



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

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

Obesidade Canina e Hiperadrenocorticism:
possíveis causas e correlações

Gama-DF
2023

ANDREZA CARINE GONÇALVES PEDRO

**Obesidade canina e Hiperadrenocorticismo:
possíveis causas e correlações**

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

Orientadora: Profa. Dra. Margareti Medeiros

Gama-DF

2023

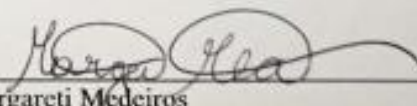
ANDREZA CARINE GONÇALVES PEDRO

Obesidade canina e Hiperadrenocorticismo: possíveis causas e sua correlação

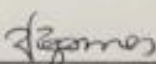
Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 24 de outubro de 2023.


Banca Examinadora



Prof. Margareti Medeiros
Orientadora



Prof. Dra. Veridiane da Rosa Gomes
Examinador



Prof. Dra. Tatiana Guerrero Marçola
Examinador

Obesidade canina e Hiperadrenocorticismo: possíveis causas e correlações

Andreza Carine Gonçalves Pedro¹

Resumo:

A obesidade é um problema cada vez mais comum na clínica de pequenos animais. É uma doença multifatorial e que pode levar a várias complicações na saúde dos animais. O manejo é um dos fatores mais importante pela doença, mas não o único. Existem mecanismos fisiológicos, como idade e sexo, que alteram o funcionamento do metabolismo basal. Alterações genéticas também têm influência na maneira que o organismo maneja suas reservas de energia. Por fim, distúrbios endócrinos têm grande significância na regulação metabólica do corpo. O hiperadrenocorticismo é uma doença endócrina que pode levar à obesidade e ao surgimento de outras doenças concomitantes. O hiperadrenocorticismo se relaciona com fatores como idade, raça e sexo, e é uma doença de grande complexidade em seu desenvolvimento, diagnóstico e tratamento. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre as causas de obesidade em cães e a relação com o hiperadrenocorticismo e as consequências destes para a saúde dos cães.

Palavras-chave: sobrepeso; cortisol; colesterol; doença metabólica.

Abstract:

Obesity is an increasingly common problem in small animal clinics. It is a multifactorial disease that can lead to several complications in the health of animals. Management is an important factor responsible for the disease, but not the only one. There are physiological mechanisms, such as age and sex, that alter the functioning of basal metabolism. Genetic changes also have an influence on the way the organism manages its energy reserves. Finally, endocrine disorders have great significance in the body's metabolic regulation. Hyperadrenocorticism is an endocrine disease that can lead to obesity and the emergence of other concomitant diseases. Hyperadrenocorticism is related to factors such as age, race and sex, and is a disease of great complexity in its development, diagnosis and treatment. The present work was designed to clarify the causes and relationship between obesity and hyperadrenocorticism and their consequences for the health of dogs.

Keywords: overweight; cortisol; cholesterol; metabolic disease.

¹ Graduanda do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: andreza.carine95@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

O vínculo entre humanos e animais existe há milhares de anos e vem se estreitando mais com o passar do tempo. É cada vez mais incomum encontrar lares que não possuam um animal de estimação. A partir deste cenário, foi se instituindo uma relação de interdependência no qual, enquanto o homem oferece alimento e abrigo, os animais ajudam a manter a saúde física e mental de seus donos (TATIBANA *et al.*, 2009). Ter um animal de estimação já foi associado com diminuição da ansiedade e estresse, diminuição do risco de doenças cardiovasculares e melhor controle da pressão arterial (PORSANI *et al.*, 2020). Os animais de estimação passaram a ser vistos como membros da família e tratados como tal. E, este afeto muitas vezes é demonstrado através do alimento. Este hábito, entretanto, pode ser prejudicial para a saúde dos animais (SANTOS, 2020).

Cães de companhia têm maior propensão ao sobrepeso, principalmente quando o tutor tem hábitos alimentares inadequados, enquanto que cães de serviço ou de exposição tendem a apresentar escore corporal próximo ao que é considerado ideal para raça (DEBASTIANI, 2018). Um cão é considerado obeso quando se encontra 15% acima do peso definido como ideal. Este sobrepeso poderá desencadear outros problemas de saúde para o animal, por isso é considerado uma adversidade (CAMPS *et al.*, 1992).

A obesidade é um problema cada vez mais comum em cães, sendo caracterizada pelo aumento excessivo do tecido adiposo. Vários fatores podem desencadear essa condição, entre eles: excesso de alimentação, alimento inadequado, uso de medicamentos, pouca ou nenhuma atividade física, a relação do animal com o proprietário, características genéticas, problemas metabólicos ou endocrinopatias, etc. Por se tratar de um tema cotidiano dentro da clínica de pequenos animais, e tendo causas multifatoriais, a obesidade canina é uma questão que precisa ser melhor elucidada para que esta patologia seja tratada ou evitada, à medida do possível. Para tanto, é necessário que se saiba quais as características em comum dos animais mais afetados para que os fatores que induzem seu desenvolvimento sejam delimitados. Neste viés, faz-se necessário elucidar o aspecto nutricional e ambiental envolvidos na obesidade canina, assim como entender as complicações que podem ser desencadeadas por essa doença (PIZON, 2009).

O sistema endócrino é responsável por coordenar grande parte dos processos fisiológicos que ocorrem no organismo por meio dos hormônios (KLEIN, 2021). Os órgãos responsáveis pela produção hormonal, assim como todos os outros, estão sujeitos a vários tipos de lesões, como por

exemplo distúrbios de crescimento, que irão afetar o funcionamento deste órgão e, conseqüentemente, de outras partes do organismo (ZACHARY, 2018).

Dentre os fatores que podem levar ao sobrepeso está o hiperadrenocorticismo, segunda doença hormonal mais diagnosticada entre os cães, e que precisa ser melhor esclarecido quanto a sua fisiopatologia, incidência e formas de tratamento (NELSON, 2015). O hiperadrenocorticismo está entre as doenças metabólicas que podem causar obesidade e deve ser considerado quando uma redução calórica não é eficiente para perda de peso (HAND, 2022). Esta doença é caracterizada pelo excesso de produção de cortisol, sua origem pode ser iatrogênica, hipofisária ou adrenal (ROSA et al., 2011). Há algumas formas de diagnóstico, como a ressonância magnética, que é utilizada para identificar tumores hipofisários, mensurando seu tamanho e como as estruturas adjacentes podem estar sendo afetadas (GOLDMAN, 2021). A forma de tratamento geralmente está relacionada à origem da doença. O hiperadrenocorticismo e outras endocrinopatias relacionadas à disfunção nas glândulas endócrinas necessitam ser consideradas como um diagnóstico diferencial etiológico da obesidade, assim a doença encontrada pode ser devidamente tratada (MARTINS, 2019).

