

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

Hiperadrenocorticismo Canino

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Diana Isabel Alves Rodrigues

Orientadora: Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira



Vila Real, 2017

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Hiperadrenocorticismo Canino

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Diana Isabel Alves Rodrigues

Orientadora: Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira

Composição do Júri:

Presidente: Cristina Maria Teixeira Saraiva

Arguente: Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga

Arguente: Maria João Miranda Pires

Orientadora: Justina Maria Prada Oliveira

Vila Real, 2017

DECLARAÇÃO

NOME: Diana Isabel Alves Rodrigues

C.C.:14106641

TELEMÓVEL: (+351) 939077149

CORREIO ELECTRÓNICO: diana.rodrigues.mv@gmail.com

DESIGNAÇÃO DO MESTRADO: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA:
Hiperadrenocorticismismo Canino

ORIENTADOR: Justina Maria Prada Oliveira

ANO DE CONCLUSÃO: 2016

Declaro que esta dissertação de mestrado é resultado da minha pesquisa e trabalho pessoal e das orientações dos meus supervisores. O seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia final. Declaro ainda que este trabalho não foi apresentado em nenhuma outra instituição para obtenção de qualquer grau académico.

Vila Real, Outubro de 2016
Diana Isabel Alves Rodrigues

Agradecimentos

À Professora Doutora Justina Prada Oliveira, por orientar a presente tese, por se demonstrar sempre disponível a ajudar, pela simpatia, pela rapidez nas respostas e pelo tempo gasto comigo e com as minhas dúvidas.

Ao corpo docente, um agradecimento especial, por tudo que me transmitiram durante estes anos e porque sem eles não terminaria este percurso.

A toda a equipa do Hospital Veterinário de Trás-os-Montes e Alto Douro, muito obrigada! Em especial ao Dr. Paulo Pimenta, à Dr^a. Maria João, ao Dr. Maltez e ao Dr. Pedro Barbosa pelo acolhimento fantástico, pelos ensinamentos, pela paciência que sempre tiveram comigo e pela confiança que sempre depositaram em mim. Um obrigado muito especial à Dr^a. Joana Monteiro pela amizade, pela confiança, por alegrar as minhas noites de trabalho e torna-las mais divertidas, por ensinar-me sempre com um sorriso nos lábios. Às estagiárias mais giras do HVTM, Rita Quinteira, Sara e Tati, foi incrível trabalhar e ao mesmo tempo divertir-me ao vosso lado nesta etapa tão importante da minha vida! Obrigada por todos os momentos amigas!

Ao Dr. Rui Mesquita, pela disponibilidade, pelo apoio, pelos ensinamentos e pela simpatia que sempre demonstrou.

Ao Dr. Luís Afonso, à Dr^a. Susana e ao Dr. Luís Aceiro, muito obrigada por me deixarem aprender e pela disponibilidade que sempre demonstraram em estagiar ao longo destes anos de aprendizagem.

Ao Senhor Joaquim Ferreira pela simpatia, boa vontade e por todo o apoio.

Um enorme agradecimento a toda a minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio que sempre me deram em todas as decisões, pela preocupação e por permitirem que terminasse este curso. Sem eles nada disto seria possível.

Ao Luís Pedro, pelo apoio, carinho, dedicação, paciência, amor e amizade ao longo destes anos, que espero venham a tornar-se em muitos mais.

À Megui, minha companheira para a vida. À Selma, por tudo e porque tudo! À Cátia, à Alia, à Nina, à Edu, ao Monteiro e ao Artur. A todos desejo a maior sorte do mundo.

Às seis da minha vida, Andreia Sofia, Catarina Barreira, Ana Costa, Telma Vaz, Carolina Cadavez e Amália Afonso, amigas de sempre e para sempre!

À Catarina Certo, que tanto me aturou ao longo destes meses. Já são muitos e bons anos de amizade. Obrigada!

À minha madrinha da academia, Vânia Evaristo, obrigada pelos ensinamentos, pelos apontamentos, pelas histórias, por me aturares sempre. Tenho muito orgulho em ti. És um exemplo para mim, obrigada por teres aceite esta “besta” para afilhada.

Resumo

O hiperadrenocorticismo ou Síndrome de Cushing é uma doença endócrina das mais comuns em cães geriátricos, que resulta do aumento da concentração de cortisol sérico nos animais afetados. Este aumento deve-se, normalmente, à administração excessiva de glucocorticoides exógenos, a um tumor hipofisário ou a uma neoplasia adrenocortical.

O principal objetivo desta dissertação foi o estudo de onze casos de hiperadrenocorticismo em cães. Para o efeito, realizou-se a avaliação dos animais afetados, tendo em conta as variáveis género, idade, peso e raça, caracterizando a doença relativamente à sintomatologia clínica mais comum e interpretando os resultados bioquímicos e imagiológicos disponíveis.

