletérios hepáticos dos glicocorticoides (DUESBERG; PETERSON, 1997; HERRTAGE, 2009; BEHREND, 2015; BENEDITO *et.al.*, 2017; MARTINS, 2018; PAULA *et al.*, 2018; JESUS, 2019; MANDARO *et.al.* 2021). Podendo também estar relacionada a fatores estressantes e a própria idade avançada do animal (HODZIC *et.al.* 2021). Valores elevados de triglicerídeos e colesterol também podem ser encontrados, em decorrência da lipólise (KOOISTRA e RIJNBERK, 2010; NELSON e COUTO, 2014; BENEDITO *et.al.*, 2017; PAULA *et al.*, 2018; JESUS, 2019). Aumento nos valores glicêmicos se justificam pelo antagonismo à ação da insulina e pelos efeitos gliconeogênicos (HERRTAGE, 2009; BEHREND, 2015; BENEDITO *et.al.*, 2017; MARTINS, 2018).

Na urinálise observa-se baixa densidade urinária, sendo geralmente inferior a 1.020 em cães com livre acesso hídrico. Proteinúria e infecção do trato urinário são outros achados comuns (PACE *et al.*, 2013; FRACASSI *et al.*, 2015; MARTINS, 2018), podendo a primeira estar associada a alterações glomerulares ou pela hipertensão sistêmica e glomerular devido ao efeito do glicocorticoide. (GILOR e GRAVES, 2011; SMETS *et al.*, 2012a; NELSON e COUTO, 2014; BENEDITO *et.al.*, 2017; MARTINS, 2018). Em felinos a urinálise não é um achado tão confiável quanto em caninos, sendo influenciada também pela grande ocorrência concomitante de DM na espécie ou de insuficiência renal, porém também se observa ocorrência de infecções do trato urinário e proteinúria (PETERSON & STEELE, 1986; FELDMAN *et al.*, 2014; MANDARO *et.al.*, 2021).

Em felinos não apresentam relevância clínica o hemograma, bioquímico e urinálise, devido as particularidades da espécie em relação a essa endocrinopatia (MULLER & KIRK, 1996; RESENDE *et.al.* 2020).

d) ACHADOS IMAGINOLÓGICOS

Na radiografia pode ser observado um aumento da radiopacidade da região abdominal, em decorrência da deposição de gordura, hepatomegalia e vesícula urinária aumentada (BENEDITO *et.al.*, 2017). A adrenal não é visualizada nesse exame, exceto se apresentar alterações, como massa de tecido mole ou calcificação na região, o que pode ser sugestivo de

tumor adrenal, sendo também indicativo da provável etiologia do HAC (NELSON e COUTO, 2014; BENEDITO et.al., 2017). Também é possível observar a ocorrência de metástases em casos de TA e presença de mineralizações que ocorrem em decorrência do excesso de glicocorticoides, que leva a alterações no metabolismo do cálcio e promove aumento da PTH (TEBB *et al.*, 2005; HESS *et al.*, 1998; MARTINS, 2018), principalmente na região bronquial, do interstício pulmonar, da derme e do tecido subcutâneo (BEHREND et al., 2013; SANTOS, 2021), podendo ocorrer urolitíase por oxalato de cálcio ((TEBB *et al.*, 2005; HESS *et al.*, 1998; MARTINS, 2018).

Na ultrassonografia pode ser observado o aumento da silhueta hepática, bem como alterações na sua ecogenicidade usual, que tende a estar hiperecogênica, distensão da vesícula urinária, mucocele biliar, tendo essa como possíveis causas alterações na motilidade da vesícula biliar ou de glicoproteínas (Mesich *et al.*, 2009; MARTINS, 2018), podendo também estar associada a hiperlipidemia (KUTSUNAI, 2014; MARTINS, 2018). A observação, através dessa técnica, permite mais detalhamento das glândulas adrenais, que em condição de normalidade deve apresentar córtex e medula bem demarcados e hipoecóicas em relação a gordura adjacente. (PENNICK e D'ANJOU, 2015; SANTOS, 2021), além de melhor mensuração, considerando principalmente sua espessura (BENNAIM et al., 2019b; SANTOS, 2021), e facilita diferenciar as etiologias envolvidas no HAC (NELSON e COUTO, 2014; SOARES, 2015; BENEDITO et.al., 2017), sendo possível também visualizar presença de metástases em áreas adjacentes (KOOISTRA e RIJNBERK, 2010; BENEDITO et.al., 2017; RESENDE et.al. 2020).

Deve-se destacar que para descartar ou confirmar o aumento da glândula, no exame ultrassonográfico, a deve-se ter parâmetros referenciais, em felinos deve-se considerar a largura máxima da glândula adrenal até 0,5 cm e altura máxima até 0,8 cm (MANDARO et.al., 2021). Em caninos, alguns estudos buscam estabelecer uma média padrão para o tamanho da glândula adrenal, tendo-se como referência o polo caudal, de 7,4 mm (SOULSBY et al. 2015), porém foi relatado certas ressalvas em relação ao uso desse referencial em todos os portes de cães. Outros autores buscam estabelecer padrões considerando os diferentes portes da espécie, tendo divisão das medidas por classes de peso (tabela 1) (BENIGNI *et al.*, 2011; MARTINS, 2018; SANTOS, 2021). O valor que se utiliza para considerar uma atrofia de adrenal é de ≤ 5 mm (Benchekroun et al., 2010; SANTOS, 2021).