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos que podem desencadear obesidade em cães. Entre eles, destacam-se o manejo, a idade, o sexo, alterações genéticas e distúrbios endócrinos. Dentre eles, o que será melhor descrito neste trabalho é o hiperadrenocorticismo, doença de grande complexidade em seu desenvolvimento, diagnóstico e tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade Canina

A obesidade é caracterizada como acúmulo de gordura corporal acima do normal, levando o animal a atingir 15% ou mais de peso do que o que seria considerado ideal. Quando o animal se encontra com peso entre o ideal e 15% acima deste, pode se dizer que o animal está com sobrepeso (NELSON, 2015). Existem algumas formas de avaliar a condição corporal de animais por meio de uma escala de pontos, dentre essas há o índice de escore corporal, elaborado por LaFlamme em 1997. Este método estabelece pontuação de um a nove e, quanto maior esta pontuação, maior o sobrepeso do animal. Este escore é estabelecido por uma avaliação feita em cães adultos por meio

de características visuais e/ou palpáveis de acúmulo ou ausência de gordura em algumas regiões corporais, como a silhueta, costelas e abdômen (GUIMARÃES, 2006; CARVALHO, 2015).

Diversos fatores podem levar um animal ao sobrepeso, como manejo incorreto, fatores genéticos, idade, sexo e problemas metabólicos, como o hiperadrenocorticismismo (DEBASTIANI, 2018). Apesar de serem considerados separadamente, a obesidade ocorre principalmente pela união de dois ou mais desses fatores. O hiperadrenocorticismismo gera aumento de peso, e unido a uma dieta desregulada levará o animal à obesidade. O hipotireoidismo leva o animal ao sobrepeso, mas quando este ocorre secundariamente ao hiperadrenocorticismismo, o desafio para que este animal não se torne obeso é ainda maior (NELSON, 2015; KLEIN, 2021).

O fato é que a obesidade é um fator para diminuição da expectativa e da qualidade de vida dos animais. A condição é associada a doenças cardiorrespiratórias, ortopédicas e articulares, formação de tumores, doenças hepáticas e diabetes melito (NELSON, 2015; SUAREZ et al., 2022). O excesso de peso sobrecarrega o sistema locomotor, levando ao aparecimento de problemas articulares e a resistência ao exercício. O sistema cardíaco também fica sobrecarregado para manter a perfusão sanguínea numa massa corporal maior (GUIMARÃES, 2006). A obesidade aumenta o estresse oxidativo, causando alterações celulares relacionadas ao surgimento de câncer, insuficiência cardíaca congestiva, doenças do trato urinário e do fígado (HAND, 2022).

2.1.1 Manejo

A primeira possibilidade a ser pensada quando se discute a obesidade em cães é o fator nutricional. Esta correlação não é feita de maneira errônea, visto que muitas vezes a alimentação inadequada, que gera um balanço energético positivo, relacionada ou não a outros fatores, gerando sobrepeso nos animais de estimação. Isto pode ocorrer pela conexão entre comida e afeto que é feita por muitos tutores. A comida, no contexto social, serve para “reafirmar os laços familiares e de amizade”, é vista como um presente e um momento de conforto (SANTOS, 2020). Logo, gestos sociais, como a oferta de alimentos, expressam atenção e manutenção do vínculo social (WALTHAM, 2009). O estreitamento entre os laços sentimentais dos tutores com seus animais tem incluído esta forma de demonstração de afeto, o que leva a oferta de petiscos e guloseimas, além do compartilhamento da própria comida com o animal de estimação. Esse tipo de alimento

difícilmente é contabilizado pelo proprietário dentro das calorias diárias oferecidas aos animais de estimação (SHEPHERD, 2021).

Para além disso, Day et al. (2009) afirmam que todos os animais sociais influenciam o comportamento uns dos outros e, ao longo de todos os anos de domesticação dos cães, estes e os humanos foram se tornando cada vez mais compatíveis socialmente, reproduzindo comportamentos que expressam sinais de acolhimento dentro de um grupo social. Dentre esses, há a mendicância que antecede a obtenção de alimento quando este precisa ser obtido de outro indivíduo. Tal ato é visto em filhotes de várias espécies, inclusive a humana, e está relacionado à falta de capacidade verbal de exprimir sua necessidade ou desejo por alimento. Nos cães também foi estabelecido que a mendicância depende da possibilidade de visualização do rosto ou dos olhos do ser humano para ser desempenhada (DAY et al., 2009; TATIBANA et al., 2009). Os autores Day et al. (2009) relatam que, para representar esse comportamento, o animal irá seguir o dono, vocalizar e interagir com a tigela vazia. Este ato é representado para além das reais necessidades alimentares dos animais de estimação e a frequência com a qual ele será encenado está relacionada a dependência que o dono estimula que seu animal tenha por ele.

Levando em consideração este panorama de relacionamento e o aumento da incidência de obesidade nos seres humanos, pode-se inferir que os hábitos dos tutores têm sido estendidos aos animais. Não só a alimentação, como também o sedentarismo são fatores que culminam na obesidade, tanto do ser humano quanto dos cães, pois estudos têm demonstrado que a obesidade canina frequentemente está associada a obesidade de seus donos (NELSON, 2015; PORSANI, 2019; SUAREZ et al., 2022). Diante deste cenário, ocorre consumo de excesso de calorias que não são gastas, sendo armazenadas pelo corpo em forma de gordura (GUIMARÃES, 2006). Adicionalmente, tutores que não praticam exercícios também não o fazem com seus animais. A obesidade dentre os tutores, por vezes, tem sido o maior fator de risco para obesidade em seus animais. Alguns autores sugerem que isto se dá porque muitos tutores aplicam seus próprios hábitos e atitudes a seus animais como uma forma de humanização destes (SUAREZ et al., 2022).

Outro ponto dentro desta discussão é a falta de percepção dos tutores a respeito do sobrepeso de seus animais. Muitos não percebem e veem o apontamento feito pelo veterinário como uma ofensa (BARTGES et al., 2017). Alguns subestimam o sobrepeso de seus animais e mesmo quando tem consciência deste e de seus riscos, não procuram orientação para encontrar a causa e reduzir o problema (APTEKMANN et al., 2014). Com frequência, tutores que subestimam o peso de seus

cães não acreditam que este possa ser um fator de risco para saúde do animal; esses tutores veem seus cães como saudáveis, mesmo quando se encontram obesos, pois não acham que isso é um fator de diminuição da qualidade de vida. Isto tem sido tema de discussões entre estudiosos de bem-estar animal, por considerarem crueldade que proprietários levem seus animais à obesidade extrema (PORSANI et al., 2020; SUAREZ et al., 2022). Além disso, o sobrepeso pode ser sintoma de outras doenças, como o hiperadrenocorticismo. Quando o tutor negligencia o ganho de peso de seu animal, ele pode estar deixando que uma doença séria se intensifique e desencadeie outros agravos à saúde de seu animal.

2.1.2 Idade, sexo e metabolismo basal

O metabolismo basal é a energia gasta durante o repouso ou ausência de estresse para manter as funções normais do organismo. É a partir do metabolismo que o corpo produz calor e cada espécie necessita manter a temperatura corporal em determinado intervalo de temperatura para manter a homeostase fisiológica. A principal fonte de energia usada para gerar calor é o alimento (KLEIN, 2021). Os hormônios da tireóide também estão envolvidos na produção de calor ao aumentar o consumo de oxigênio celular. Boa parte do calor provém dos músculos por estes serem tecidos metabolicamente ativos (KLEIN, 2021).