No estudo efetuado, as fêmeas (82%) predominaram relativamente aos machos. Os cães tinham idades compreendidas entre os 8 e 14 anos (média $11,36 \pm 2,29$ anos), com um peso inferior a 20 Kg na grande maioria (81,82%). Quanto à raça, as mais frequentes foram a Caniche (27,3%) e cães sem raça definida (27,3%). Os onze cães com hiperadrenocorticismo apresentaram, por animal, uma média de quatro sinais clínicos típicos da doença, sendo os mais frequentemente observados poliúria e polidipsia (81,82%), abdómen pendular (45,45%) e alopecia (63,64%). Foram observadas alterações laboratoriais típicas tais como o aumento marcado da fosfatase alcalina, o aumento da alanina aminotransferase, o aumento do colesterol e dos triglicédeos. De igual modo, notaram-se alterações hematológicas frequentes, tais como trombocitose, linfopenia, eosinopenia e neutrofilia. Quanto à análise de urina, densidade urinária diminuída e proteinúria foram algumas das alterações encontradas. Para chegar ao diagnóstico, realizaram-se dois testes de deteção: teste de supressão pela dexametasona em doses baixas e teste de estimulação pela hormona adrenocorticotrófica, em associação com a avaliação das glândulas adrenais através da ecografia. Alguns cães apresentaram complicações como: infeção do trato urinário, cálculos urinários e hipertensão arterial.

Com o estudo efetuado, foi possível verificar muitas das alterações bioquímicas e físicas típicas da doença, que resultam da exposição prolongada a concentrações plasmáticas elevadas de glucocorticoides.

Palavras chave: hiperadrenocorticismo, cão, cortisol, diagnóstico

Abstract

Hyperadrenocorticism or Cushing's Syndrome is one of the most common endocrine diseases affecting geriatric dogs, which results from an increased concentration of serum cortisol in affected animals. Such increase is usually a result the excessive administration of exogenous glucocorticoids, a pituitary tumor or an adrenocortical neoplasia.

The main objective of this dissertation was the analysis of eleven cases of hyperadrenocorticism in dogs. Such aim included the evaluation of the most affected animals, taking into account their gender, age, weight, and breed, the characterization of the disease for the most common clinical symptoms and the interpretation of available biochemical and imaging results.

In the current study, female dogs (82%) largely outnumbered males. The dogs' age ranged from 8 to 14 years (average 11.36 ± 2.29 years), and, for the vast majority of them (81,82%), the weight was below 20 kilogram. The most common breeds were the Poodle (27.3%) and mongrel dogs (27.3%). Each one of the eleven dogs showing hyperadrenocorticism presented an average of four typical clinical symptoms of disease, being the most frequently observed polyuria and polydipsia (81.82%), pendulous abdomen (45.45%) and alopecia (63.64%). Typically abnormal laboratory results were observed, such as a relevant increase in alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, cholesterol and triglycerides, as well as frequent hematological disorders such as thrombocytosis, lymphopenia, eosinopenia and neutrophilia. In urinalysis, decreased urine density and proteinuria were some of the detected changes. Final diagnosis was made based upon two of the detection tests: low-dose dexamethasone suppression test and adrenocorticotrophic hormone stimulation test, combined with ultrasound adrenal glands evaluation. Some of the dogs presented complications such as lower urinary tract infection, urolithiasis and hypertension.

This study made it possible to ascertain many of the typical biochemical and physical disturbances related to the disease, which result from an extended exposure to increased plasma concentrations of glucocorticoids.

Keywords: hyperadrenocorticism, dog, cortisol, diagnosis

1. Introdução	1
1.1. Fisiologia	2
1.1.1. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	2
1.1.2. Glândulas adrenais	3
1.1.3. Ação dos glucocorticoides	3
1.2. Etiopatogenia	3
1.2.1. Hiperadrenocorticismo hipofisário-dependente (HHD)	3
1.2.2. Tumores adrenais (TA)	4
1.2.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico.....	4
1.2.4. Outras causas de hiperadrenocorticismo	5
1.3. Predisposição.....	5
1.4. Sinais clínicos	6
1.4.1. Sinais não dermatológicos	6
1.4.1.1. Poliúria (PU), polidipsia (PD) e polifagia (PF).....	6
1.4.1.2. Abdómen pendular	6
1.4.1.3. Fraqueza muscular, letargia e miotonia	7
1.4.1.4. Alterações respiratórias.....	7
1.4.1.5. Alterações reprodutivas.....	8
1.4.1.6. Alterações neurológicas	8
1.4.2. Sinais dermatológicos.....	8
1.4.2.1. Alopecia	8
1.4.2.2. Pele fina, sem elasticidade e flebectasia.....	9
1.4.2.3. Estrias e má cicatrização de feridas	10
1.4.2.4. Contusões, petéquias e equimoses.....	10
1.4.2.5. Comedões	10

