



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

HIPERCORTISOLISMO EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Gama – DF
2022



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

BIANCA DA SILVA VIEIRA RODRIGUES

HIPERCORTISOLISMO EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Revisão de literatura apresentada como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa Dra Veridiane da Rosa Gomes.



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

BIANCA DA SILVA VIEIRA RODRIGUES

Hipercortisolismo em Cães

Revisão de literatura apresentada como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 25 de Outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dra. Veridiane da Rosa Gomes
Orientador

Prof. Dra. Ana Raquel de Araújo Ferreira
Examinador

Prof. Dra. Tatiana Guerrero Marçola
Examinador

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a virgem Maria pela saúde e determinação ao longo de toda a graduação e também aos meus santos de devoção, São Francisco de Assis, São Lázaro e São Roque, por caminharem junto a mim cada passo da minha jornada e vocação.

Gostaria de agradecer aos meu pais José e Vanessa, e a minha irmã Letícia, por todo apoio e confiança em mim depositada, graças a seus esforços e trabalho recebo a graça de concluir o meu tão sonhado diploma sob título de médica veterinária, expresso aqui todo o meu amor, gratidão e reconhecimento por eles.

Aos meus avós maternos Lucineide e José Tomé, e paternos Maria Josina e Francisco Edilberto, obrigada por todo amor, carinho e incentivo, em especial ao meu avô José Tomé, por ser parte de uma grande influência positiva para meus sonhos dentro da medicina veterinária, atuando como um dos meus maiores incentivos desde muito pequena.

Aos meus amados tios, Valéria e Anderson, pelo grande apoio durante não só todo o curso, mas também toda a minha vida pessoal, agradeço pela grande confiança e por serem tão presentes em minha vida.

Ao meu marido Pedro Augusto, pelo companheirismo, paciência e motivação, obrigada pela atenção dedicada a mim e por compreender os momentos de ausência dedicados ao estudo, amo você.

Aos meus filhos de quatro patas, Lecy, Faruck, Pipoca, Sol, Flor, Bidu, Rebeka Mel e Pingo que tem todo o meu coração e todo o meu amor, eles que me inspiram a buscar a arte de curar e ajudar não só a eles mas também cada animal necessitado em meu caminho, esse diploma em especial é para vocês.

Aos professores, que contribuíram para o meu conhecimento profissional através de seus ensinamentos e paciência, agradeço imensamente cada palavra de aprendizado e de amizade, quero agradecer em especial a minha orientadora Veridiane Rosa pelo grande auxílio neste trabalho.

Agradeço aos meus amigos, Tatiane, Leandro, Helena e Karolina por cada momento de motivação, estudos e grande ajuda, vocês tornaram o peso da graduação mais leve.

Em especial, quero agradecer também ao meu grande amigo Adailton, que torceu pelos meus sonhos e se alegrou junto ao meu avô desde o momento da minha aprovação no vestibular, que meu agradecimento chegue até você no alto dos céus.

HIPERCORTISOLISMO EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Bianca da Silva Vieira Rodrigues¹

Veridiane da Rosa Gomes²

RESUMO

O hipercortisolismo é uma endocrinopatia vista comumente na rotina clínica, seu acometimento é maior em cães de meia idade a idosos e rara em felinos domésticos. Tal doença ocorre pelo aumento de produção ou administração em excesso de glucocorticoides, podendo ser de etiologia hipófise-dependente ou adrenal-dependente. Os sinais clínicos consequentes do excesso de cortisol circulante englobam a poliúria, polidipsia, polifagia, abdômen pendular e alopecia bilateral simétrica. Para o diagnóstico deve-se levar em consideração os sinais clínicos, achados de exames hematológicos, bem como o hemograma, alterações bioquímicas e urinálise, além da realização de testes endócrinos responsáveis pela avaliação das glândulas adrenais e exames de imagem, como a ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética. Dentre as opções de tratamento, a terapia medicamentosa pelo trilostano é comumente utilizada, porém observa-se em alguns casos o uso de terapia cirúrgica de acordo com a etiologia individual de cada paciente. O prognóstico varia de acordo com a causa diagnosticada do hipercortisolismo e seguimento do plano terapêutico.

Palavras-chave: Hipercortisolismo; Glucocorticoides; Glândulas adrenais; Hipófise; Cortisol; Trilostano.

ABSTRACT

Hypercortisolism is an endocrinopathy commonly seen in clinical routine, its involvement is greater in middle-aged to elderly dogs and rare in domestic cats. Such a disease occurs due to increased production or administration in excess of glucocorticoids, and may be of pituitary-dependent or adrenal-dependent etiology. The clinical signs resulting from excess circulating cortisol include polyuria, polydipsia, polyphagia, pendulous abdomen and symmetrical bilateral alopecia. The diagnosis must take into consideration clinical signs, hematological examination findings as well as the complete blood count, biochemical alterations and urinalysis, in addition to endocrine tests responsible for evaluating the adrenal glands, and imaging tests such as abdominal ultrasonography, computed tomography and/or magnetic resonance imaging. Among the treatment options, drug therapy using trilostane is commonly used; however, in some cases surgical therapy is used, according to the individual etiology of each patient. The prognosis varies according to the diagnosed cause of the hypercortisolism and the follow-up of the therapeutic plan.

Keywords: Hypercortisolism; Glucocorticoids; Adrenal Glands; Hypophysis; Cortisol; Trilostane.