Com o avançar da idade acontece uma queda do metabolismo basal, devido à perda de massa magra (GUIMARÃES, 2006). Além da diminuição no gasto de energia e ganho de gordura. Apesar de serem condições fisiológicas normais, torna-se necessário um reajuste dos níveis de calorias diários oferecidos aos animais para prevenção do sobrepeso (APTEKMANN et al., 2014). A idade também parece favorecer o surgimento de doenças metabólicas, como o hiperadrenocorticismo. A doença é diagnosticada com mais frequência em cães acima dos seis anos de idade (PIZON, 2009).

As fêmeas também estão mais suscetíveis ao sobrepeso. Isto ocorre, pois, seu metabolismo basal é menor em relação ao do macho, porque apresentam menor concentração de hormônios andrógenos, que influenciam na forma de manejo da gordura corporal (GUIMARÃES, 2006; DEBASTIANI, 2018). O hiperadrenocorticismo é mais diagnosticado em fêmeas, apesar da relação entre o sexo e o surgimento da doença ainda não estar completamente elucidado (PIZON, 2009). O hipotireoidismo também é uma causa para a diminuição do metabolismo basal (GUIMARÃES,

2006). O desenvolvimento de hipotireoidismo secundário ao hiperadrenocorticismo é comum, pois a alta de glicocorticoides basais inibem a produção de TSH ao coibir a função do hipotálamo, o que pode gerar queda do metabolismo basal em cães acometidos pela doença, impulsionando o desenvolvimento de obesidade nestes animais (PIZON, 2009).

2.1.3 Fatores genéticos

Algumas raças são mais predispostas ao surgimento de doenças metabólicas envolvidas no ganho excessivo de peso. No hiperadrenocorticismo, as raças mais afetadas são Poodle, Dachshund, Terriers, Pastor Alemão, Labrador Retrievers, Boxer e outros (PIZON, 2009). Cães de grande porte tendem a ter hiperadrenocorticismo dependente das adrenais, com exceção de Boxers, que são mais suscetíveis ao hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, assim como cães de pequeno porte (NELSON, 2015; KLEIN, 2021).

Um estudo realizado por Raffan et al. (2016) relacionou a mutação do gene POMC, que codifica o pró-hormônio pró-opiomelanocortina, ao maior apetite e obesidade em cães da raça Labrador retriever. Também foi observado a mutação em cães da raça Flat-coat retriever, que possui um ancestral comum com o Labrador, e que se manifestava da mesma forma nestes animais. Esse estudo verificou que a mutação descrita estava mais presente em labradores usados para serviço e inferiu que isto estava relacionado ao reforço positivo feito com petisco para o treinamento desses animais.

A pró-opiomelanocortina é um pró-hormônio produzido principalmente na glândula pituitária anterior, pelas células melanotrofos, e atua no controle de ingestão de alimentos e no balanço energético. Este pró-hormônio é produzido através da expressão do gene POMC, que ocorre por estímulo da leptina, e irá mediar a produção de melanocortinas, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônios estimuladores de melanócitos, dentre outros. Desta forma, defeitos na expressão do gene POMC irão afetar os mecanismos de regulação da fome e da homeostase energética no organismo. Assim como resistência à leptina no hipotálamo, diminuiu a expressão desse gene e desregula a sensação de saciedade (DAVISON, 2017; OGURA, 2023).

2.1.4 Doenças Metabólicas

A obesidade por si só já é considerada uma doença endócrina, pois o tecido adiposo branco produz hormônios, chamados adipocinas. A leptina é uma adipocina responsável pela suspensão do apetite, termogênese e indução de processos inflamatórios. Na obesidade, o hipotálamo diminui sua resposta à leptina, o que aumenta sua produção. O aumento do tecido adiposo também estimula a produção de leptina, aumentando sua disponibilidade no sangue, resultando na resistência à insulina. Já a adiponectina, outra adipocina, melhora a receptividade à insulina, além de ser antiinflamatória. Entretanto, sua disponibilidade diminui em animais obesos (ZACHARY, 2018). Como um sintoma presente em mais de 90% dos cães com hiperadrenocorticismo, e pelos próprios mecanismos de ação deste, um paciente obeso e com hiperadrenocorticismo aumenta suas chances de desenvolver diabetes melito (PIZON, 2009).

Diabetes melito é uma doença causada por deficiência de insulina. Pode resultar da perda de células pancreáticas que produzem insulina, pela produção inadequada de insulina por essas células ou pela resistência à insulina, geralmente como consequência de outra disfunção orgânica (SANTOS, 2011). O hiperadrenocorticismo e a obesidade são disfunções capazes de gerar resistência à insulina. A diabetes melito pode ser secundária a obesidade canina, mesmo que um dos sintomas dessa doença seja a polifagia, pois a diabetes melito primária causa perda de peso (HAND, 2022).

O hiperinsulinismo é caracterizado pelo excesso de insulina basal. Geralmente está associado a presença de tumores funcionais pancreáticos, que irão produzir grandes quantidades de insulina independente de estímulo. O aumento de insulina circulante causa hipoglicemia, neuroglicopenia, aumento das glândulas adrenais. Dentre os sinais clínicos que podem aparecer estão polifagia e ganho de peso (OLIVEIRA, 2018).

A glândula tireoide tem grande importância na regulação metabólica do organismo. Seus hormônios atuam no crescimento e desenvolvimento orgânico, metabolismo lipídico, funcionamento do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular. O hipotiroidismo é uma doença metabólica caracterizada pela queda de produção de hormônios tireoidianos. Os sintomas dessa doença são letargia, obesidade, problemas dermatológicos, bradicardia e neuropatias. Esta doença pode ser secundária ao hiperadrenocorticismo (KLEIN, 2021).