PESO	MEDIDA DO POLO CAUDAL
< 10 Kg	5,4 mm
10-30 Kg	6,8 mm
> 30 Kg	8,0 mm

Tabela 1: Valores de referência considerando o porte do cão (adaptado de SANTOS, 2021)

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada, apesar de serem ainda pouco acessíveis no Brasil, tem grande importância na mensuração de tumores hipofisários, sendo uma mais indicada pra pequenos tumores e a outra para maiores, respectivamente (BIRCHARD e SHERDING, 2008; BENEDITO et.al., 2017). E atuam como grande ferramenta na diferenciação das possíveis etiologias (MULLER & KIRK, 1996; RHODES, 2013; RESENDE et.al. 2020), bem como fornecendo informações mais detalhadas sobre o estágio de tumores, tanto hipofisários quando adrenais, o que reflete diretamente no prognóstico e evolução dos pacientes (BOKHORST et.al., 2019).

6- DIAGNÓSTICO

Baseia-se nos achados clínicos, exames laboratoriais, exames de imagem e testes diagnósticos. Não se faz o diagnóstico de HAC considerando apenas um dos pilares, pois os sinais dessa endocrinopatia, apesar de terem alguns mais característicos, não são patognomônicos. Devendo-se considerar que a apresentação de um ou mais sinais clínicos em associação ao exame clínico é um indicativo para a ocorrência de HAC (BEHREND, 2013; RESENDE et.al. 2020).

Dentre os testes que são usados para se chegar ao diagnóstico temos os que são mais indicados para triagem, como o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD), de estimulação com ACTH e razão cortisol-creatinina urinária (RCCU), e outros para diferenciação da etiologia, como a mensuração da concentração plasmática de ACTH (CARDOSO, 2020) e teste de supressão com alta dose de dexametasona, que só se diferencia pelo uso de uma dose maior de dexametasona, que é a de 0,1 mg/kg em cães e de 1 mg/kg em felinos (JERICO et.al., 2014), podendo gerar um resultado que auxilie no diagnóstico de PDH em 75% dos casos (PETERSON, 2007; MARTINS, 2018).

Os resultados dos testes podem ser negativos em casos de hipercortisolemia leve, que, em caso de progressão dos sinais clínicos, pode ser indicado a repetição dos testes após três a seis meses (BEHREND *et al.*, 2013; MARTINS, 2018).

a) Teste de supressão com baixa dose de Dexametasona (LDSS)

Esse teste apresenta alta sensibilidade e especificidade, 90% e 80% respectivamente, sendo tido como de eleição (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018). É limitado em relação ao diagnóstico de HAC iatrogênico e no monitoramento da resposta terapêutica em animais em tratamento medicamentoso (NELSON; COUTO, 2015). Utiliza-se o LDSS como um teste de triagem, não devendo ser confirmado diretamente o diagnóstico com o resultado sem que sejam feitos outros testes diagnósticos (NELSON; COUTO, 2015), uma vez que a resposta desse teste pode ser influenciada por outros fatores como administração de glicocorticoides exógenos, devendo estar utilização de fármacos desse tipo por no mínimo 60 dias (JERICO *et al.*, 2014), anticonvulsivantes, como o fenobarbital que aumenta o tempo de depuração da dexametasona (MULLER *et al.*, 2000; MARTINS, 2018), cetozonazol e progestágenos (BEHREND *et al.*, 2013; MARTINS, 2018), estresse (GILOR; GRAVES, 2011; MARTINS, 2018), agitação e doença não adrenal, exercendo essa maior influência para ocorrência de falso-positivo quanto maior for a gravidade da doença (NELSON; COUTO, 2015), devendo ser utilizado nesses casos o teste de estimulação com ACTH (CARDOSO, 2020).

O teste é feito utilizando doses de 0,01 mg/kg de dexametasona em cães por via intravenosa (BEHREND *et al.*, 2013; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2020), sendo necessária uma dose maior para gatos, de 0,1 mg/kg devido a menor sensibilidade da espécie (ETTINGER; FELDMAN, 2004; JERICO *et al.*, 2014; MANDARO *et al.*, 2021). Antes da administração do medicamento, é feita uma coleta de sangue para mensuração do cortisol basal, sendo feita uma nova coleta após 4 e 8 horas após a administração (BEHREND *et al.*, 2013; MARTINS, 2018).

Em cães com funcionamento correto do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, a administração de pequena dose de dexametasona já irá causar um feedback negativo para suprimir a secreção de ACTH, causando redução temporária dos valores séricos de cortisol. (NELSON; COUTO, 2015)

Animais com PDH apresentam uma resposta diferente a esse teste, apresentando maior resistência ao feedback que deveria ser exercido pelo medicamento administrado, bem como tendo uma depuração mais acelerada do fármaco, fazendo com que a supressão dure no máximo 8 horas. Por esse motivo é um teste que pode auxiliar na identificação de PDH (BEHREND e KEMPPAINEN, 2001; NELSON; COUTO, 2015; MARTINS, 2018).