¹Graduando do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC. Email: svrbianca@gmail.com

²Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ALT	Alanina Aminotransferase
BID	Duas vezes ao dia, da locução latina “ <i>bis in die</i> ”
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
DHA	Adrenal-dependente
DHP	Hipófise-dependente
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama-glutamil Transferase
HAC	Hiperadrenocorticismo
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
SID	Uma vez ao dia, da locução latina “ <i>Semel in die</i> ”
TC	Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1 Fisiopatogenia da doença.....	8
2.2 Sinais clínicos.....	9
2.3 Diagnóstico.....	10
2.4 Tratamento.....	13
2.4.1 Tratamento médico.....	13
2.4.1.1. Trilostano.....	13
2.4.1.2. Mitotano.....	15
2.4.1.3. Cetoconazol.....	16
2.4.2 Tratamento cirúrgico.....	16
2.4.2.1. Adrenalectomia.....	16
2.4.2.2. Hipofisectomia.....	17
2.4.3 Outros tratamentos.....	18
2.4.2.2. Radioterapia e Radiocirurgia estereotática.....	18
2.5 Prognóstico.....	18
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

O hipercortisolismo é considerado uma endocrinopatia na qual se denomina Síndrome de Cushing. Tal síndrome pode acometer cães e gatos, porém, sua ocorrência é considerada rara em felinos domésticos. Dentre os cães, as raças mais predispostas ao hiperadrenocorticismo são o Dachshund, Poodle, Beagle, Terrier e Boston Terrier, sendo os principais afetados cães adultos e principalmente idosos (MOURA, 2015).

O hiperadrenocorticismo (HAC) ou hipercortisolismo é classificado como uma endocrinopatia que se caracteriza pela excessiva produção e/ou administração de cortisol no organismo do animal (LEE *et al.*, 2019). Tal endocrinopatia pode ser classificada de três diferentes formas: Hipófise dependente (DHP), adrenal-dependente (DHA) ou iatrogênica, segundo Nelson e Couto (2015) e Feldman (2014).

Dentre os sinais clínicos cita-se poliúria e consequentemente polidipsia, além de polifagia, alterações dermatológicas, bem como, dermatite bilateral simétrica e alopecia, ganho de peso, abdômen pendular, letargia e fraqueza muscular (MAZZOTTI; ROZA, 2016). O diagnóstico é realizado por meio de exames clínicos/físicos, considerando o histórico clínico do animal, alterações hematológicas e exames de imagem, como a ultrassonografia abdominal, a tomografia computadorizada (TC) e/ou a ressonância (BENEDITO *et al.*, 2017; MOURA, 2015). O teste de supressão com dose baixa de dexametasona é considerado teste ouro para confirmação e diagnóstico de hipercortisolismo (BENEDITO *et al.*, 2017), enquanto o teste de estimulação por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é considerado o eleito para confirmação de HAC iatrogênico (BENEDITO *et al.*, 2017).

O tratamento de eleição deve-se basear-se na etiologia da enfermidade, levando em consideração malignidade em relação a possíveis tumores, comorbidade, disponibilidade cirúrgica, contraindicações e possível intolerância do paciente referente aos fármacos (MARTINS, 2018). Desse modo, objetiva-se com o presente trabalho realizar uma revisão de literatura sobre hipercortisolismo em caninos, importante enfermidade na rotina clínica de pequenos animais, abordando a fisiopatogenia da doença, sintomatologia clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOPATOGENIA DA DOENÇA

O hipercortisolismo é classificado como uma endocrinopatia que se caracteriza pela excessiva secreção ou administração de cortisol no animal, sendo uma doença, comumente encontrada em cães na rotina clínica veterinária. Tal endocrinopatia pode ser classificada como três diferentes formas: Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) dependente ou também chamada de hipófise-dependente (DHP), ACTH independente ou adrenal-dependente (DHA) ou iatrogênica (ROSA *et al.*, 2011).

Os casos de hipófise-dependente representam 85% dos animais diagnosticados com tal endocrinopatia. Os pacientes acometidos tendem a apresentar tumores localizados na hipófise, comumente chamados de adenomas, que podem medir até 3mm e macroadenomas, com cerca de seis a 10mm (NUNES; COBUCCI, 2015). Animais diagnosticados com hipercortisolismo hipófise-dependente (DHP) podem apresentar à ultrassonografia abdominal glândulas adrenais aumentadas de tamanho de forma bilateral ou até mesmo ausência de alteração no que se diz em respeito ao tamanho e aspecto de ambas as glândulas adrenais (MOURA, 2015).

O adenoma das células corticotróficas é considerado o tumor de maior predisposição referente ao hiperadrenocorticismos DHP, (HERRTAGE e RAMSEY, 2015), sendo classificados em: microadenomas e macroadenomas (DE FORNEL *et al.*, 2007). Devido ao fato de possível compressão de estruturas adjacentes pelos macroadenomas, o HDP possui prognóstico reservado (NELSON e COUTO, 2015).

O hipercortisolismo adrenal-dependente (DHA), geralmente ocorre com maior frequência em cães com peso acima de 20kg, ou seja, porte grande, e é ocasionado por tumores adrenocorticais responsáveis pela secreção em excesso de cortisol de forma independente do eixo hipofisário de cães (PÖPPL, 2009; ROSA *et al.*, 2011).

Como citado, o DHA, possui como etiologia tumores adrenocorticais e hiperplasia macronodular independente de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da adrenal (GALAC *et al.*, 2008). A HAC sob tumor adrenocortical funcional representa apenas 15% dos casos diagnosticados em cães (CHO *et al.*, 2014).

Adenomas e/ou carcinomas sejam eles unilaterais ou bilaterais, são a principal causa de hipercortisolismo adrenal-dependente (HERRTAGE e RAMSEY, 2015), tais tumores ocasionam a secreção excessiva de cortisol, levando a um feedback negativo no hipotálamo, na glândula hipófise e liberação de ACTH por meio de supressão (GOULD *et al.*, 2001). Animais diagnosticados com DHA possuem prognóstico favorável desde que o mesmo não apresente

presença de carcinoma metastático, neste caso, o prognóstico se torna desfavorável (NELSON e COUTO, 2015).

O hipercortisolismo pode também obter-se como causa iatrogênica e atípica embora sejam causas menos comuns de se desenvolverem nos cães (GALAC *et al.*, 2008).