3 HIPERADRENOCORTICISMO

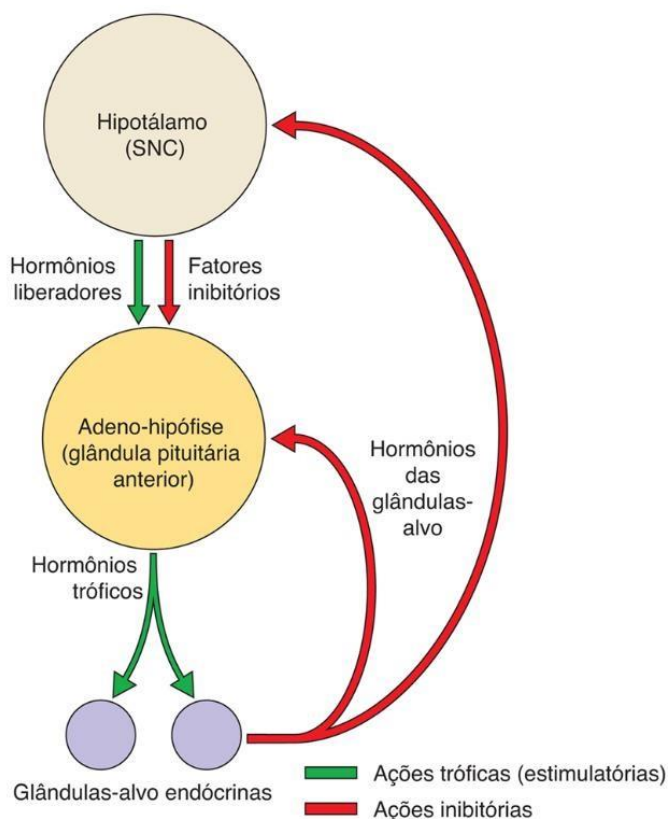
3.1 Estruturas envolvidas

3.1.1 Adeno-Hipófise ou Glândula Pituitária Anterior

A glândula pituitária é dividida em glândula pituitária anterior (adeno-hipófise) e posterior (neuro-hipófise) e é uma estrutura localizada abaixo do hipotálamo, caudal ao quiasma óptico (ZACHARY, 2018). Dentre os diversos hormônios produzidos pela adeno-hipófise encontra-se o ACTH, que, também na adeno-hipófise, é processada por corticotrofos, resultando no hormônio alfa-melanócito-estimulante (KLEIN, 2021).

A glândula pituitária funciona respondendo aos estímulos que recebe de hormônios advindos do hipotálamo, que chegam até a adeno-hipófise por meio do sistema portal venoso. A produção dos hormônios do hipotálamo, entretanto, ocorre por estímulo de outras partes do sistema nervoso, e é por estímulo desses hormônios que ocorre a produção daqueles sintetizados na adenohipófise. Em suma, o ACTH é liberado em resposta ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido no hipotálamo. O ACTH faz parte do grupo de hormônios considerados tróficos, ou seja, estimulam a produção de outros hormônios por órgãos que estão distantes da hipófise (KLEIN, 2021) (Figura 1).

FIGURA 1 - Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Glândula-alvo.



FONTE: ZACHARY, 2018.

3.1.2 Glândula Adrenal

A glândula adrenal é dividida em medula e córtex, cada uma responsável pela produção de tipos diferentes de hormônios, e está posicionada cranialmente em relação aos rins. A medula adrenal é responsável pela produção de catecolaminas. Já o córtex sintetiza os hormônios esteróides a partir do colesterol. Dessa forma, ambos os tecidos são responsáveis pela produção de hormônios que auxiliam o organismo na adaptação a condições adversas (ZACHARY, 2018; KLEIN, 2021).

A medula adrenal envolve o córtex, de forma que o sangue que irriga o córtex, e portanto rico em cortisol, está frequentemente em contato com a medula, auxiliando na importante conversão de hormônios produzidos por esta última (ZACHARY, 2018).

O córtex adrenal é dividido em três zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular. Todas as células do córtex possuem abundância em lipídios em seu citoplasma, característica comum entre células produtoras de hormônios. A zona glomerulosa produz mineralocorticóides que regulam

principalmente a pressão sanguínea. A zona reticular produz hormônios sexuais e glicocorticóides em pequena quantidade. A parte da adrenal envolvida na etiologia do hiperadrenocorticismismo é o córtex, especificamente a zona fasciculada. A zona fasciculada, a maior em relação às outras, produz os glicocorticóides e responde ao estímulo do ACTH, atuando principalmente sobre o metabolismo (PIZON, 2009).

Os hormônios glicocorticóides impulsionam a gliconeogênese pelo fígado, desencadeando a formação de carboidratos através de aminoácidos e a elevação da glicose sérica. Também dificultam a absorção e metabolização de glicose em tecidos musculares e adipócitos, principalmente. Além disso, produz elevação da taxa de lipólise com acúmulo de gordura hepática e deposição intra-abdominal. Outro efeito desses hormônios é a coibição da síntese protéica, outro fator que acentua a gliconeogênese hepática (PIZON, 2009; HERRTAGE, 2011; KLEIN, 2021).

3.2 Mecanismos de feedback

A atuação dos hormônios no organismo é proporcional à concentração destes no sangue. Sendo assim, é necessário que haja mecanismos de controle para que a concentração basal hormonal não seja maior ou menor ao que é necessário para o bom funcionamento fisiológico. Um destes mecanismos é o hipotálamo, que secreta hormônios libertadores de peptídeos que, por sua vez, atuam na adeno-hipófise para que esta libere hormônios tróficos os quais irão estimular os órgãos alvo a produzirem maior quantidade de seus respectivos hormônios. Ao contrário, quando a quantidade basal de hormônios está alta, o hipotálamo cessa a produção de hormônios libertadores, não enviando estímulo à adeno-hipófise e, por consequência, aos órgãos alvo para aumento da produção hormonal (KLEIN, 2021).

No hiperadrenocorticismismo, ocorre hiperfunção de alguma das estruturas envolvidas no desenvolvimento da patologia, desencadeando a doença. Geralmente, é resultado de uma neoplasia em algum destes órgãos, que aumenta a produção hormonal diretamente ou indiretamente, por excesso de estímulo (ZACHARY, 2018).

3.3 Etiologia do hiperadrenocorticismismo

O hiperadrenocorticismismo geralmente é desencadeado por: excesso de produção de ACTH endógeno, excesso de produção de cortisol endógeno ou por causa iatrogênica.

O hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (PDH) é desencadeado por um tumor hipofisário que produz ACTH, desbalanceando a quantidade disponível deste hormônio. Tal tumor também pode produzir endorfinas. Com a produção excessiva de ACTH, ocorre grande estímulo das glândulas adrenais, que passam a ficar hiperplásicas, aumentando a produção de cortisol por esta glândula (CORGOZINHO, 2010; NELSON, 2015) (Figura 2). Este tumor é geralmente benigno, porque raramente possui metástase. É um tumor funcional, ou seja, produz hormônio, quando são pequenos. Quando alcançam certo tamanho passam a comprimir as estruturas circundantes, causando diminuição da secreção hormonal (ZACHARY, 2018).

O hiperadrenocorticismo dependente das adrenais (ATH) é causado por um tumor na glândula adrenal, podendo ser unilateral e, mais raramente, bilateral; benigno (adenoma) ou maligno (carcinoma). Independente de qual seja, irá secretar cortisol sem a necessidade de estímulo de ACTH. Desta forma, a falta de resposta ao feedback negativo na produção de ACTH gerado pelo excesso de cortisol basal irá suprimir a liberação de ACTH pela adeno hipófise, causando atrofia da adrenal que não tem tumor, nos casos em que só uma glândula apresenta neoplasia, além de atrofia das células normais da glândula afetada (PETERSON, 2007; NELSON, 2015) (Figura 2).