1.4.2.6. Hiperpigmentação	10
1.4.2.7. <i>Calcinosis cutis</i>	10
1.4.2.8. Piodermatite, seborreia e demodicose	11
1.5. Complicações do hiperadrenocorticismo	14
1.5.1. Hipertensão	14
1.5.2. Hipotireoidismo	14
1.5.3. Hipercoagulabilidade e tromboembolismo pulmonar	15
1.5.4. Diabetes mellitus	15
1.5.5. Mucocélio biliar	15
1.5.6. Infecções do trato urinário e cálculos urinários	16
1.5.7. Calcificação ectópica	16
1.5.8. Outras complicações	16
1.6. Diagnósticos diferenciais	17
1.7. Diagnóstico	17
1.7.1. Hemograma	17
1.7.2. Bioquímica sérica.....	17
1.7.2.1. Fosfatase alcalina (FA)	17
1.7.2.2. Alanina aminotransferase (ALT)	18
1.7.2.3. Glucose	18
1.7.2.4. Colesterol e triglicéridos	18
1.7.2.5. Ureia	18
1.7.2.6. Fósforo.....	18
1.7.2.7. Sódio, cloro e potássio	18
1.7.3. Análise de urina	19
1.7.3.1. Densidade urinária	19

1.7.3.2. Proteinúria	19
1.7.3.3. Sedimento urinário	19
1.7.4. Testes endócrinos funcionais	19
1.7.4.1. Testes de detecção	20
1.7.4.1.1. Rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU)	20
1.7.4.1.2. Teste de supressão pela dexametasona em dose baixa (TSDDB).....	21
1.7.4.1.3. Teste de estimulação pela ACTH (TeACTH)	22
1.7.4.2. Testes de diferenciação	23
1.7.4.2.1. Doseamento da ACTH endógena (ACTHe)	23
1.7.4.2.2. Teste de supressão pela dexametasona em dose alta (TSDDA).....	24
1.7.4.2.3. Combinação TSDDA e RCCU	24
1.7.5. Imagiologia	25
1.7.5.1. Radiografia torácica e abdominal	25
1.7.5.2. Ecografia	25
1.7.5.3. Tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RM)	26
1.8. Tratamento	26
1.8.1. Tratamento médico	27
1.8.1.1. Trilostano	27
1.8.1.2. Mitotano	27
1.8.1.2.1. <u>Destruição seletiva da glândula adrenal</u>	28
1.8.1.2.2. <u>Destruição não seletiva da glândula adrenal</u> :	28
1.8.1.3. Cetoconazol	29
1.8.1.4. Outras opções terapêuticas	29

1.8.1.4.1. Selegilina (L-Deprenyl)	29
1.8.1.4.2. Ácido retinóico	29
1.8.1.4.3. Radioterapia	30
1.8.1.4.4. Bromocriptina; Ciproheptadina; Metiropona e Aminoglutetimida.....	30
1.8.2.Tratamento cirúrgico	30
1.8.2.1. Adrenalectomia.....	30
1.8.2.2. Hipofisectomia.....	31
1.9. Prognóstico	31
2. Objetivos	33
3. Materiais e Métodos	35
4. Resultados	37
4.1. Caracterização epidemiológica dos animais com HAC.....	37
4.1.1. Género.....	38
4.1.2. Raça	38
4.1.3. Idade.....	39
4.1.4. Peso.....	39
4.2. Sinais clínicos	39
4.3. Resultados dos exames complementares	40
4.3.1. Hemograma	40
4.3.2. Análise de urina	40
4.3.3. Bioquímica sérica e testes de funcionalidade	41
4.3.4. Imagiologia	47
4.3.4.1. Ecografia.....	47
4.3.4.2.Radiografia	47

4.3.5. Complicações	48
5. Discussão dos resultados	49
6. Conclusão	59
7. Bibliografia.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema simplificado do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	2
Figura 2 – Eixo hipófise -adrenal.	4
Figura 3 - Cadela com HAC, aparência de abdómen pendular.	7
Figura 4 - Várias zonas de alopecia, pelo fino e facilmente destacável.	9
Figura 5 - Alopecia bilateral simétrica, envolvendo flancos e abdómen.	9
Figura 6 - Presença de duas lesões recentes eritematosas, pápulas com placa esbranquiçada-avermelhada, no abdómen de uma cadela, compatível com <i>calcinosis cutis</i>	11
Figura 7 - Seborreia seca e zonas de alopecia por todo o dorso e flancos do animal.	12
Figura 8 - Imagem ecográfica das glândulas adrenais.	26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência relativa dos principais sinais clínicos de HAC.....	13
Tabela 2 - Interpretação dos resultados obtidos pelo TSDDDB.	22
Tabela 3 - Interpretação dos resultados obtidos pelo TeACTH.	23
Tabela 4 - Caracterização da amostra relativamente à raça, idade, género e peso.	37
Tabela 5 - Resultados da bioquímica sérica.....	42
Tabela 6 - Resultados do TSDDDB em 8 animais do estudo.	46
Tabela 7 - Resultados do TeACTH realizado em 3 animais do estudo.	46