A forma iatrogênica da também chamada síndrome de cushing ocorre pelas altas e/ou prolongadas administrações de glicocorticoides por via injetável, oral, tópica e ou oftálmica (NELSON e COUTO, 2015). O uso a longo prazo de cortisol exógeno gera feedback negativo e suprime a quantidade de secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e ACTH pelo hipotálamo e glândula hipófise. Desta forma, não acontece o estímulo pelo córtex adrenal para liberação de cortisol, devido aos altos níveis do mesmo no organismo do animal sob administração exógena prolongada, levando a um quadro de atrofia bilateral adrenocortical (NELSON e COUTO, 2014).

2.2 SINAIS CLÍNICOS

Os altos níveis de cortisol de forma crônica no organismo do animal resultam em um conjunto de sintomatologia clássica e progressiva na vida do paciente (FELDMAN, 2004; BENEDITO *et al.*, 2017). A sintomatologia clínica inclui poliúria, de forma consequente polidipsia, polifagia, ganho de peso, abdômen abaulado e distendido, dificuldade respiratória, taquipneia, letargia, intolerância ao exercício, fraqueza muscular, exoftalmia, atrofia testicular em cães machos, problemas dermatológicos bem como a alopecia bilateral, pelagem seca e opaca, infecções cutâneas secundárias, como a piodermite, deposição de cálcio cutâneo, atrofia dérmica, dermatite seborreica e demodicose, animais podem vir a apresentar também, quadros recidivos de infecção do trato urinário, pielonefrite e urolitíase por estruvita, oxalato de cálcio ou fosfato, devido ao aumento na excreção do cálcio e altos níveis de cortisol circulante (ROSA *et al.*, 2011; LIMA; NASCIMENTO, 2009; PAULA *et al.*, 2018; MOREIRA *et al.*, 2009; NICHOLS, 1997), além disso, fatores como a imunossupressão causada pelo cortisol, urina com baixa densidade em consequência da poliúria e polidipsia e retenção urinária tornam a urina menos bactericida, predispondo infecção urinária no paciente (HERRTAGE, 2004). A alteração dermatológica mais evidente é a alopecia, atingindo de início o tronco do animal, flanco, zona perianal e por fim o abdômen de forma bilateral e simétrica. Tal alteração possui desenvolvimento lento (HNILICA, 2012; BEHREND *et al.*, 2013).

A hepatomegalia também é considerada típica no HAC, consequência essa, do acúmulo de substâncias como a gordura e carboidratos no fígado do animal pela ação dos

glicocorticoides no metabolismo de lipídeos e glicose (BENEDITO *et al.*, 2017). O abdômen abaulado e/ou obesidade é causado pelos altos níveis e redistribuição de tecido lipídico/adiposo abdominal, com isso, ocorre a redução da massa muscular ali presente, graças ao aumento do catabolismo das proteínas, e hepatomegalia (HERRTAGE, 2011).

Os altos níveis de cortisol acarretam em hipertensão arterial sistêmica como efeito adverso no organismo do animal (MARTIARENA *et al.*, 2007), ocasionando cegueira, hemorragia intraocular e deslocamento de retina (HERRTAGE e RAMSEY, 2015), além de causar também, uma possível hipertrofia ventricular esquerda concêntrica (ACIERNO *et al.*, 2018). A etiologia da hipertensão sistêmica ainda é considerada desconhecida, porém, pode ter correlação com os altos níveis de secreção da renina e conseqüentemente, a ativação do sistema renina-angiotensina, aumento vascular das catecolaminas e nos baixos níveis de prostaglandinas vasodilatadoras, tal condição é observada com grande frequência em animais diagnosticados com HAC (HERRTAGE & RAMSEY, 2012). Outra evidente complicação causada pelo hipercortisolismo é o hipotireoidismo secundário em decorrência da supressão na secreção do hormônio tireotrópico e redução do processo de iodinação de tiroxina em triiodotiroxina (BEHREND, 2015).

2.3 DIAGNÓSTICO

Segundo Pöpl (2009), o diagnóstico desta endocrinopatia é realizado através do exame físico do paciente. Além disso, é de grande importância a observação da atividade sérica das enzimas alanina-amonitrase (ALT), aumento moderado dos níveis de glicose, ureia e creatinina podem estar em níveis reduzidos, além da hiperlipidemia e densidade urinária reduzida. De acordo com Abdou *et al* (2013), a atividade sérica de fosfatase alcalina (FA) se apresenta de forma elevada devido à ação do cortisol na produção de isoenzima da FA (>254 UI/L), além da presença de colestase e hepatopatia vacuolar refletida na alanina aminotrase (ALT). A enzima gama-glutamil trase (GGT) também sofre aumento considerável, gerado pelos hepatócitos e seus sistemas microssomais.

É de suma importância o cuidado minucioso do clínico e tutor ao manejo do animal antes e durante a coleta sanguínea do paciente, uma vez que fatores como o medo, transporte inadequado ou por tempo prolongado, dor e clima podem vir a ocasionar um quadro de estresse agudo no animal, gerando a produção de catecolaminas e conseqüentemente refletindo nos resultados hematológicos, podendo ser observados a presença de policitemia, neutrofilia, linfocitose, monocitose e eosinofilia de forma passageira, ou seja, alterações por estresse devido

à ação da adrenalina e aumento de cortisol em resposta a uma coleta estressante, comprometendo assim, a leitura e interpretação fidedigna dos exames laboratoriais do paciente (GONZÁLEZ *et al.*, 2003; FELDMAN, 2000; HOSKINS, 1993).

Dentre os achados hematológicos de uma coleta realizada corretamente em pacientes portadores do hipercortisolismo, observa-se também “leucograma de estresse” crônico, caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia, pela grande liberação das células da medula óssea diretamente para a circulação sanguínea e diminuição da migração dessas células para tecidos específicos. A linfopenia se relaciona com a realocação dos linfócitos para os órgãos linfoides no organismo do animal, e a eosinopenia se deve ao sequestro de eosinófilos pela medula. Alguns animais podem vir a apresentar quadro de trombocitose (MARTINS, 2018; PAULA *et al.*, 2018; NUNES; COBUCCI, 2015). O hipercortisolismo costuma gerar também o aumento de colesterol (>8mmol/L) e triglicérides devido ao estímulo de lipólise gerado pelos glicocorticoides (PAULA *et al.*, 2018).