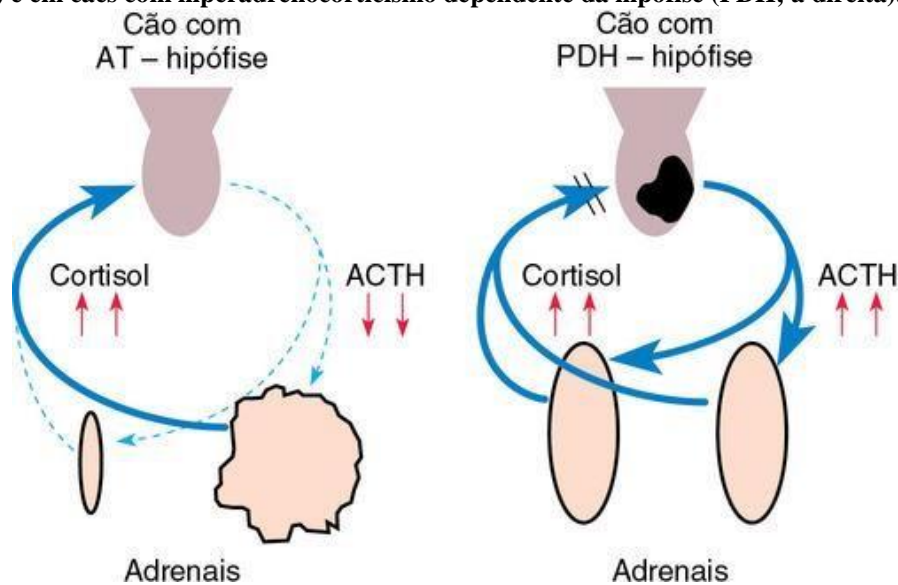
O hiperadrenocorticismo iatrogênico é causado pelo uso excessivo de corticosteróides. Seus sintomas são similares àqueles encontrados na doença adquirida por causas naturais. Neste caso, assim como no ATH, há supressão da produção de ACTH, podendo gerar atrofia profunda das glândulas adrenais devido ao feedback negativo da adeno-hipófise (PETERSON, 2007; ZACHARY, 2018).

O hiperadrenocorticismo também pode se desenvolver de forma atípica em alguns cães. Neste caso, o animal irá apresentar sintomas e resultados de exames de sangue e de urina típicos da patologia, mas os resultados nos testes diagnósticos estarão dentro do valor de referência para animais sem a doença. Esta forma incomum da doença pode ocorrer no início de seu desenvolvimento ou pela ocorrência de outra doença com sintomas em comum aos do hiperadrenocorticismo real, como um tumor adrenal que secreta progesterona (NELSON, 2015).

Outra manifestação incomum do hiperadrenocorticismo é o hiperadrenocorticismo dependente de alimentos, que é causada pela expressão ectópica ou eutópica anormal de receptores hormonais. Melhor descrito em seres humanos, esses receptores regulam a esteroidogênese, mesmo sem a ativação por ACTH, respondendo a outros hormônios, como o polipeptídeo inibidor gástrico

(GIP), a vasopressina, dentre outros. No caso do GIP, a produção de cortisol seria iniciada após a alimentação, pois é neste momento que a mucosa oral estimula a síntese de GIP. Isto se manifesta com a presença de macronódulos nas glândulas adrenais (BLANCO, 2003). Em um relato de caso feito por Galac et al., (2008) foi feito um teste de supressão de GIP em um cão suspeito de hiperadrenocorticism dependente de alimentos e observou-se que a concentração basal de cortisol diminuiu. Ao mesmo tempo, a concentração de ACTH no sangue do animal estava baixa ou indetectável, pois respondia ao feedback negativo estimulado pela alta concentração basal de cortisol. O cão apresentava os mesmos sintomas relatados no hiperadrenocorticism espontâneo e respondeu bem ao tratamento com trilostano antes das refeições.

FIGURA 2: O eixo hipofisário-adrenocortical em cães com tumor adrenocortical funcional (AT; à esquerda) e em cães com hiperadrenocorticism dependente da hipófise (PDH; à direita).



FONTE: NELSON, COUTO, 2015

3.4 Fisiopatologia

Hormônios glicocorticóides, como o cortisol, provocam diretamente gliconeogênese no fígado, aumentando o glicogênio hepático e também os níveis séricos de glicose. Além disso, o cortisol também prejudica a síntese proteica, com consumo da proteína disponível, provocando aumento de aminoácidos circulante, tornando-se mais um fator de aumento de gliconeogênese e de glicose sérica, e aumento da perda de nitrogênio pela urina. Ademais, esse hormônio também causa a diminuição da absorção de glicose nos músculos e tecidos adiposos, efeito antagônico àquele

causado pela insulina, gerando resistência a esta, quadro que pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito. O cortisol também provoca lipólise no tecido adiposo, levando ao acúmulo de gordura nos hepatócitos e redistribuição da gordura para o abdômen (HERRTAGE, 2011; KLEIN, 2021). Ainda nesse viés, a hipercortisolismo impulsiona a produção do neuropeptídeo Y, que leva ao aumento do apetite ou polifagia, sintoma comum em paciente com hiperadrenocorticismo, e que favorece o ganho de peso (PIZON, 2009).

Como resultado deste quadro, a atrofia e/ou fraqueza muscular, juntamente com a hepatomegalia, gera um animal com abdome pendular. A atrofia cutânea, causa de dermatite e alopecia, acentua o quadro descrito. Pode ocorrer calcificação cutânea devido a mudança na configuração molecular do colágeno e da elastina, causada por efeito da hipercolesterolemia, que passa a atrair o cálcio. Outros tecidos também ficam suscetíveis a esse fenômeno. Os cristais de cálcio presentes na derme podem alcançar a epiderme atrofiada e o epitélio folicular, causando lesões (ZACHARY, 2018).

Os rins são afetados pelos glicocorticóides, que inibem a secreção e a atuação da vasopressina e aumentam a taxa de filtração glomerular, levando aos sintomas de poliúria e polidipsia compensatória. Ocorre redução da excreção de potássio e fósforo pela urina, resultando em hipercalemia e hiperfosfatemia respectivamente (NELSON, 2015). A excreção de sódio pela urina também é reduzida, o que propicia a hipertensão (PIZON, 2009; KLEIN, 2021). O quadro hipertenso é agravado pela presença acentuada de angiotensinogênio no corpo obeso, pois o tecido adiposo também produz em excesso este peptídeo relacionado ao aumento da pressão arterial (HAND, 2022). Em contrapartida, a excreção urinária de cálcio aumenta levando a hipercalcúria e formação de urólitos de oxalato de cálcio (KOEHLER, 2022).

Tanto o ACTH quanto o cortisol induzem a ativação da enzima lipase hormônio-sensível intracelular, responsável pela transferência de ácidos graxos do tecido adiposo para a circulação. Ao alcançar o fígado, os ácidos graxos livres são convertidos em triglicerídeos ligados a lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) para serem transportados pela circulação sanguínea, causando hipertriglicemia. As partículas de VLDL possuem colesterol em sua composição, pois atuam na retirada deste componente do fígado. Sendo assim, o processo descrito para aumento dos níveis basais de triglicerídeos também leva a hipercolesterolemia e, conseqüentemente, a hiperlipidemia (NELSON, 2015). Esse quadro pode levar o animal a apresentar quadros de vômito e diarreia, xantomas cutâneos, pancreatite e até lipemia na retina.

Hiperlipidemia também é um achado comum em cães obesos, mesmo quando a obesidade tem outra origem (LUDLOW, 2022).