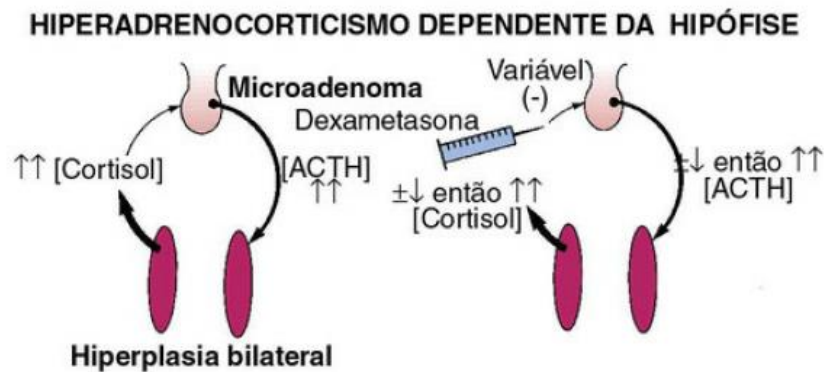


Figura 24: Efeitos da administração de dexametasona sobre o eixo hipofisário-adrenocortical

Fonte: Medicina interna de pequenos animais (Nelson & Couto, 2015)

Os ATH's, como já mencionados, são autônomos e funcionais, e por esse motivo não sofrem os efeitos da dexametasona (NELSON; COUTO, 2015). Não há resposta com a supressão da produção hormonal.

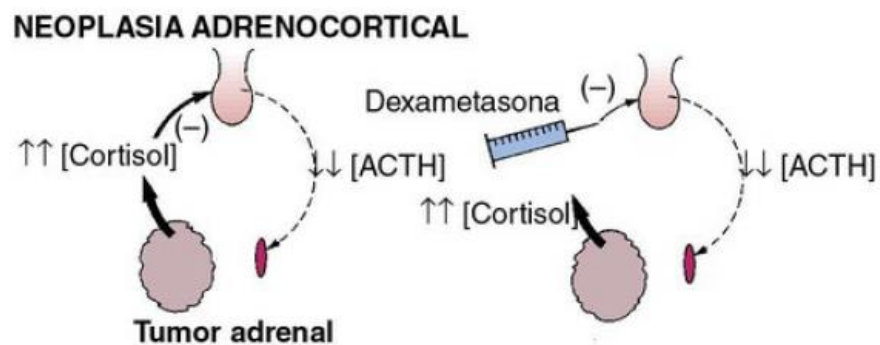


Figura 25: Efeitos da administração de dexametasona sobre o eixo hipofisário-adrenocortical

Fonte: Medicina interna de pequenos animais (Nelson & Couto, 2015)

Os valores encontrados após 8 horas da administração da dexametasona (tabela 2), e são utilizados para fortalecer ou enfraquecer o diagnóstico de HAC, não devendo deixar de se considerar os demais achados consistentes com a endocrinopatia (NELSON; COUTO, 2015). A probabilidade de PDH se fortalece considerando a resposta com supressão após administração da dexametasona, considerando valores inferiores a 1,4 mg/dL (40 nmol/L) em 4 horas e redução de 50% da concentração basal de cortisol, em 4 ou 8 horas (NELSON; COUTO, 2015; BEHREND, 2015; MARTINS, 2018; BENNAIM et al., 2019b; SANTOS, 2021). Porém o diagnóstico não é conclusivo de ATH caso não ocorra supressão, devendo pra isso ser investigado para se chegar à etiologia (NELSON; COUTO, 2015).

Valores	Conclusão
< 0,5 (14 nmol/L) - 1,0 µg/Dl (28 nmol/L)	Sugestivo da ausência de HAC
> 1,4 µg/dL (40 nmol/L)	Sugestivo de HAC
entre 1,0 e 1,4 µg/dL	Inconclusivo

Tabela 2: Valores de referência para o resultado ao teste de LDSS (NELSON; COUTO, 2015)

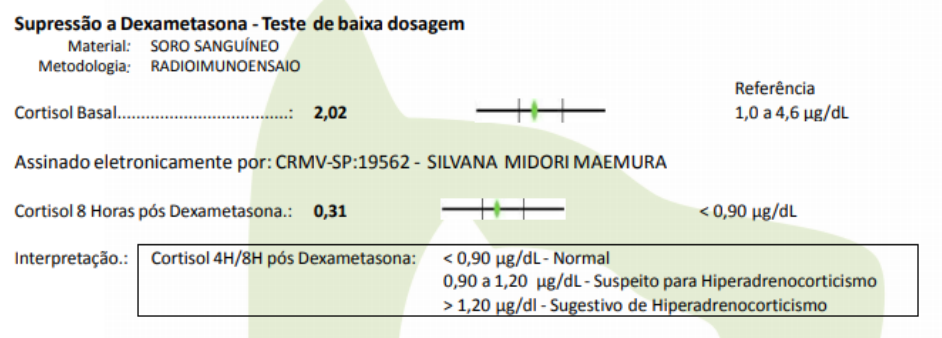


Figura 26: Teste de estimulação com Baixa dose de Dexametasona

Fonte: Arquivo pessoal

b) Teste de estimulação com ACTH

É uma das principais ferramentas para diagnóstico do HAC iatrogênico, HAC atípico e hipoadrenocorticismo, além de ser utilizado para monitorar a eficácia terapêutica de animais já diagnosticados (BEHREND e KEMPPAINEN, 2001; PETERSON, 2007; JERICO et.al., 2014; BEHREND, 2015; FURTADO e SOILA, 2015; HERRTAGE e RAMSEY, 2015; NELSON; COUTO, 2015; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2020). Sua sensibilidade e especificidade é menor do que no LDSS e não permite a diferenciação entre PDH e ATH (BEHREND *et al.*, 2013; NELSON; COUTO, 2015; MARTINS, 2018).