Paula *et al.*, (2018), afirma que testes de hormônios e ultrassonografia abdominal também se mostram necessários para obtenção de tal diagnóstico, uma vez que a realização do exame de imagem citado acima, possibilita a visualização das glândulas adrenais, que por sua vez podem se apresentar em adrenomegalia unilateral ou bilateral no animal endocrinopata.

Deve-se também cogitar a realização do exame de urinálise, já que os animais, tendem a apresentar urina diluída com nível de densidade abaixo de 1.013 (MOREIRA *et al.*, 2009) e infecção do trato urinário seguida de proteinúria (BENEDITO *et al.*, 2017). Tal proteinúria pode correlacionar-se de forma secundária à hipertensão arterial (SMETS *et al.*, 2012. Citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÀN, 2017).

O teste de supressão com dose baixa de dexametasona é considerado o teste ouro para o diagnóstico do hipercortisolismo (BENEDITO *et al.*, 2017). Segundo Moreira *et al.*, (2009) para a realização deste exame o animal deve estar isento do uso de corticoides por pelo menos 60 dias antes da realização do mesmo. Behrend *et al.*, 2013 afirma que deve ser realizada a coleta para dosagem do cortisol sérico basal, aplicada a dose baixa de dexametasona (0,015 mg/kg) preferencialmente por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) e após 4 horas da administração da dexametasona deve-se colher novamente o sangue do animal e repetir a coleta após 8 horas da administração da mesma. Cães saudáveis tendem a apresentar concentração de cortisol sérico inferior a 1µg/dL, enquanto que cães portadores de tal endocrinopatia possuem valores acima de 1.4 µg/dL 8 horas após a aplicação de dexametasona (NELSON & MAGGIORE, 2020).

Já o teste de estimulação por ACTH é utilizado como teste de eleição para diagnóstico de hipercortisolismo iatrogênico, onde é realizada a mensuração do cortisol basal antes e 1 hora após a administração de uma dose supra-fisiológica pela via IV ou IM do ACTH no animal. Tal exame promove grande estímulo para liberação de cortisol pelas glândulas adrenais. Deve-se levar em consideração que cães com hiperadrenocorticismos DHP apresentarão níveis de cortisol mais altos que cães saudáveis (BENEDITO *et al.*, 2017).

Estudos comprovam que a eficácia do teste de supressão com baixa dose de dexametasona possui maior especificidade e precisão, com isso, 95% dos casos obtiveram diagnóstico através deste, contudo, em caso de doenças coexistentes sem relação com as glândulas adrenais, os resultados podem apresentar variações, promovendo um possível falso-positivo. Por outro lado, o teste de estimulação por ACTH é considerado “gold standard” para obtenção do diagnóstico de hipercortisolismo iatrogênico e também para monitorar possíveis tratamentos envolvendo medicações como o trilostano e o mitotano (NELSON & MAGGIORE, 2020).

Para realizar a diferenciação de tumores hipofisários e tumores adrenocorticais é necessário a realização de alguns exames de imagem, bem como a tomografia computadorizada, ressonância e ultrassonografia abdominal, para melhor diagnóstico e escolha do tratamento terapêutico adequado (PÖPPL, 2009).

Animais portadores do hipercortisolismo atípico tendem a apresentar em seus exames resultados normais nos níveis de concentração do cortisol e aumento dos níveis dos hormônios esteroides produzidos pelas glândulas adrenais, além de apresentar também como sintomatologia clínica alopecia bilateral simétrica, pele escurecida (hiperpigmentação) e outras anormalidades cutâneas (OLIVEIRA, 2011).

Nos exames radiográficos percebe-se geralmente, aumento do contraste abdominal provocado pela gordura ali presente, aumento da morfologia hepática e também da vesícula urinária em consequência da poliúria, além de possibilitar a investigação de presença ou não de metástases de carcinomas adrenocorticais e adrenomegalia uni ou bilateral. Tal exame possibilita a avaliação de tamanho, forma e estrutura morfológica das glândulas adrenais e demais órgãos, sendo que quando a largura das glândulas adrenais apresentam resultado maior que 7,5mm de forma bilateral, caracteriza-se como sugestivo de hiperadrenocorticismos. Já a TC geralmente detecta tumores de maior diâmetro, enquanto que a ressonância é capaz de detectar tumores de menor dimensão (BENEDITO *et al.*, 2017; MOURA, 2015).

Segundo Poppl (2009), é de suma importância a avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal do paciente em uso de corticoide com resultados dos níveis de ACTH com

valores <60ng/mL ou 6µg/dl, pois tal informação confirma diagnóstico para hipercortisolismo iatrogênico.

2.4 TRATAMENTO

Para melhor escolha do tratamento do hipercortisolismo deve-se considerar a etiologia da HAC e sua gravidade, além de possíveis complicações e/ou doenças concomitantes, disponibilidade financeira e concordância por parte dos tutores, tratamentos disponíveis e eficácia do mesmo (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017). Geralmente o tratamento de eleição dentro da medicina veterinária para grande parte dos casos é a terapia medicamentosa, onde o principal objetivo é a diminuição da síntese de glicocorticoides pelas glândulas adrenais (BRUYETTE, 2020). Porém, os tratamentos cirúrgico e medicamentoso devem ser discutidos e cogitados, a depender da etiologia associada ao HAC, a fim de melhor compreensão dos tutores sobre vantagens e desvantagens associadas a cada técnica (BEHREND, 2015).

2.4.1 TRATAMENTO MÉDICO

2.4.1.1. TRILOSTANO

O medicamento trilostano tem se mostrado eficaz, trazendo bons resultados dentro do tratamento dos pacientes em geral, promovendo ausência da sintomatologia provocada pela HAC graças à sua ação inibidora de conversão da enzima pregnenolona em progesterona e bloqueio da síntese de cortisol na própria glândula adrenal (MOURA, 2015). Tal medicamento é utilizado em cães para tratamento do hipercortisolismo hipófise-dependente desde 1998 (NELSON & MAGGIORE, 2020).