No fígado, o cortisol induz a atuação da isoenzima da fosfatase alcalina (ALP), levando ao aumento da fosfatase alcalina na circulação. Também haverá aumento sérico de alanina aminotransferase (ALT) devido ao dano hepático provocado pelo armazenamento de glicogênio nos hepatócitos (HERRTAGE, 2011; NELSON, 2015). Os glicocorticóides ainda atuam na resposta inflamatória do organismo inibindo a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (KLEIN, 2021).

É importante esclarecer que fisiopatologia da doença não é sempre a única explicação para o ganho de peso, podendo apenas favorecer o desenvolvimento da obesidade advindo de outras causas, como manejo nutricional inadequado e falta de atividade física. A obesidade é um problema bem mais comum em cães do que o hiperadrenocorticismo (GILOR, 2011).

3.5 Diagnóstico

Os sintomas podem direcionar a suspeita clínica para hiperadrenocorticismo, mas não podem ser usados para fechar o diagnóstico. Cães com hiperadrenocorticismo apresentam polidipsia e poliúria, porém esses sintomas começam de forma progressiva e frequentemente passam despercebidos pelos proprietários. A polifagia é comum, mas nem sempre está presente nesses animais. A letargia é um sintoma comum em pacientes obesos, mesmo que por causas não relacionadas ao hiperadrenocorticismo (GILOR, 2011).

Exames bioquímicos em pacientes com hiperadrenocorticismo costumam apresentar aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase, do colesterol e da glicose, além de ureia diminuída. No hemograma poderá ser encontrado indícios de regeneração eritróide e o chamado “leucograma de estresse” (eosinopenia, linfopenia, leucocitose, etc). A urinálise irá revelar baixa densidade e proteinúria (PETERSON, 2007; KLEIN, 2021). Isto ocorre por um aumento na produção de renina e mineralocorticóides e redução das prostaglandinas responsáveis pela vasodilatação, podendo levar a perda de proteínas importantes na urina e também está relacionada à hipertensão comum à doença. Logo, a razão proteína/creatinina urinária tende a estar aumentada em 75% dos casos (PIZON, 2009; NELSON, 2015). Animais obesos, sem hiperadrenocorticismo, apresentam resposta exagerada de cortisol ao estímulo exógeno de ACTH, o que pode gerar resultados falso-positivos (GILOR, 2011).

É comum certo grau de inconstância nos níveis de ACTH e cortisol séricos, estando dentro da faixa de referência, dessa forma, exames para mensurar o nível de ACTH e cortisol basal não são adequados para realização do diagnóstico de hiperadrenocorticismo (NELSON, 2015). O teste de estimulação com ACTH consiste em avaliar a sensibilidade das adrenais ao estímulo de ACTH, usando um composto sintético que mimetiza sua ação, a partir da mensuração basal de cortisol antes e depois do estímulo. Desta forma, pode ser usado para diferenciar o hiperadrenocorticismo iatrogênico do espontâneo, visto que no iatrogênico as adrenais estão atrofiadas e não responderão ao estímulo. Também pode ser usado para monitorar o tratamento medicamentoso da doença (PETERSON, 2007; NELSON, 2015).

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona tem como objetivo bloquear a secreção de ACTH pela adeno-hipófise, causando queda no nível basal de cortisol. Em cães PDH, a dexametasona não será capaz de exercer totalmente feedback negativo na hipófise, resultando em uma variação na concentração sanguínea de cortisol por até 8 horas. Em cães ATH, não haverá diminuição da concentração sérica de cortisol em nenhum momento da coleta (NELSON, 2015). O teste de supressão com baixa dose de dexametasona detecta pacientes com hiperadrenocorticismo em 60% dos casos (ZEUGSWETTER, 2020)

Exames de imagem também podem auxiliar no diagnóstico da doença, como radiografia e ultrassonografia abdominal, ressonância magnética ou tomografia computadorizada abdominal ou cerebral. Esses exames podem ajudar a determinar a origem da doença, glândulas adrenais ou pituitárias, e o tipo de tumor, maligno ou benigno. A radiografia pode indicar calcinose cutânea, mineralização brônquica, osteopenia, traços de mineralização na pelve renal e na aorta, além de obesidade por formação de depósito de gordura no abdômen (BRUYETTE, 2001). Também é possível encontrar mineralização em tumores nas glândulas adrenais e, embora isso não defina o tipo de tumor, frequentemente é encontrado em tumores malignos. A radiografia e a ultrassonografia irão apontar hepatomegalia. Além disso, a ultrassonografia poderá detectar possíveis metástases de carcinomas adrenais, que geralmente ocorrem no fígado, pulmão e rim, apesar de não definir se esses tumores são ou não funcionais (PETERSON, 2007). Para tanto, é possível realizar um exame citológico a partir da punção tumoral, durante o exame ultrassonográfico. As células de um adenoma adrenocortical são parecidas com células secretoras normais. Os núcleos celulares são redondos e de aspecto homogêneo. Poderão ser vistas áreas de hematopoiese e deposição de gordura e minerais. Já no caso de adenocarcinomas adrenais, as

células podem ser mais pleomórficas, com núcleos de tamanhos distintos, podendo haver células multinucleadas. Adenocarcinomas frequentemente invadem tecidos adjacentes (RASKIN *et al.*, 2009).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são opções mais caras e exigem o uso de anestesia geral para serem realizadas, entretanto são exames de grande precisão em apontar a localização e tamanho do tumor, assim como metástases, diferenciando um tumor unilateral de um aumento bilateral das adrenais. Porém, o melhor uso dessas técnicas é feito para identificar tumores pituitários, principalmente a ressonância magnética, que permite a visualização de tumores menores, mensurando o tamanho assim como uma possível compressão de estruturas próximas (PETERSON, 2007; CORGOZINHO, 2010).

3.6 Tratamento

É possível estimular a atrofia da adeno-hipófise com o uso de pasireotido, substância análoga a somatostatina. Esse composto irá se ligar aos receptores da somatostatina, geralmente presente nos corticotróficos excretados de neoplasias, inibindo a liberação de ACTH (ZACHARY, 2018). A radioterapia também é uma opção para diminuição do tumor e pode ser recomendada em caso de sintomas neurológicos, aumentando o tempo de sobrevivência de 10 a 20 meses em animais que já manifestam sinais neurológicos (NELSON, 2015).

Em casos de tumor na adrenal, é possível que este seja removido cirurgicamente. Neste caso, é importante considerar a necessidade de suplementação com glicocorticóides, visto que a glândula adrenal sem tumor pode ter sofrido atrofia por falta de estímulo de ACTH. Entretanto, esta técnica envolve muitos riscos durante e após a cirurgia, devendo ser analisada com cautela antes de ser recomendada (RASKIN *et al.*, 2009; PETERSON, 2007).

Todos os tratamentos medicamentosos para hiperadrenocorticismos podem ser usados nos casos em que a doença é dependente da hipófise, mas nem todos serão eficazes em casos de dependência da adrenal, o que justifica a necessidade da diferenciação da origem da doença. Os medicamentos como Mitotano, Trilostano e Cetoconazol, irão inibir a síntese de cortisol, sendo efetivos para qualquer que seja a origem da doença. O tratamento com Deprenil causará aumento da dopamina no sistema nervoso central, inibindo a síntese do hormônio liberador de corticotropina e ACTH, sendo mais efetivo se a origem da doença não for relacionada à um tumor hipofisário,

apesar do animal apresentar melhora na disposição independente da cauda hipofisária (NELSON, 2015).