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da amostra em função do género na população em estudo	38
Gráfico 2 - Caracterização da amostra em função das raças presentes na população em estudo.....	38
Gráfico 3 - Distribuição dos sinais clínicos não dermatológicos na população em estudo.....	39
Gráfico 4 - Distribuição dos sinais clínicos dermatológicos na população em estudo.....	40
Gráfico 5 - Alterações encontradas na análise de urina na população em estudo.	41
Gráfico 6 - Resultados da mensuração da FA para cada um dos animais avaliados.....	42
Gráfico 7 - Resultados da mensuração da ALT para cada um dos animais avaliados.....	43
Gráfico 8 - Resultado da mensuração dos triglicéridos para cada um dos animais avaliados.	43
Gráfico 9 - Resultado da mensuração do colesterol para cada um dos animais avaliados.....	44
Gráfico 10 - Resultados da mensuração da glucose para cada um dos animais avaliados.	44
Gráfico 11 - Resultados da mensuração da ureia para cada um dos animais avaliados.	45
Gráfico 12 - Alteração dos valores da bioquímica sérica na população em estudo.....	45
Gráfico 13 - Resultados do exame ecográfico.....	47

LISTA DE ACRÓNIMOS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica, do Inglês *adrenocorticotropic hormone*

ACTHe - Hormona adrenocorticotrófica endógena

ADH - Hormona antidiurética ou vasopressina, do Inglês, *antidiuretic hormone*

ALT - Alanina aminotransferase, do Inglês *alanine transaminase*

AST - Aspartato amino-transferase, do Inglês *aspartate transaminase*

BID - De 12 em 12 horas

Cm - Centímetro

CRH - Hormona libertadora de corticotrofina , do Inglês *corticotropin releasing hormone*

EDTA - Ácido etilendiamino tetra-acético, do Inglês *Ethylenediamine tetraacetic acid*

FA - Fosfatase alcalina

HAC - Hiperadrenocorticismo

HHD - Hiperadrenocorticismo hipofisário-dependente

HVTM - Hospital Veterinário de Trás-os-Montes e Alto Douro

l.e. - Isto é, do Latim *id est*

ITU - Infecção do trato urinário

IV - Via intravenosa

mm - Milímetro

MSH – α - Hormona melanócito-estimulante tipo α do Inglês, α -Melanocyte stimulating
hormon

n - Número total da amostra

NE - Não efetuado

PD - Polidipsia

PF - Polifagia

PO - Via oral

POMC - Pro-opimelanocortina , do Inglês *pro-opimelanocortin*

PTH - Hormona da paratiróide, do Inglês *parathyroid hormone*

PU - Poliúria

RM - Ressonância Magnética

SARDS - Síndrome de degenerescência aguda da retina, do Inglês *Sudden Acquired Retinal
Degeneration Syndrome*

RCCU – Rácio-cortisol-creatinina-urinário

RPCU – Rácio-proteína-creatinina-urinário

SID - De 24 em 24 horas

SPSS – Pacote estatístico para as ciências sociais, do Inglês *Statistical Package for the Social Sciences*

SRD - Sem raça definida

TA - Tumores adrenais

TAC - Tomografia axial computadorizada

TeACTH - Teste de estimulação pela ACTH

TSDDB - Teste de supressão pela dexametasona em dose baixa

TSDDA - Teste de supressão pela dexametasona em dose alta

TRH - Hormona libertadora de tireotropina, do Inglês *Tyrotropin Releasing Hormone*

TSH - Hormona estimuladora da Tireoide ou tirotropina, do Inglês *Thyroid Stimulating Hormone*

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

VR - Valor de referência

Kg - Quilograma

µg/Kg - Micrograma por quilo

µg/dL - Micrograma por decilitro

mg/dL - Miligrama por decilitro

mg/Kg - Miligrama por quilo

mmHg - Milímetro de mercúrio

U/L - Unidade por litro

< - Menor

> - Maior

% - Percentagem

= - Igual

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing, denominada também de hiperadrenocorticismismo (HAC), foi descrita pela primeira vez em humanos em 1932 pelo Dr. Havey Cushing e, posteriormente, em animais domésticos (Behrend, 2015). É uma doença endócrina, que engloba um conjunto de manifestações clínicas características, resultantes da exposição crónica a concentrações elevadas de glucocorticoides (Arenas, Melián, & Pérez-Alenza, 2014). O HAC pode ser de origem espontânea, devendo-se à secreção excessiva da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise (hiperadrenocorticismismo hipofisário-dependente) ou a um tumor nas glândulas adrenais que secreta cortisol. Poderá, ainda, ser de origem iatrogénica, quando resulta da administração exógena de glucocorticoides (Galac et al., 2010a).