Dentre as vantagens da utilização do trilostano para controle de tal endocrinologia, está a eficácia do mesmo tanto para o tratamento de hipercortisolismo hipófise-dependente quanto para o hipercortisolismo adrenal-dependente e sua capacidade de controle prolongado dos sinais clínicos relacionados à HAC (BEHREND, 2015; NELSON & MAGGIORE, 2020). Por outro lado, a grande taxa de efeitos adversos se mostra desvantajosa, embora a mesma seja menor em comparação com a taxa do medicamento mitotano (BEHREND, 2015).

De forma geral, o tratamento medicamentoso envolvendo o trilostano como terapia de eleição tem por objetivo a melhora dos sinais clínicos aparentes e a supressão da resposta adrenocortical referente à ACTH com intuito de diminuição dos altos níveis de cortisol circulante no organismo do paciente (NELSON & MAGGIORE, 2020).

O protocolo de eleição é o mesmo tanto para a HAC hipófise-dependente quanto para a HAC adrenal-dependente, uma vez que, deve-se observar antes do início da terapia medicamentosa o estado mental do animal, ingestão diária de água e apetite, além da disposição de atividade física, para melhor avaliação de sucesso na melhora do quadro sintomatológico do cão acometido e/ou reações adversas (BEHREND, 2015).

A dose inicial do trilostano mais indicada é 1mg/kg duas vezes ao dia (BID), o mesmo deve ser administrado junto com alimentos, com intuito de aumentar a absorção gastrointestinal. Alguns autores citam também a possibilidade de administração da dose de 2mg/kg uma vez ao dia (SID), porém a dose 1mg/kg BID é considerada a dose de eleição para melhor controle da ocorrência de efeitos adversos no animal (BEHREND, 2015; NELSON & MAGGIORE, 2020). Em grande maioria, mostra-se necessário o ajuste de dose nos cães, tal ajuste deve ser baseado nos sinais clínicos apresentados pelos mesmos, hemograma e teste de estimulação por ACTH ou pelo teste “pre-pill cortisol” (BEHREND, 2015). A primeira monitoração envolvendo a estimulação por ACTH deve ser realizada entre 10 a 14 dias após o início do tratamento (BEHREND, 2015). Já a monitoração pelo pre-pill consiste na mensuração da concentração de cortisol sérico antes da administração da dose da manhã do medicamento trilostano, tal monitoração por meio da dosagem de cortisol deve ser realizada um mês após a data de início da terapia pelo uso do trilostano (RAMSEY & MACFARLANE, 2017; CITADO POR PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017). Após a estabilização da dose do medicamento trilostano e sintomatologia clínica abordada pelo o animal o monitoramento envolvendo as duas técnicas citadas acima deve ser realizado a cada 3 meses para controle da eficácia do tratamento da terapia de eleição pelo médico veterinário (BEHREND, 2015; RAMSEY & MACFARLANE, 2017, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

Durante o período de uso do medicamento, os animais podem apresentar no hemograma completo alterações hematológicas que tendem a ser positivas para melhora e estabilização do paciente. Os níveis da fosfatase alcalina (FA) e colesterol, tendem a apresentar diminuição 10 dias após o início do tratamento, não descartando ainda a possibilidade de se apresentarem acima dos valores de referência. Bioquímicas como a creatinina, ureia e potássio podem estar relativamente aumentados, porém, dentro dos valores de referência de ambos, enquanto o sódio se apresenta ligeiramente diminuído (RUCKSTHUL *et al.*, 2002; AERTEAGA *et al.*, 2010).

Letargia, vômito e alterações eletrolíticas são exemplos de efeitos adversos provocados por tal fármaco, em caso de sintomatologia clínica compatível com estes, deve-se interromper o tratamento por 3 a 5 dias consecutivos e retoma-lo após a ausência de tais sinais clínicos citados acima, utilizando uma dose mais baixa na primeira semana de retomada do tratamento

medicamentoso (BEHREND, 2015; RAMSEY & MACFARLANE, 2017, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

2.4.1.2. MITOTANO

O mitotato também pode ser utilizado para terapêutica de hipercortisolismo, tal fármaco promove o bloqueio da síntese de hormônios adrenocorticais, diminuindo a secreção do hormônio esteroide suprarrenal e diminuindo os níveis de cortisol circulante (TELES *et al.*, 2014). O mesmo é classificado como um agente adrenocorticolítico com potencial efeito citotóxico sob o córtex adrenal, agente este que promove a ação citada acima, através da necrose da zona fasciculada e zona seletiva presentes no córtex das glândulas adrenais (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

Atualmente existem dois protocolos terapêuticos disponíveis referente ao uso do mitotano na medicina veterinária, um deles consiste em alcançar o devido controle do hiperadrenocorticismismo sem causar sintomatologia clínica ligada ao hipoadrenocorticismismo, enquanto o outro, tem como base principal a adrenalectomia médica, na qual promovemos a destruição completa do córtex adrenal, induzindo conseqüentemente um quadro endócrino de hipoadrenocorticismismo iatrogênico no animal. Nos dois protocolos citados acima, o mitotano é prescrito para uso oral, envolvendo de início uma fase de indução e posteriormente uma fase de manutenção com intuito preventivo de sintomatologia clínica ao longo da vida do paciente (NELSON & MAGGIORE, 2020).

O teste de estimulação com ACTH é utilizado para monitorar o tratamento envolvendo pelo mitotano, sendo que o primeiro monitoramento deve ocorrer uma semana após o início do uso de tal medicação (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017; NELSON & MAGGIORE, 2020). A administração de forma suplementativa de prednisona ou prednisolona promove a redução dos efeitos adversos provocados pelo mitotano resultantes da brusca queda das concentrações do cortisol no organismo do animal (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017). Quando a concentração sérica de cortisol pós-ACTH apresentar-se menor que 5 µg/dL, deve-se iniciar a fase de manutenção do mitotano (NELSON & MAGGIORE, 2020). Após o início da fase de manutenção, o teste endócrino por estimulação de ACTH deverá ser repetido com intervalo de tempo de 3 a 4 semanas, posteriormente, realiza-lo a cada 3 meses e por fim a cada 6 meses, para melhor controle do tratamento medicamentoso de eleição (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017; NELSON & MAGGIORE, 2020).