4 IMPACTO DA OBESIDADE EM OUTROS SISTEMAS

O excesso de peso advindo da obesidade causa impacto no sistema locomotor, como afrouxamento dos ligamentos articulares. Como consequência, o animal pode apresentar claudicação, dor e se tornar resistente aos exercícios físicos, dificultando a perda de peso e aumentando o balanço energético positivo (GUIMARÃES, 2006; NELSON, 2015). Animais obesos necessitam de tratamentos para osteoartrite mais cedo que animais com peso normal, não só pelo maior estresse articular causado pelo sobrepeso, mas também pela maior produção de substâncias pró inflamatórias pelo excessivo tecido adiposo (HAND, 2022).

Como o hiperadrenocorticismo pode ser a causa primária da obesidade, também pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito. Isto ocorre não só pela patogenia da doença, mas também pela formação do sobrepeso, ou seja, qualquer que seja a causa, a obesidade é um fator de risco para desenvolvimento de diabetes melito. A explicação é que a obesidade e o hiperadrenocorticismo interferem no equilíbrio fisiológico entre a insulina e a glicose, pois apesar do estímulo para produção de insulina, as células dos outros tecidos se tornam insensíveis à atuação desta (GUIMARÃES, 2006).

No hiperadrenocorticismo, a alta taxa de glicocorticóides circulante inibe a função do hipotálamo e da adeno-hipófise, diminuindo a síntese do hormônio estimulante da tireoide (TSH), podendo resultar em hipotireoidismo secundário (PIZON, 2009). A falta do TSH causa atrofia da glândula tireóide por falta de estímulo. A obesidade também afeta o funcionamento do T4, hormônio tireoidiano tetraiodotironina. Além disso, a existência simultânea de hiperadrenocorticismo e diabetes melito, ou outras doenças sistêmicas levam a síndrome do doente eutireóideo, que diminui o nível sérico basal total de tiroxina (TT4) (KLEIN, 2021).

Animais com hiperadrenocorticismo podem desenvolver hipercoagulabilidade com formação de trombo nos vasos pulmonares, acentuando o desconforto respiratório que pode surgir devido a obesidade. O cortisol leva à liberação de substâncias que impedem a atuação do plasminogênio, impedindo que essa pró-enzima seja convertida em plasmina e exerça seu papel proteolítico em coágulos de fibrina. Além disso, as concentrações de antitrombina no sangue

diminuem. Assim, esses agregados fibrinosos se formam e se acumulam nos pulmões, rins, sistema nervoso e coração (NELSON, 2015; RIBEIRO, 2015).

No hiperadrenocorticismo, o crescimento excessivo do tumor hipofisário pode causar compressão de estruturas adjacentes, provocando o surgimento de sintomas neurológicos, como inapetência, pressionar a cabeça contra parede, andar em círculos e problemas comportamentais. O avançar do crescimento tumoral pode atingir o sistema nervoso autônomo, impedindo o organismo de regular funções fisiológicas normais (CORGOZINHO, 2010; NELSON, 2015).

É importante que cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo façam exames de urinálise, acompanhado de avaliação microscópica do sedimento urinário e cultura bacteriana da urina, pois as cistites bacterianas são comuns nesses pacientes, mesmo quando não apresentam sinais clínicos (RASKIN *et al.*, 2009; NELSON, 2015). A bacteriúria subclínica pode ser difícil de diagnosticar, mas é comum em animais com endocrinopatias. Entretanto, a infecção do trato urinário também pode apresentar sintomas e ocorrer de forma recorrente nesses animais, predispondo a ascensão da infecção para além da vesícula urinária (NELSON, 2015). Em relação à obesidade, o trato urinário é afetado pelo risco aumentado da produção de cálculos urinários (HAND, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estabelecer uma boa comunicação com os proprietários de animais obesos é fundamental para os médicos veterinários que queiram intervir no curso da obesidade canina. Irá refletir na conquista da confiança do tutor, tanto para implementação de um plano de perda de peso, como para alcançar a sinceridade do tutor em relação ao histórico alimentar dos animais. Isto irá auxiliar também na descoberta da origem deste sobrepeso. O veterinário poderá investigar a presença de sintomas concomitantes ao ganho de peso, como polidipsia e poliúria, comum em doenças endócrinas, e descobrir se há alguma delas envolvida no quadro clínico do animal. Sendo assim, evitar gerar culpa nos proprietários irá refletir em maior aceitação ao tratamento, assim como não atuar de forma autoritária e apresentar opções conforme as limitações apresentadas.

O hiperadrenocorticismo é uma doença complexa do sistema endócrino metabólico e de relativa dificuldade no diagnóstico. Uma consequência desta patologia é o desenvolvimento de obesidade canina. A obesidade e o hiperadrenocorticismo, além de um ser consequência do outro, apresentam consequências em comum em outros sistemas que, por vezes, são exacerbados pela

presença concomitante das duas doenças. O princípio do tratamento para o hiperadrenocorticismo é tratar seus sintomas, fazendo que o estímulo para o acúmulo de sobrepeso recue, o que traz maior qualidade de vida para o animal portador desta doença. Quando a obesidade é causada por outro motivo, é possível corrigir o manejo e reparar as consequências trazidas pela condição. Em ambos os casos, encontrar a origem da doença é fundamental para seu tratamento.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por tudo.

Agradeço aos meus pais, pelo exemplo dado, ao me mostrar o potencial transformador que a educação tem. Aos meus pais e irmãos, especialmente o Vinícius, que por vezes confiam mais na minha capacidade que eu mesma. E me apoiaram de tantas formas ao longo desse percurso. Aos amigos que fiz e que perdi pelo caminho, que tornaram a jornada mais leve e o caminho menos árduo. Isabela, Victor, Camila, Norma, Henrique e Bruna, vocês foram essenciais. Aos professores que tive, que me apresentaram ao vasto campo da veterinária e me mostraram que era muito mais amplo do que eu imaginava, e que me guiaram até aqui. Especialmente a Margareti, pela orientação e a Vanessa, pela porta que abriu para mim. A Vaquinha, minha maior companheira e grande inspiração para este trabalho.

Dedico este trabalho a memória do meu avô, que nos deixou esse ano, mas sempre permanecerá em nossos corações, na terra que cultivou e no amor que deixou aos animais.

REFERÊNCIAS

APTEKMANN, K.P.; SUHETT, W.G.; JUNIOR, A.F.M.; SOUZA, G.B.; TRISTÃO, A.P.P. A.; ADAMS, F.K.; AOKI, C.G.; JUNIOR, R.J.G.P. Aspectos nutricionais e ambientais da obesidade canina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.44, n.11, p.2039-2044, novembro de 2014.

BARTGES, J., KUSHNER, R.F., MICHEL, K.E., SALLIS, R.; DAY, M. J. One Health Solutions to Obesity in People and Their Pets. **Journal of comparative pathology**, v.156, n.4, p.326-333, maio de 2017.