A elaboração desta dissertação surgiu dado o gosto e interesse pela área da endocrinologia e pelo facto de o HAC ser uma das doenças mais comuns em animais geriátricos. A primeira parte do trabalho consiste no estudo da doença, baseado na informação científica recolhida. Na segunda parte, foram descritos os onze casos acompanhados durante os estágios efetuados no Hospital Veterinário de Trás-os-Montes e Alto Douro (HVTM) e no Hospital ARS Veterinária.

1.1. Fisiologia

1.1.1. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O hipotálamo é uma área do diencéfalo que forma a porção inferior do terceiro ventrículo e, que produz péptidos e aminas que atuam na hipófise (Greco & Stabenfeldt, 2012). É responsável pela secreção da hormona libertadora de corticotrofina (CRH), que atua na hipófise (Behrend, 2015). A hipófise, localizada na fossa hipofisária, é constituída pela adenohipófise ou lobo anterior, neurohipófise ou lobo posterior e o lobo intermédio. A adenohipófise é a porção hipofisária mais importante na regulação hormonal e divide-se em duas partes distintas: a *pars distalis* e a *pars intermédia* (Greco & Stabenfeldt, 2012). Na *pars distalis*, as células corticotróficas produzem a pro-opimelanocortina (POMC), molécula precursora da ACTH. A *pars intermédia* produz também POMC que conduz à secreção da hormona melanócito-estimulante tipo α (MSH - α) e ACTH, em menor quantidade. A ACTH, sobretudo a proveniente da *pars distalis*, vai influenciar a produção de cortisol pelo córtex adrenal. O cortisol, por sua vez, exerce um *feedback* negativo, inibindo a produção de hormonas pelo hipotálamo e hipófise. A esta relação funcional é dado o nome de eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Figura 1) (Behrend, 2015).

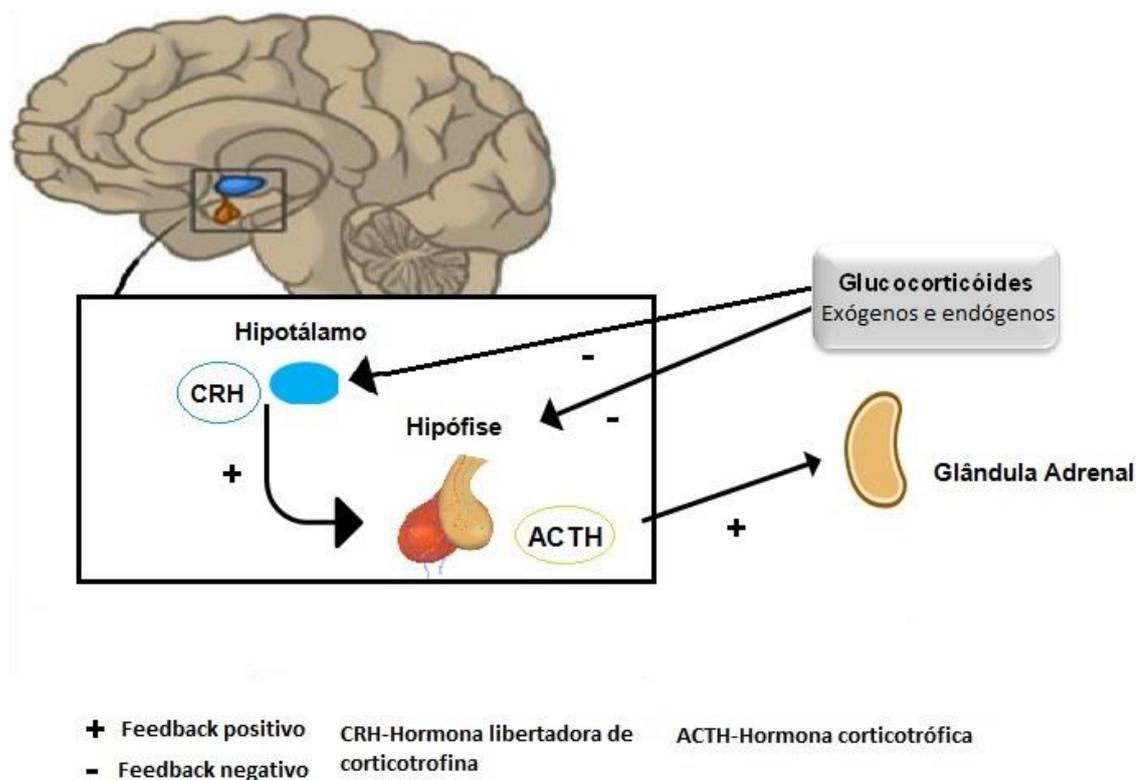


Figura 1 - Esquema simplificado do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (esquema original).