Os efeitos adversos de tal terapia medicamentosa envolvem quadros de letargia, fraqueza, vômito, diarreia, anorexia e ataxia, sendo necessária a interrupção de tal protocolo terapêutico em casos onde haja presença dos devidos sintomas clínicos no paciente (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

2.4.1.3. CETOCONAZOL

O antifúngico cetoconazol é classificado como um imidazol e tem ação inibidora sob glucocorticoides e seus andrógenos se utilizado em concentrações relativamente elevadas (FELDMAN et al., 1990; LIEN & HUANG, 2008, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017). Cerca de 20 a 25% dos cães não apresentam resposta ao uso do cetoconazol pela má absorção intestinal, além disso, tal fármaco possui menor eficácia do tratamento se comparado ao uso dos medicamentos mitotano e trilostano para o hipercortisolismo (BEHREND, 2015; NELSON & MAGGIORE, 2020).

2.4.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

2.4.2.1. ADRENALECTOMIA

Quando a causa da síndrome de cushing se relaciona à tumores adrenais com ausência de metástase, baixos riscos anestésicos e baixos riscos de tromboembolismo, a terapêutica de eleição é a adrenalectomia, principalmente em casos unilaterais, pois caso seja em ambas as glândulas adrenais, o paciente necessitará de reposição hormonal durante sua vida. Caso o tumor apresente medidas de 6cm ou mais, a retirada do mesmo se torna dificultosa e arriscada (MOURA, 2015; PAULA *et al.*, 2018).

Tal procedimento pode ser realizado pela laparotomia ou laparoscopia, ambos os procedimentos devem ser realizados em hospitais veterinários bem equipados, com cuidados intensivos e monitoração 24h para melhor controle do quadro clínico do paciente (REUSCH, 2005, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017; BEHREND, 2015).

A laparoscopia é a escolha de eleição em cães que não apresentam massas invasivas nas glândulas adrenais (NELSON & MAGGIORE, 2020). Já em pacientes onde o quadro é compatível com presença de metástase, tumores grandes e invasivos e sintomatologia clínica debilitada, o tratamento medicamentoso sob o uso do trilostano se mostra como alternativa de eleição dentro da literatura (BEHREND, 2015; NELSON & MAGGIORE, 2020).

Como complicação pós-cirúrgica mais preocupante, cita-se o tromboembolismo evidente nas primeiras 24h após o procedimento cirúrgico, complicação essa, que promove alto índice de mortalidade dentre os cães (BEHREND, 2015). Outras complicações como a pancreatite, pneumonia, lesão renal aguda, sepse e cicatrização demorada de feridas também podem ocorrer, porém, são menos comuns na rotina clínica (REUSCH, 2005, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

É de grande importância que os cães submetidos ao tratamento pela adrenalectomia, façam uso do tratamento com trilostano 3 a 4 semanas antes do procedimento cirúrgico, com intuito de reverter distúrbios metabólicos provocados por tal endocrinopatia e redução de complicações cirúrgicas (NELSON & MAGGIORE). A secreção independente do cortisol provocada pelo tumor, resulta na glândula adrenal atrofiada e por isso deve-se administrar como suplemento glucocorticoides no intra-cirúrgico e pós-cirúrgico do paciente (FELDMAN & NELSON, 2015, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017). Recomenda-se realizar 6-8 horas após realização do procedimento cirúrgico o teste de estimulação com ACTH para melhor monitoramento e avaliação do sucesso na cirurgia do animal (BEHREND, 2015). A concentração dos eletrólitos também deve ser avaliada, bem como a presença de altos níveis de cálcio e/ou hiponatremia, pois se assim estiver, deve-se adicionar ao tratamento mineralocorticoides (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017; NELSON & MAGGIORE, 2020).

2.4.2.2. HIPOFISECTOMIA

A hipofisectomia completa é o método cirúrgico mais utilizado de forma recente como tratamento para o hipercortisolismo hipófise-dependente (HANSON *et al.*, 2005, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017; HERRTAGE & RAMSEY, 2012). Contudo, são escassos os hospitais veterinários que disponibilizam tal procedimento como tratamento para o hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (NELSON & MAGGIORE, 2020).

Dentre as complicações que podem ser geradas de forma consequente pela hipofisectomia, pode-se citar o desenvolvimento da diabetes insipidus de forma transitória ou permanente, hipotireoidismo, cessação ou redução na produção de lágrima, hipernatremia pós-cirúrgica e até mesmo a recidiva do hipercortisolismo hipófise-dependente alguns meses após o tratamento cirúrgico. Animais idosos, quadros abrangentes da glândula hipófise com grande dimensão e/ou níveis elevados das concentrações do hormônio adrenocorticotrópico endógeno antes da realização da cirurgia, são fatores predisponentes a uma maior taxa de mortalidade para o animal (HANSON *et al.*, 2007, citado por PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

2.4.3. OUTROS TRATAMENTOS

2.4.3.1. RADIOTERAPIA E RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁTICA

O principal intuito da radioterapia é provocar a diminuição dos macrotumores, resolução e/ou melhoria da sintomatologia clínica apresentada pelo paciente endocrinopata, visando qualidade de vida e aumento da sobrevida de animais diagnosticados com HAC, porém, tal opção ainda se mostra escassa no Brasil (NELSON & MAGGIORE, 2020).

A literatura comprova a eficácia da radiação sob os tumores hipofisários, reduzindo de forma considerável seus tamanhos na grande maioria dos cães submetidos a tal terapia (NELSON & MAGGIORE, 2020). Porém, a radioterapia não age sozinha com eficácia para o controle dos sinais clínicos gerados pelo hipercortisolismo, sendo necessária a associação da terapia medicamentosa com uso do trilostano (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017; NELSON & MAGGIORE, 2020).