Uma amostra sanguínea é coletada para mensuração dos valores basais, sendo feita então a administração de 5 mg/kg por via intravenosa de ACTH sintético (Controsyn ou Synacthen 0,25 mg/mL), para se avaliar a capacidade máxima de cortisol pelo córtex adrenal (GILOR e GRAVES; 2011; JERICO et.al., 2014; MARTINS, 2018), e coletada nova amostra após 1 hora (JERICO et.al., 2014; BEHREND, 2015; NELSON; COUTO, 2015; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2020), os valores encontrados ao final do teste indicam a maior ou menor probabilidade de HAC (tabela 3). Alguns autores consideram que valores acima de 21 mg/dL já são sugestivos de HAC (PETERSON, 2007; JERICO et.al., 2014; MARTINS, 2018;

CARDOSO, 2020), enquanto outros autores, como NELSON e COUTO (2015), só consideram valores acima de 24 mg/dL. JERICO et.al., (2014) considera que valores de cortisol inferiores a 1 mg/dL são esperados em animais com HAC iatrogênico ou hipoadrenocorticismo. Em cães com HAC iatrogênico os valores estão abaixo da referência devido a atrofia bilateral das glândulas adrenais (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018). Animais sob monitoramento da terapia, em condições ideais de controle, devem apresentar variações de 2 a 7 mg/dL de cortisol sérico após a administração do ACTH sintético (JERICO et.al., 2014).

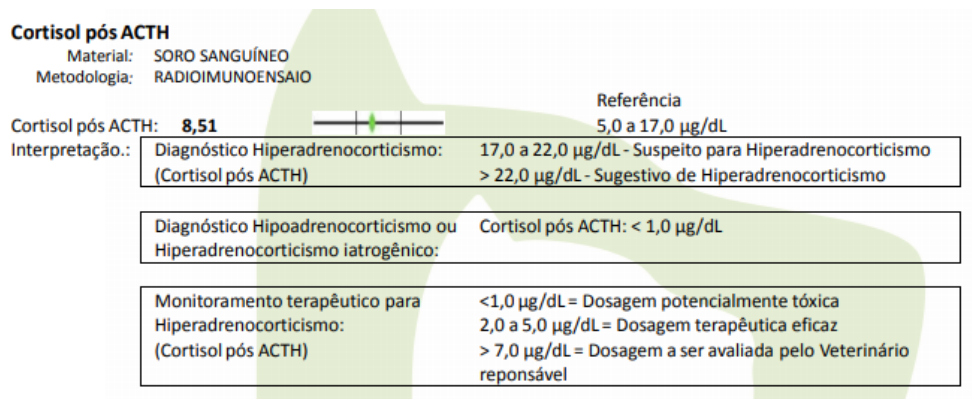


Figura 27: Teste de estimulação com ACTH

Fonte: Arquivo pessoal

Em felinos o protocolo é similar, mas com algumas particularidades, usando a dosagem de 125 mg/animal do ACTH sintético, por via intravenosa, após a primeira coleta para mensuração do cortisol basal. São feitas duas coletas, sendo feita a primeira com 30 minutos e a outra com 1 hora após a administração. Esse teste é de baixa sensibilidade para espécie, e valores esperados de cortisol sérico em animais hígidos são de inferiores a 13 mg/dL e 14,5 mg/dL, após a 30 minutos e 1 hora, respectivamente (JERICO et.al., 2014).

Valores	Conclusão
≤ 5 µg/dL (150 nmol/L)	HAC iatrogênico ou Hipoadrenocorticismo
entre 6 e 18 µg/dL (150 e 500 nmol/L)	Sugestivo da ausência de HAC
entre 18 e 24 µg/dL (500 e 650 nmol/L)	Inconclusivos
acima de 24 µg/dL (650 nmol/L)	Sugestivo de HAC (considerar demais achados compatíveis)

Tabela 3: Valores de referência para o resultado ao teste de estimulação pelo ACTH em caninos (NELSON; COUTO, 2015)

c) Razão cortisol-creatinina urinária (UCCR)

Busca a relação entre a excreção de creatinina e cortisol na urina e se diferencia dos outros testes por apresentar maior facilidade, por poder ser feita pelo tutor em casa (JERICO et.al., 2014), e menor custo. Devem ser feita uma coleta por dia em dois dias consecutivos, no período da manhã (BEHREND *et al.*, 2013; NELSON;COUTO, 2015; MARTINS, 2018), por micção espontânea, sendo também relatado cinco dias (CARDOSO, 2020) e dez dias consecutivos (KOOISTRA e RIJNBEEK, 2010; BENEDITO et.al., 2017). Ao contrário dos testes anteriores, não é dinâmico (BENEDITO et.al., 2017).