1.1.2. Glândulas adrenais

As glândulas adrenais são dois órgãos bilobados que se encontram localizados craniomedialmente ao rim (Greco & Stabenfeldt, 2012). Histologicamente, dividem-se em duas camadas: a cortical que produz hormonas esteroides como o cortisol (principal glucocorticoide), a corticosterona, os androgénios e a aldosterona; a medular que produz a adrenalina e noradrenalina. O córtex divide-se em três zonas: *zona glomerulosa*, mais externa onde são produzidos os mineralocorticoides, como a aldosterona; *zona fasciculata*, e *reticularis* onde são produzidos os glucocorticoides, como o cortisol e os androgénios (Behrend, 2015).

1.1.3. Ação dos glucocorticoides

Os glucocorticoides atuam de várias formas consoante o local. No fígado, estimulam a gluconeogénese, aumentando o glicogénio hepático e glicemia. Aumentam o catabolismo proteico e estimulam a lipólise, com redistribuição da gordura para o fígado e abdómen (Herrtage & Ramsey, 2011). Nos rins, aumentam a excreção de urina, uma vez que parece existir um efeito direto destes na inibição da acção e no impedimento da liberação da hormona antidiurética ou vasopressina (ADH). Os glucocorticoides têm um efeito imunossupressor, diminuindo a acção dos macrófagos e linfócitos, e diminuem a resposta inflamatória (Greco & Stabenfeldt, 2014).

1.2. Etiopatogenia

1.2.1. Hiperadrenocorticismismo hipofisário-dependente (HHD)

O HHD é a causa de hiperadrenocorticismismo mais comum, sendo responsável por 80% a 85% dos casos (Behrend, 2015). A secreção excessiva da ACTH, por um tumor hipofisário, resulta em hiperplasia adrenocortical bilateral e excesso de produção de cortisol (Figura 2A). O mecanismo de *feedback* negativo que o cortisol exerce sobre a ACTH, que existe em condições fisiológicas, encontra-se assim comprometido (Herrtage & Ramsey, 2011).

Aproximadamente 31% a 48% dos cães com HHD apresentam tumores hipofisários que medem menos de 3 mm de diâmetro, e são classificados como microadenomas. Os tumores hipofisários com mais de 10 mm de diâmetro são classificados de macroadenomas (Behrend, 2015), estes podem comprimir ou invadir estruturas adjacentes e causar sinais neurológicos (Herrtage & Ramsey, 2011).

1.2.2. Tumores adrenais (TA)

O hiperadrenocorticismo dependente de um tumor adrenal ocorre em 15% a 20% dos casos. Este está relacionado com um adenoma ou carcinoma adrenocortical, que leva à secreção em excesso de glucocorticoides (Miller, Griffin & Campbell, 2013). O cortisol secretado suprime as concentrações plasmáticas de ACTH, o que conduz à atrofia do córtex da glândula adrenal contralateral e a atrofia de todas as células normais da glândula afetada (Figura 2B) (Behrend, 2015).

Os carcinomas adrenocorticais podem invadir estruturas adjacentes (como a veia cava caudal, veia frénico-abdominal ou o rim) e metastizar para o fígado ou pulmão, achados estes que normalmente não ocorrem em adenomas (Herrtage & Ramsey, 2011; Miller et al., 2013).

Os tumores bilaterais das adrenais estão descritos na literatura; porém são raros (Herrtage & Ramsey, 2011). Um tumor funcional na glândula adrenal, associado a um feocromocitoma na glândula adrenal contralateral, é a causa mais comum de presença de massas bilaterais (Behrend, 2015).

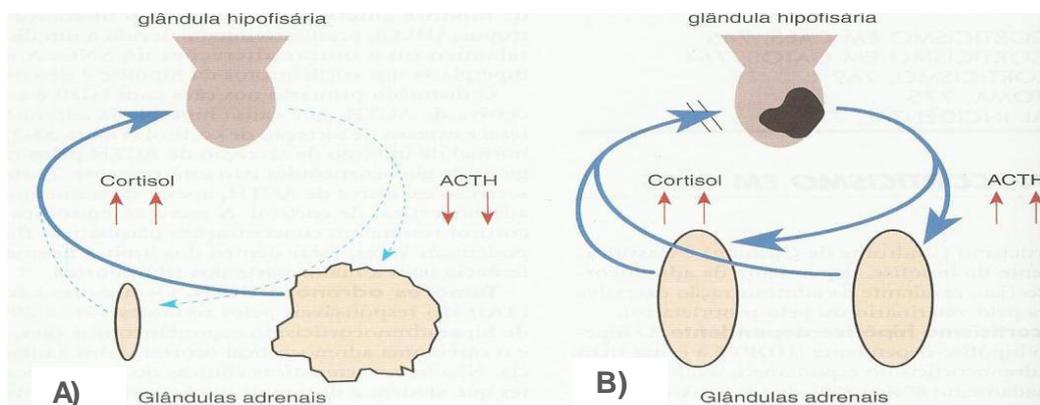


Figura 2 - Eixo hipófise–adrenal. A) Aumento da produção de cortisol pelo tumor adrenal, e atrofia da glândula contralateral, devido à supressão da secreção de ACTH. B) HHD. Aumento da secreção de ACTH pelo tumor hipofisário, e conseqüente aumento das duas glândulas adrenais, com libertação de cortisol. (Nelson & Couto, 2014).