A alopecia presente nos locais do corpo submetidos à radioterapia, leucotriquia, letargia, desorientação, desmielinização e necrose do sistema nervoso central são exemplos de efeitos adversos de tal terapia, além da perda de audição e lesão nos nervos vestibular e trigêmeo (BEHREND, 2015).

O alto custo financeiro e limitação envolvendo tal tratamento nos hospitais veterinários são considerados desvantagens para a realização desta terapia (PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

Como opção de tratamento contemporâneo para tumores hipofisários, cita-se a radiocirurgia estereotática, na qual consiste em uma única dose relativamente alta de radiação em um alvo bem delimitado de forma a poupar os tecidos circundantes. Para a realização da mesma, se faz necessária a utilização de uma única indução anestésica e como vantagem oferece a redução de efeitos adversos e tempo mediano de sobrevida compatível ao da radioterapia tradicional (BEHREND, 2015; PÉREZ-ALENZA & MELIÁN, 2017).

2.5 PROGNÓSTICO

O prognóstico da HAC, geralmente é classificado como reservado, mas varia de acordo com o tipo de etiologia, tratamento de eleição pelo médico veterinário, idade do animal, complicações, estado geral de saúde e monitoração do paciente, além do comprometimento do tutor com a realização da terapia. Em casos onde a etiologia se relaciona com a presença de

adenocarcinoma e/ou presença de metástase pulmonar o prognóstico se torna desfavorável (MOURA, 2015).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao realizar este trabalho é possível afirmar que o hipercortisolismo é uma doença endócrina vista com grande frequência na rotina clínica veterinária. Os sinais clínicos apresentados pelos animais são inespecíficos e típicos de várias outras doenças, porém, poliúria, polidipsia, polifagia, abdômen abaulado e alopecia simétrica bilateral observados em conjunto em um único animal, enaltece a suspeita de hipercortisolismo em tal paciente.

São recomendados a realização de testes endócrinos para melhor avaliação do eixo-hipotalâmico-hipofisário-adrenal para a confirmação do diagnóstico de HAC quando a sintomatologia clínica, achados do exame físico geral e alterações dos exames de imagem sugerirem a doença. Confirmado o diagnóstico e início do tratamento terapêutico, deve-se repetir tais testes para melhor controle e monitoramento do tratamento para controle do hipercortisolismo. O tratamento de eleição deve ser de acordo com a etiologia do hipercortisolismo, visando a melhoria dos sinais clínicos apresentados pelo animal, o controle e redução dos níveis de cortisol circulante em seu organismo.

REFERÊNCIAS

ABDOU, O.A.; KELANY, W.M.; TORAD, F.A.; YEHA, S.G. **Ultrasonographic, morphologic and biochemical alterations in experimentally induced steroid hepatopathy in dogs.** Global Veterinaria. v.11, p.123-130, 2013. Disponível em: [https://www.idosi.org/gv/gv11\(2\)13/1.pdf](https://www.idosi.org/gv/gv11(2)13/1.pdf) Acesso em 24 de Agosto de 2022.

ACIERNO, M.J., et al. **ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v.32, n.6, p.1803-1822, 2018. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1111/jvim.15331> Acesso em 24 de Agosto de 2022.

ARTEAGA, A., DHAND, N., MCCANN, T., KNOTTENBELT, C., TEBB, A., EVANS, H., ET AL. (2010). **Monitoring the response of canine hyperadrenocorticism to trilostane treatment by assessment of acute phase protein concentrations.** Journal of Small Animal Practice , 51 (4), 204-209 Acesso em 21 de Novembro de 2022.

BEHREND, E. (2015). **Canine Hyperadrenocorticism.** In E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott- Moncrieff & E. Behrend (Eds.), Canine & Feline Endocrinology (pp. 377-451). St. Louis, Missouri: Elsevier. Acesso em 19 de Setembro de 2022.

BEHREND, E. N.; KOOISTRA, H. S.; NELSON, R.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. **Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal)**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, p. 1292-1304, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvim.12192> Acesso em 20 de Agosto de 2022.

BENEDITO, Geovanna Santana; ROSSI, Eduardo Morro; CAMARGO, Mauro Henrique Bueno. **Hiperadrenocorticismo em cães-revisão de literatura**. Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública, v. 4, n. 1, p. 127-138, 2017. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevCiVet/article/view/37156/pdf> Acesso em 18 de Agosto de 2022.

DE FORNEL, P; DELISLE, F; DEVAUCHELLE, P.; ROSENBERG, D. **Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macro tumors in dogs: a retrospective study of 12 cases**. The Canadian Veterinary Journal, v.48, n.5, p.481-486, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1852601/pdf/cvj48pg481.pdf> Acesso em 15 de Agosto de 2022.

FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5. ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. 1344p Acesso em 21 de Novembro de 2022.

GALAC, S.; KARS, V.J.; VOORHOUT, G., et al. **ACTH-independent hyperadrenocorticism due to fooddependent hypercortisolemia in dog: a case report**. The Veterinary Journal, v.177, n.1, p.141-143, 2008. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.04.008> Acesso em 15 de Agosto de 2022

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução a Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, 2003. Acesso em 21 Novembro de 2022.

HERRTAGE, M. E. (2004). **Canine Hyperadrenocorticism**. In C. T. Mooney, & M. E. Peterson, BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology (3ª ed., pp. 150-171). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association Acesso em 21 de Novembro de 2022.

HERRTAGE, M.E; RAMSEY, I.K. **Hiperadrenocorticismo em Cães**. In: MOONEY. C.T.; PETERSON, M.E. Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos. 4.ed. São Paulo: Roca, 2015, p.254-289. Acesso em 15 de Agosto de 2022.

HERRTAGE, M. & RAMSEY, I. (2012). **Canine hyperadrenocorticism**. In C. MOONEY & M. PETERSON (Eds.), BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology (pp. 167-189). Gloucester, United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association. Acesso em 18 de Setembro de 2022.

HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: Atlas colorido e guia terapêutico**. 3a ed., Elsevier, 2012. Disponível em: <https://consultadogvet.files.wordpress.com/2017/02/dermatologia-de-pequenos-animais-atlas-colorido-e-guia-terapc3aautico-linda-medleau-keith-a-hnilica.pdf> Acesso em 20 de Agosto de 2022.

HOSKINS, J. **Pediatria Veterinária – Cães e Gatos até 6 meses de idade**. 1.ed. São Paulo: Varela. 1993. 227p Acesso em 21 de Novembro de 2022.

LEITÃO, Luís Bizarro Neves. **Diagnóstico de hiperadrenocorticismismo canino e tratamento com trilostano – estudo retrospectivo de 20 casos clínicos**. 2011. Disponível em <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/3546/1/Diagnostico%20de%20hiperadrenocorticismismo%20canino%20e%20tratamento%20com%20trilostano.pdf> Acesso em 24 de Agosto de 2022.

LIMA, M. C.; NASCIMENTO, T. V. C. **Síndrome de Cushing iatrogênica em um cão – relato de caso**. PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia. 2009. Disponível em <http://www.pubvet.com.br/material/Lima502.pdf> Acesso em 24 de Agosto de 2022.

MARTIARENA, B.; MADALENA, L.; MIRA, G., et al. **Evaluación de la proteinuria en perros con Enfermedad de Cushing, previo y posterior al tratamiento con Ácido Retinoico y Ketoconazol**. Anales de veterinaria de Murcia, v.23, p.45-54, 2007. Disponível em <https://revistas.um.es/analesvet/article/view/40511/38961> Acesso em 24 de Agosto de 2022.

MARTINS, Francisco Sávio de Moura. **Estudos de casos em série e proposta de um índice diagnóstico para hiperadrenocorticismismo canino**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018. Disponível em https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2018/07/dissertacao_Savio.pdf Acesso em 24 de Agosto de 2022.

MOREIRA, R. H; RIBEIRO, T. B.; TRENTIN, T. C.; SACCO, S. R. **Hiperadrenocorticismismo iatrogênico em cão: relato de caso**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, 2009. Disponível em http://www.faeff.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/F4QHfZpbPcJezp0_2013-6-25-10-11-25.pdf Acesso em 24 de Agosto de 2022.

NELSON, R. & MAGGIORE, A. (2020). **Disorders of the Adrenal Gland**. In R. Nelson & C. Couto (Eds.), Small Animal Internal Medicine (pp. 857- 897). St. Louis, Missouri: Elsevier. Acesso em 18 de Setembro de 2022.

NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.824-828, 2015. Acesso em 15 de Agosto de 2022.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Disorders of Adrenal Gland**. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Small Animal Internal Medicine. 5a ed. St. Louis:Elsevier, p. 824-843, 2014

NICHOLS, R. **Complications and Concurrent Disease Associated With Canine Hyperadrenocorticism**. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 27(2), 309–320, 1997 Acesso em 21 de Novembro de 2022.

NUNES, M. F.; COBUCCI, G. C. **Hiperadrenocorticismismo hipófise dependente em cão- relato de caso**. Anais VII SIMPAC, p.114-119, 2015. Disponível em <https://academico.univiosa.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/download/516/666> Acesso em 24 de Agosto de 2022.

OLIVEIRA, F.C. **Hiperadrenocorticismo atípico em cães**. Botucatu, 2011. Disponível em https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120271/oliveira_fc_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1 Acesso em 24 de Agosto de 2022

PAULA, L. V.; ROMANI, A. F.; SANTOS, G. P.; AMARAL, A. V. C.; ATAÍDE, W. F. **Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura**. Enciclopédia Biosfera, p.595-618, 2018. Disponível em <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2018B/AGRAR/hiperadrenocorticismo.pdf> Acesso em 24 de Agosto de 2022.

PÉREZ-ALENZA, D. & MÉLIAN. C. (2017). **Hyperadrenocorticism in Dogs**. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), Textbook of Veterinary Internal Medicine (pp. 4345-4389). St. Louis, Missouri: Elsevier. Acesso em 18 de Setembro de 2022.

PÖPPL, Á. **Adrenalectomia laparoscópica no tratamento cirúrgico do hiperadrenocorticismo em cães: um desafio para a medicina veterinária**. Revista Científica da Medicina Veterinária. P.37-43, 2009. Disponível em https://www.researchgate.net/profile/Alan_Poepl/publication/292681808_Adrenalectomia_laparoscopica_no_tratamento_cirurgico_do_hiperadrenocorticismo_em_caes_um_desafio_para_a_medicina_veterinaria_-_Hiperadrenocorticism_surgical_treatment_by_laparoscopic_adrenalectomy_in_/links/56b0b03e08ae8e3721517f06/Adrenalectomia-laparoscopica-no-tratamento-cirurgico-do-hiperadrenocorticismo-em-caes-um-desafio-para-a-medicina-veterinaria-Hiperadrenocorticism-surgical-treatment-by-laparoscopic-adrenalectomy-in.pdf Acesso em 24 de Agosto de 2022.

ROSA, V. M.; CARNIATO, C. H. O.; CAVALARO, G. C. **Hiperadrenocorticismo em cães**. Centro Universitário de Maringá, 2011. Disponível em http://cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/veruska_martins_da_rosa1.pdf Acesso em 24 de Agosto de 2022.

RUCKSTUHL, N. S., NETT, C. S., & REUSCH, C. E. (2002). **Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane**. American Journal of Veterinary Research , 63 (4), 506-512 Acesso em 21 de Novembro de 2022.

TELES, J. A. A.; JÚNIOR, F. F. S.; SILVA, C. N. L.; SANTOS, R. S.; BRANDÃO, M. S.; ALVES, A. B. O. In: ANAIS – IV Simpósio de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesmac. **Hiperadrenocorticismo em cães – revisão de literatura**. P.34-38, 2014. Disponível em <https://cesmac.edu.br/admin/wp-content/uploads/2014/12/ANAIS-2014-para-publica%C3%A7%C3%A3o.pdf#page=34> Acesso em 24 de Agosto de 2022.