Apresenta baixa especificidade, podendo ser influenciada por fatores externos, como estresse ou por doenças crônicas não adrenais (ZEUGSWETTER *et al.*, 2010; GILOR e GRAVES, 2011; NELSON;COUTO, 2015; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2020), tendo alta sensibilidade (GILOR e GRAVES, 2011; JERICO et.al., 2014), o que faz com que o resultado forneça fortes indícios da ocorrência ou não da endocrinopatia no paciente (Pérez-Alenza & Melián, 2017; SANTOS, 2021). Também é utilizado como triagem dos possíveis casos de HAC, tendo valores referenciais dependendo da espécie (Tabela 4).

Espécie	Valores de referência
Felinos	1,3 a 3,6
Caninos	1,5 a 5

Tabela 4: Valores de referência para a razão cortisol-creatinina (adaptado de JERICO et.al., 2015)

d) Testes utilizados para diferenciação

Após constatar a ocorrência do HAC é importante investigar a etiologia envolvida para se iniciar o protocolo mais adequado a cada caso. Os testes que auxiliam nesse processo são os de supressão com dexametasona, tanto de baixa quanto de alta dose, concentração de ACTH endógeno basal (BENEDITO et.al, 2017; CARDOSO, 2020), e mensuração dos hormônios precursores do cortisol em associação ao teste de estimulação com ACTH, que são importantes no diagnóstico de HAC atípico (CARDOSO,2020).

A mensuração da concentração de ACTH endógeno é auxiliar na diferenciação de PDH e TA, onde um apresenta níveis normais a elevados e o outro valores abaixo do valor de referência (GILOR e GRAVES, 2011; BENEDITO et.al, 2017), devido ao efeito supressor do cortisol a secreção de ACTH (SANTOS, 2021).

Devendo-se salientar que o diagnóstico conclusivo só é alcançado com a combinação dos achados, não devendo ser feita intervenção terapêutica sem a etiologia conhecida devido aos efeitos colaterais que podem ocorrer em decorrência dos tratamentos. O tratamento direcionado a um PDH é diferente daquele para um ATH, e uma conduta prematura afetará diretamente a qualidade de vida do animal acometido pelo HAC.

7- TRATAMENTO

Possui como principal objetivo a redução do hipercortisolismo, levando conseqüentemente a redução dos efeitos nocivos que são causados no organismo por esse excesso (CARDOSO, 2020). Pode ser medicamentoso ou cirúrgicos, principalmente nos casos que envolvem TA. Para se eleger o melhor tratamento devem ser levados em consideração fatores como a etiologia envolvida, particularidades do paciente e a possibilidade ou não de intervenção cirúrgica (PETERSON, 2007; BEHREND, 2015; MARTINS, 2018).

- **TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

- a) **Trilostano**

Atua como inibidor competitivo da DHEA, que é fundamental na cadeia de síntese do cortisol, pois atua na conversão de pregnelona em progesterona, o que acarreta na inibição da produção do cortisol (MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017; JESUS, 2018; CARDOSO, 2020). É o principal fármaco de eleição no tratamento do HAC, sendo altamente eficaz tanto em casos de PDH e ATH e controla os sinais clínicos por longos períodos de tempo, sendo usado também para minimizar sinais clínicos antes da intervenção cirúrgica (NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017). Alguns animais podem apresentar agravamento dos sinais dermatológicos, antes de melhora (MELIÁN et.al., 2010; MOURA; 2015).

É encontrado nas apresentações de 10, 30, 60 e 120 mg, devendo ter certo cuidado em relação a manipulação do fármaco, pois o Trilostano não atendeu a critérios de solubilidade e efetividade quando manipulado, o que afeta o resultado terapêutico (NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017). A administração pode ser de uma a duas vezes ao dia, apresentando essa última melhor eficácia (NELSON; COUTO, 2015) e controle mais rápido da doença (AUGUSTO *et al.*, 2012; BENEDITO et.al. 2017), via oral e em associação ao alimento (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018), sendo uma faixa segura para sua utilização 0,25 a 3

mg/kg (CARDOSO, 2020), tendo relatos de doses superiores que chegam a 10 mg/kg uma vez por dia (Bretas-Viana, 2014; BENEDITO et.al. 2017). O recomendado é se iniciar o tratamento com uma dose de 1 mg/kg (MELIÁN et.al., 2010; Bretas-Viana, 2014; NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017), devendo ter cautela em pacientes com doenças hepáticas ou renais (BENEDITO et.al. 2017).

O animal deve ser acompanhado após o início do tratamento, sendo necessário fazer uma reavaliação após duas semanas, na ausência de alterações nesse período, o teste de estimulação pelo ACTH, bem como UCCR, com a urina sendo coletada no dia do exame, é feito com quatro semanas do início, do tratamento e duas semanas após o último retorno (NELSON; COUTO, 2015). Caso sejam observadas alterações, os testes são antecipados para mesma semana da reavaliação (NELSON; COUTO, 2015).