1.2.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico

O hiperadrenocorticismo iatrogénico resulta da administração de glucocorticoides exógenos, muitas das vezes para o tratamento de doenças imunomediadas, alérgicas, inflamatórias e neoplásicas (Galac et al., 2010a). Os animais com HAC de origem

iatrogénica apresentam as glândulas adrenais atrofiadas bilateralmente, uma vez que há supressão contínua da ACTH pelos glucocorticoides (Nelson & Couto, 2014).

1.2.4. Outras causas de hiperadrenocorticismismo

O hiperadrenocorticismismo pode, ainda, ter outras causas. Alguns estudos fazem referência à existência de hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise e de um tumor adrenal funcional, em simultâneo, no mesmo animal (Miller et al., 2013). Existe, ainda, o relato de três casos de produção de ACTH ectópica como causa de hiperadrenocorticismismo (Churcher, 1999; Galac et al, 2005; Burgener et al., 2007).

1.3. Predisposição

A Síndrome de Cushing é uma doença que ocorre maioritariamente em animais adultos e idosos (Chastain, 2004). A maioria dos animais tem mais de 6 anos, com a média a rondar os 10 anos de idade (Nelson & Couto, 2014). No entanto, pode ocorrer ocasionalmente em animais jovens (Miller et al., 2013).

Não se observa predisposição de género no HHD. Porém, as fêmeas aparecem como sendo 3 vezes mais predispostas do que os machos para os TA (Chastain, 2004; Merchant, 2004). Num estudo realizado por Reush e Feldman, em 1991, 60% a 65% dos cães com tumores adrenais eram fêmeas.

A forma iatrogénica não tem predisposição de género, etária ou racial. Contudo, é mais comum em animais com prurido crónico, uma vez que têm maior probabilidade de serem tratados com corticoterapia sistémica prolongada (Miller et al., 2013).

Segundo Bellumori e coautores (2013), o HAC ocorre tanto em raças puras como animais cruzados. Todavia, algumas raças têm sido mencionadas por vários autores como predispostas; entre as mais descritas estão os Caniches, Teckel, Boxers e Pastores Alemães (Ling, Stabenfeldt, Comer, Gribble, e Schechter, 1979; Melián, Alenza & Peterson, 2010; Behrend, 2015).

1.4. Sinais clínicos

1.4.1. Sinais não dermatológicos

1.4.1.1. Poliúria (PU), polidipsia (PD) e polifagia (PF)

A PU/PD é o sinal clínico inicial mais frequente (Tabela 1) e pode preceder as manifestações cutâneas em 6 a 12 meses (Scarampella, 2011; Miller et al., 2013). A causa da PU é, ainda, obscura (Behrend, 2015); porém, parece existir um efeito direto dos glucocorticoides na inibição da ação da ADH ao nível dos recetores nos túbulos renais e no impedimento da libertação desta hormona, bem como um aumento da taxa de filtração glomerular (Biewenga et al, 1991; Galac et al., 2010a; Herrtage & Ramsey, 2011). A PD é compensatória da PU.

Os macroadenomas ao nível da hipófise podem causar diabetes insipidus secundária, devido à compressão do lobo posterior da hipófise ou hipotálamo (Behrend, 2015).

Analogamente, a polifagia é, também, comum e pensa-se que a sua origem se deve ao efeito direto dos glucocorticoides a nível central, que estimulam o centro da fome. (;Herrtage & Ramsey, 2011; Behrend, 2015).

1.4.1.2. Abdómen pendular

O aparecimento de um abdómen pendular, devido à distensão abdominal é um sinal que está presente em 67% a 73% dos cães afetados (Tabela 1) (Melián et al., 2010) (Figura 3).

A diminuição da musculatura abdominal, devido aos efeitos catabólicos do cortisol, a redistribuição da gordura para o abdómen, a distensão da bexiga urinária resultante da poliúria e a hepatomegalia consequente à acumulação de glicogénio hepático, contribuem para esta conformação abdominal característica (Behrend, 2015).



Figura 3 - Cadela com HAC, aparência de abdômen pendular (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital ARS Veterinária).

1.4.1.3. Fraqueza muscular, letargia e miotonia

Toda a musculatura é afetada pelos efeitos catabólicos dos glucocorticoides (Chastain, 2004; Gallagher, 2014). Desta forma, fraqueza e atrofia muscular, podem ser observados devido a estes efeitos catabólicos. Portanto, letargia e, por vezes, intolerância ao exercício, dificuldade em subir escadas ou subir para o carro são sinais comuns. Porém, em muitos casos, os proprietários associam tais sinais clínicos a um problema de idade avançada (Herrtage & Ramsey, 2011; Behrend, 2015).