BLANCO, C. Receptores ectópicos y anómalos en el síndrome de Cushing adrenal: implicaciones clínicas. **Sección de Endocrinología y Nutrición**. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid, v.50, n.7, p.289-296, julho de 2003.

BRUYETTE, D. Diagnosis of Hyperadrenocorticism. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings**. United States, 2001

CAMPS, J. Manejo de la alimentación en los distintos estadios. **Medicine Veterinary**, v. 9, n. 5, p. 321-325. 1992.

CARVALHO, L.A.R. Estudo comparativo entre quatro métodos de aferição de condição corporal em cães. 2015. 68 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - **Universidade Federal de Lavras**, Lavras. 2015.

CORGOZINHO, K.B.; BELCHIOR, C.; SOUZA, R.C.; LEITE, J.S.; FERREIRA A.M.R. Adenoma de hipófise em uma gata com hiperadrenocorticism. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.38, n.2, p. 205-208, junho de 2010.

DAVISON, L.J.; HOLDER, A.; CATCHPOLE, B.; O'CALLAGHAN, C.A. The Canine POMC Gene, Obesity in Labrador Retrievers and Susceptibility to Diabetes Mellitus. **Journal of veterinary internal medicine**, v.31, n.2, p. 343-348, março de 2017.

DAY, J.E.L.; KERGOAT, S.; KOTRSCHAL, K. Do pets influence the quantity and choice of food offered to them by their owners: lessons from other animals and the pre-verbal human infant? **CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources**, v.4, n.42, p.1-12, junho de 2009.

GALAC, S.; KARS, V.J.; VOORHOUT, G.; MOL, J.A.; KOOISTRA, H.S. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. **The Veterinary Journal**, v.177, n.1, p.141-143, julho de 2008.

GILOR, C.; GRAVES, T.K. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**. Volume 26, Number 2, May, 2011.

GUIMARÃES, A.L.N.S, TUDURY, E.A. Etiologias, consequências e tratamentos de obesidade em cães e gatos – Revisão. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.12, n.1, p.29-41, junho de 2006.

HAND, M.S.; SCHOENHERR, W.D.; YAMKA, R.M.; TOLL, P.W. Obesity. In: **Small Animal Clinical Nutrition 5th edition**. Mark Morris Institute, p.501-542. 2022.

HERRTAGE, E.M. Diagnosing Canine Hyperadrenocorticism. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings**. United States, 2011

KLEIN, B.G. Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária. **Grupo Editorial Nacional S.A. - GEN**. Ed.6, 664 p., 2021.

KOEHLER, A.L; OSBORNE, A.C.; LULICH, P.J. Canine Calcium Oxalate Urolithiasis: Changing Paradigms in Detection, Management and Prevention. In: **Small Animal Clinical Nutrition 5th edition**. Mark Morris Institute, p.855-870. 2022.

LUDLOW, C.L.; FORD, R.B. Disorders of Lipid Metabolism. In: **Small Animal Clinical Nutrition 5th edition**. Mark Morris Institute, p.545-557. 2022.

NELSON, R.W.; COUTO, C, G. Medicina interna de pequenos animais. Ed.5. **Grupo Editorial Nacional S.A. - GEN**. Ed.5, 1440p., 2015.

OGURA, B.A.; ALMEIDA, G.F.D; GASQUES, L.S.; ABRÃO, R.M. A pró-opiomelanocortina (POMC) e a obesidade: patogenia e perspectivas. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 17, n. 107, p. 267-275, maio de 2023.

OLIVEIRA S.C.V.; SANTOS, R.L.; SOARES, F.W.; ALMEIDA J.W.A.; PEIXOTO, T.M.B.; CORREIA C.P.P. Hiperinsulinismo associado a neoplasia de células beta do pâncreas. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 4, n. 2, p. 185-190, março de 2018.

PETERSON, M.E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical techniques in small animal practice**, Philadelphia, v.22, n.1, p.2-11, fevereiro de 2007.

PINZON, Y.Z. Hiperadrenocorticism em Cães: Principais Sinais Clínicos, Alterações na Patologia Clínica e Doenças Concomitantes Mais Comuns – Estudo Retrospectivo. Especialização em Análises Clínicas Veterinárias. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre. 2009.

PORSANI, M.Y.H. Obesidade canina: um estudo de prevalência no município de São Paulo - SP. 2019. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, **Universidade de São Paulo**, São Paulo. 2019.

PORSANI, M.Y.H.; OLIVEIRA V.V., OLIVEIRA A.G , TEIXEIRA F.A., PEDRINELLI V., MARTINS C.M., What do Brazilian owners know about canine obesity and what risks does this knowledge generate? **PLoS ONE**, v.15, n.9, setembro de 2020.

RAFFAN, E., DENNIS, R.J., O'DONOVAN, C.J., BECKER, J.M., SCOTT, R.A., SMITH, S.P., WITHERS, D.J., WOOD, C.J., CONCI, E., CLEMENTS, D.N., SUMMERS, K.M., GERMAN, A.J., MELLERSH, C.S., ARENDT, M.L., IYEMERE, V.P., WITHERS, E., SODER, J., WERNERSSON, S., ANDERSSON, G., LINDBLAD-TOH, K., O'RAHILLY, S. A Deletion in the Canine POMC Gene Is Associated with Weight and Appetite in Obesity-Prone Labrador Retriever Dogs. **Cell metabolism**, v.23, n.5, p.893–900, maio de 2016.

RIBEIRO, A.L. O sistema plasminogênio/plasmina na resolução da inflamação aguda. Dissertação (mestrado) – **Universidade Federal de Minas Gerais**, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas. 2015.

RASKIN, R.E.; MEYER, D. Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation Guide W.B. **Saunders Company**; ed, 2, 450p., 2009.

SANTOS, A.F.S. Terapia do diabetes mellitus em cães. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - **Universidade Estadual Paulista**, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2011.

SANTOS, M.O.; SOUZA, J.B. Comida como afeto, conforto e refúgio: entendendo o ato de comer em tempos de pandemia. **Revista de Alimentação e Cultura das Américas**, [S. 1.], v.2, n.2, p.135–150, 2020.

SHEPHERD, M. Canine and Feline Obesity Management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Virginia, v.51, n.3, p.653-667, fevereiro de 2021.

SUAREZ, L.; CASTANO, B.I.; PENA, R.C.; ALONSO, M.J.A.; CORBERA, J.A. Is Dog Owner Obesity a Risk Factor for Canine Obesity? A “One-Health” Study on Human–Animal Interaction in a Region with a High Prevalence of Obesity. **Veterinary Sciences**, v.9, n.5, p.243, maio de 2022.

TATIBANA, L.S.; COSTA-VAL, A.P. Relação homem-animal de companhia e o papel do médico veterinário. **Revista Veterinária e Zootecnia em Minas**, v.8, n.3, p.12-18, agosto de 2009.

ZACHARY, J.F. Bases da Patologia em Veterinária. **Elsevier Editora Ltda**. Ed. 6, 1321p., Rio de Janeiro, 2018.