O monitoramento é fundamental para observar a progressão do tratamento, o que é condizente com ausência de resposta ao teste de ACTH, UCCR normal, regressão dos sinais clínicos e prevenir a ocorrência de hipoadrenocorticismo (NELSON; COUTO, 2015). Após o controle do estado hiperadrenal o acompanhamento é feito a cada três ou quatro meses, dependendo da evolução do paciente, podendo ser adiantada em caso de regressão do caso (NELSON; COUTO, 2015). Podem ser observados como efeitos colaterais, em cerca de 10% a 15% dos casos (CARDOSO, 2020), letargia, vômito e hipoadrenocorticismo (HERRTAGE, 2009; BEHREND, 2015; NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017; MARTINS,2018).

b) Mitotano

Sua utilização é eficaz para tratamento de PDH e como uma alternativa a adrenalectomia em casos de ATH (NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017), por possuir efeito citotóxico sobre o córtex da adrenal (CARDOSO, 2020), tendo efeito inferior na zona glomerulosa, que é menos sensível a droga (REUSCH, 2005; MOURA; 2015). Pode ser utilizado com a abordagem tradicional, que é feita em duas fases e busca controlar o estado hiperadrenal sem ocasionar sinais antagonistas, ou adrenalectomia medicamentosa, que busca destruir o córtex adrenal, levando ao hipoadrenocorticismo (NELSON; COUTO, 2015; BENEDITO et.al. 2017).

A abordagem tradicional consiste em uma destruição parcial do córtex adrenal, tendo duas fases, sendo uma de indução e uma de manutenção. A primeira fase dura até a reversão da polidipsia e polifagia com a confirmação do controle mediante realização do teste de

estimulação com ACTH (REUSCH, 2005; MOURA; 2015). É feita utilizando uma dose de 50 mg/kg/dia, por 5 a 10 dias (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018; CARDOSO, 2020), sendo de 25-35 mg/kg/dia em cães sem polidipsia e com DM concomitante (MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015). Sua absorção gastrointestinal aumenta na presença de gordura, sendo mais eficaz quando administrada na forma triturada, misturada a óleo vegetal e administrada junto ao alimento (NELSON, 2006; MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015). A prednisona, na dose de 0,25 mg/kg, uma vez ao dia, pode ser utilizada como coadjuvante na fase de indução ou apenas para reverter efeitos adversos ao fármaco (NELSON; COUTO, 2015).

O teste de estimulação com ACTH deve ser feito após sete dias de início do tratamento com o fármaco, devendo ser feito semanalmente até se alcançar a faixa desejada nos valores de cortisol sérico no resultado do teste ou até aparecimento de sinais condizentes com hipoadrenocorticismo, como inapetência, letargia e vômito. As respostas a terapia com mitotano são observadas com cinco a dez dias, sendo casos de ATH resistentes a essa abordagem terapêutica (NELSON; COUTO, 2015).

A fase de manutenção se inicia quando o resultado do teste de estimulação com ACTH indicar o nível sérico de cortisol inferior a 5 mg/dL e com a observação do animal, que deve se apresentar com regressão dos sinais de hiperadrenocorticismo (NELSON; COUTO, 2015). A dose de mitotano passa a ser semanal, com a dose inicial de 50 mg/kg por via oral (BEHREND, 2015; MARTINS, 2018), quando a concentração sérica de cortisol ao teste for inferior à 5 mg/dL, sendo reduzida a 25 mg/kg com os níveis séricos de cortisol inferiores a 2 mg/dL e não houver sinais de hipoadrenocorticismo, sendo necessário nesse caso interromper o tratamento e administrar prednisolona para reversão dos sinais (REUSCH, 2005; MOURA; 2015; NELSON; COUTO, 2015).

O primeiro teste de estimulação com ACTH para monitoramento é feito em três a quatro semanas após o início dessa fase, devendo ser repetido periodicamente, com intervalos dependendo das flutuações apresentadas pelo animal, para acompanhar a progressão ou regressão do quadro, reajusta a dose do fármaco ou interromper caso seja necessário para reverter casos de hipoadrenocorticismo (REUSCH, 2005; BEHREND, 2015; MOURA; 2015; NELSON; COUTO, 2015; MARTINS, 2018).

Dentre os efeitos adversos tem a ocorrência de vômito e irritação gástrica, que pode estar associada a sensibilidade ao fármaco ou a sinais de hipoadrenocorticismo,

hipoaldosterismo e sinais neurológicos, sendo esses transitórios e em animais com prolongado uso do fármaco, também podem ocorrer (NELSON; COUTO, 2015).

A adrenalectomia com mitotano, deve ser escolhida apenas em caso de não houver resposta a abordagem tradicional, consiste no uso de uma alta dose de 75 a 100 mg/kg, divididas em três ou quatro vezes por dia em associação ao alimento, por 25 dias consecutivos. Sendo necessário a terapia de suporte com prednisona, na dose de 0,1 a 0,5 mg/kg e duas vezes ao dia inicialmente, e mineralocorticoides. Podem ocorrer reincidivas, além do desenvolvimento do hipoadrenocorticismismo como consequência da destruição do córtex adrenal (NELSON; COUTO, 2015).

c) Cetoconazol

Inibe, reversivelmente, a estereidogênese adrenal (NELSON; COUTO, 2015) de forma similar ao trilostano (CARDOSO, 2020). A dose inicial é de 5 mg/kg, a cada 12 horas, podendo ser reajustada até 10 mg/kg (CARDOSO, 2020), de acordo com a resposta ao teste de estimulação ao ACTH realizado na segunda semana do início do tratamento (NELSON; COUTO, 2015). Não podendo ultrapassar a dose máxima de 30 mg/kg devido ao seu efeito hepatotóxico (RAMSEY & NEIGER, 2007; MOURA, 2015). Se observa resultados satisfatórios e prolongados nas doses de 10-15 mg/kg, duas vezes ao dia (BEHREND, 2015; MOURA, 2015). A má absorção intestinal afeta na eficácia do tratamento, o que pode ser observado nos 20% a 25% dos cães que não respondem a essa terapia (BEHREND, 2015; MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015).

Assim como nos outros fármacos mencionados, os efeitos adversos são decorrentes do hipoadrenocorticismismo (NELSON; COUTO, 2015), que é revertido com a interrupção do uso do cetoconazol (MOURA, 2015; REUSCH, 2015), além de anorexia, diarreia e graves alterações hepáticas (MOURA, 2015; CARDOSO, 2020).

d) Selegilina

Inibe o metabolismo de dopamina, aumentando sua concentração hipotalâmica e hipofisária e causando inibição da secreção de CRH e ACTH (BEHREND, 2015; NELSON; COUTO, 2015), que são fundamentais para a secreção de cortisol em condições fisiológicas. A dose recomendada é de 1 mg/kg, podendo chegar até 2 mg/kg em caso de não resposta em dois meses, uma vez ao dia (NELSON; COUTO, 2015). Apresenta baixa eficácia terapêutica, mas se observa melhora na qualidade de vida do animal, com maior interação com os tutores e maior

nível de atividade, em decorrência do aumento da feniletilamina e metanfetamina, resultantes da metabolização do fármaco (REUSCH, 2005; MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015; CARDOSO, 2020).

e) Outros

A melatonina pode ser usada em pacientes com HAC atípico, apresentando eficácia de 40%, a cabergolina apresenta a mesma eficácia, porém com efeitos duradouros e com poucas reincidivas (CASTILLO et.al. 2008; MOURA, 2015; CARDOSO, 2020). O ácido retinóico se apresenta eficaz no controle do crescimento de tumores hipofisários nos casos de PDH, pois atua inibindo a proliferação, crescimento e invasão celular, induzindo a apoptose e diferenciação em vários tumores (CASTILLO; GALLELLI, 2010; MOURA, 2015), bem como regulando a secreção de ACTH e consequentemente de cortisol (CASTILLO et.al., 2006; MOURA, 2015; CARDOSO, 2020). Em comparação ao cetozonazol, se apresenta como uma melhor opção, devido a não causar os efeitos hepatotóxicos (ORTEMBERG *et al.*, 2007; MOURA, 2015).

• TRATAMENTO CIRÚRGICO

Deve ser considerado principalmente dos casos de TA unilaterais, por uma técnica chamada de adrenalectomia. Porém a ocorrência de metástases, condição do paciente e o tamanho da massa podem ser fatores limitantes a essa conduta terapêutica principalmente por poder estar associada a uma possível malignidade (MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015; PAULA et al., 2018; JESUS, 2019). O principal risco dessa técnica cirúrgica é a possibilidade de ocorrer tromboembolismos, podendo ser minimizado com o uso de trilostano três a quatro semanas anteriores ao procedimento cirúrgico (NELSON; COUTO, 2015), dentre os efeitos colaterais ainda são citados pancreatite, pneumonia, insuficiência renal aguda e hipoadrenocorticismo (CARDOSO, 2020).

Em casos de PDH a terapia cirúrgica de hipofisectomia deve ser utilizada em último caso, e se analisando os prós e contras, já que pode ocorrer o desenvolvimento de disfunções hormonais secundárias, como hiponatremia, queratoconjuntivite seca, diabetes insipidus e hipotireoidismo secundário (MEIJ *et al.*, 1998; MOURA, 2015; CARDOSO, 2020). É necessário um cirurgião muito experiente para realização de ambas técnicas cirúrgicas (MELIÁN *et al.*, 2010; BEHREND, 2015; MOURA, 2015).

8- PROGNÓSTICO

Estará relacionado com fatores como etiologia, ocorrência de doenças concomitantes, mesmo que secundárias a endocrinopatia, estágio da doença, particularidades do paciente e comprometimento do tutor com o tratamento (MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015). A expectativa de vida de um paciente diagnosticado com HAC é reduzida, ao se comparar com um animal hígado na mesma faixa etária e condições.

Animais submetidos a adrenalectomia podem apresentar uma variação de 1,5 a 5 anos de tempo de vida mediano (SCHWARTZ *et al.* 2008; LANG *et al.*, 2011; MASSARI *et al.*, 2011; MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015), enquanto aqueles com tratamento medicamentoso apresentaram expectativa de vida aproximada dois anos, sendo maior quando utilizado trilostano (BARKER *et al.*, 2005; ARENAS *et al.*, 2014; MOURA, 2015; NELSON; COUTO, 2015).

Nos casos em que há correlação com tumores, tanto adrenais quanto hipofisários, a redução da expectativa se relaciona com a natureza do tumor (ex: adenoma ou carcinoma), ocorrência de metástases e complicações secundárias decorrentes desses, sendo esses fatores agravados quanto maior for a idade do animal (NELSON; COUTO, 2015). Animais submetidos a hipofisectomia tem um bom prognóstico, podendo esse ser afetado pelo risco de reincidivas (REUSCH, 2005; MOURA, 2015).

9- CONCLUSÃO

Hiperadrenocorticismo é uma endocrinopatia exigente que depende de uma junção de conhecimentos do Médico Veterinário para ser diagnosticada e tratada da forma adequada, bem como do organismo do paciente, que sente os efeitos nocivos do hipercortisolismo, e do tutor que precisa ter comprometimento no tratamento estabelecimento e monitoramento de seu animal.

. O melhor entendimento do Médico Veterinário sobre o assunto permite um diagnóstico mais precoce do HAC, mesmo quando não forem observadas manifestações características, como ocorre nos casos dos felinos, e conseqüentemente estabelecer o tratamento antes que a qualidade de vida do animal seja comprometida da forma que seria ao se diagnosticar mais tardiamente. Ainda existem certas limitações em relação a essa endocrinopatia que acabam afetando sua casuística e na qualidade de vida dos animais acometidos, principalmente no que se refere aos custos dos testes diagnósticos, tratamento e comprometimento do tutor. Porém com o avanço de novas pesquisas na área e aumento da importância que vem se atribuindo aos pets esses entraves podem vir a ser superados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NELSON, R.; COUTO, C. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 5ªed. 4442p. ISBN 978-85-352-7906-1
- JERICÓ, M.; KOGIKA, M.; NETO, J.P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 1ª ed. 7047p. ISBN 978-85-277-2666-5
- SOUZA, M.R. **Clínica médica de pequenos animais**. Salvador: Sanar, 2020. 1ªed. 464p. ISBN 978-65-87930-09-1
- SPINOSA, H.S, GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017 6ª ed.1420p. ISBN 978-85-27731-33-1
- BENEDITO, G.S. et.al. Hiperadrenocorticismo em cães – Revisão de literatura. **Revista de ciência veterinária e saúde pública**. v. 4, n. 1, p. 127-138, 2017.
- XELLA, C.L. **Métodos diagnósticos de Hiperadrenocorticismo canina**. Botucatu, 2010. 21p. Trabalho de conclusão de curso de graduação. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Júlio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu, SP.
- PEREIRA, A.M.; REIS, S.S.; PEREIRA, W.M. **Investigação científica e técnica em Medicina Veterinária 2**. Paraná: Atena, 2020. 29p. ISBN 978-65-5706-214-2
- VIEIRA, P. M.; SANTOS, C.N. **Avaliação ecográfica da espessura do pólo caudal da glândula adrenal em cães com hiperadrenocorticismo e sem doença adrenal**. Porto, 2021. 36p. Relatório final de estágio (Mestrado integrado em Medicina Veterinária). Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Porto, 2021.
- BOGHIAN, V. Clinical Biochemistry of Cushing Syndrome in Dogs. **Revista de Chemie**. 71 (3), 320-324, 2020.
- CAROTENUTO, G. et.al. Cushing's syndrome an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. **Open Veterinary Journal**. 2019. Vol. 9(1). 27–32.
- NOGUEIRA, T.B. **Avaliação de fatores relacionados ao estilo de vida como fator de risco para hiperadrenocorticismo em cães: Estudo piloto**. Porto Alegre, 2017. 25p. Trabalho de conclusão de curso de graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, faculdade de Medicina Veterinária.
- SILVA, C.C. **Avaliação do grau de disfunção cognitiva em cães com hiperadrenocorticismo**. Porto Alegre, 2017. 39p. Trabalho de conclusão de curso de graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, faculdade de Medicina Veterinária.

- MARTINS, F. S. **Estudos de casos em série e proposta de um índice diagnóstico para hiperadrenocorticismismo canino.** Porto Alegre, 2018. 86p. Trabalho de conclusão de pós-graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, faculdade de Medicina Veterinária.
- JESUS, J.P. **Hiperadrenocorticismismo em cães.** Distrito Federal, 2019. 17p. Trabalho de conclusão de curso de graduação. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.
- KARIC, E. et.al. Biochemical and haematological parameters in dogs with Cushing's syndrome. **Veterinarska Stanika journal** 52 (4), 413-419, 2021.
- PEIXOTO, R.B. et.al. Adenoma adrenocortical como causa de doença de Cushing em cão: Relato de caso. **Pubvet.** v.12, n.1, a6, p.1-6, Janeiro, 2018.
- BOKHORST, K.L., et.al. Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** 2019. p 72–78.
- MANDARO, M.C. et.al. Hiperadrenocorticismismo em felino: Relato de caso. **Pubvet.** v.15, n.01, a733, p.1-8, Janeiro, 2021.
- MOURA, F.T. **Hiperadrenocorticismismo canino: abordagem diagnóstica e terapêutica.** Lisboa, 2015. Dissertação para conclusão do mestrado integrado em Medicina Veterinária. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia.
- SOULSBY, S.N. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. **Vet Radiol Ultrasound,** Vol. 00, No. 0, 2014, pp 1–10.