Mais raramente, os animais doentes são suscetíveis ao aparecimento de sinais locomotores mais graves, como a incapacidade de andar ou de se manterem muito tempo em estação; podem, assim, surgir escaras de decúbito (Melián et al., 2010). Uma outra ocorrência extremamente rara (<1%), associada ao HAC, é o desenvolvimento de miotonia ou pseudomiotonia (Gallagher, 2014), caracterizada por rigidez dos membros, sendo geralmente mais marcada nos membros pélvicos (Behrend, 2015).

1.4.1.4. Alterações respiratórias

A presença de sinais respiratórios como a taquipneia é comum em animais com HAC (Melián et al., 2010). Esta deve-se à fraqueza dos músculos envolvidos na respiração, bem como à pressão exercida no diafragma provocada pela hepatomegalia (Melián et al., 2010) e ainda, à diminuição da complacência pulmonar causada pela mineralização bronquial e intersticial (Schwarz et al., 2000; Behrend, 2015). O tromboembolismo pulmonar, por vezes associado ao HAC, pode provocar dispneia e taquipneia (Behrend, 2015).

1.4.1.5. Alterações reprodutivas

A atrofia testicular e o anestro estão descritos em animais com HAC, embora com pouca frequência, uma vez que os animais afetados são geralmente idosos, castrados, ou ambos (Behrend, 2015).

Estas alterações ocorrem devido ao *feedback* negativo que as altas concentrações de cortisol exercem na hipófise, suprimindo a secreção de gonadotrofinas (Melián et al., 2010; Herrtage & Ramsey, 2011).

1.4.1.6. Alterações neurológicas

As alterações neurológicas podem ocorrer, em animais com HHD, devido à expansão dorsal de macroadenomas hipofisários que comprimem ou invadem estruturas adjacentes como o hipotálamo, o terceiro ventrículo e o recesso infundibular e, ainda, alguns pares cranianos podem também estar afetados (Behrend, 2015).

Os sinais iniciais são a depressão, a ataxia e a letargia. Posteriormente, estes progridem para inquietação, perda de apetite, desorientação, assim como para a perda de interesse pelas atividades normalmente desenvolvidas. Adicionalmente, *head-pressing*, *circling*, alterações comportamentais, convulsões, incontinência e cegueira são sinais mais específicos, que ocorrem com menos frequência (Behrend, 2015).

Apesar dos pressupostos referidos, Wood e os seus colaboradores (2007), não encontraram relação entre o aparecimento de sinais neurológicos, em 157 cães, e um tumor hipofisário.

1.4.2. Sinais dermatológicos

1.4.2.1. Alopecia

A alopecia ocorre devido ao efeito do cortisol que inibe a anagénesse do pelo, ou seja, a fase de crescimento deste. O pelo permanece baço e seco porque se encontra em fase de repouso, a chamada telógena (Scarampella, 2011), podendo ser facilmente destacado (Hnilica, 2011) (Figura 4 e 5). No entanto, o mecanismo molecular que leva à perda de pelo não é ainda conhecido (Cerundolo, 2009; Scarampella, 2011).



Figura 4 - Várias zonas de alopecia, pelo fino e facilmente destacável (Fotografia gentilmente cedida pelo Hospital ARS Veterinária).



Figura 5 - Alopecia bilateral simétrica, envolvendo flancos e abdómen (Fotografia gentilmente cedida pelo Hospital ARS veterinária).

Normalmente, a perda de pelo é bilateral e simétrica (Merchant, 2004; Frank, 2006) (Figura 5), iniciando-se de forma lenta e progressiva. As proeminências ósseas são, frequentemente, o ponto de partida, uma vez que são pontos de desgaste, progredindo posteriormente para o flanco, períneo e abdómen (Behrend, 2015). É, também, possível observar casos em que a alopecia é focal, envolvendo comumente só a face ou os flancos (Miller et al., 2013). Geralmente, a cabeça e as extremidades não são afetadas (Hnilica, 2011; Franck, 2014). As zonas sem pelo apresentam-se normalmente com uma pele fina, hiperpigmentada e hipotônica (Hnilica, 2011). Os animais que foram tosquiados podem apresentar falha no crescimento do pelo e o pouco que cresce é anormal (quebradiço, frágil e fino) (Behrend, 2015).

1.4.2.2. Pele fina, sem elasticidade e flebectasia

Os elevados níveis de cortisol são responsáveis pela inibição da multiplicação e migração de fibroblastos, alterando a síntese de colagénio e de mucopolissacarídeos e resultando na atrofia da derme e tecido subcutâneo (Melián, 2014, Behrend, 2015). Assim, a pele dos cães com HAC apresenta-se fina, hipotônica (assemelha-se a desidratação com tendência a enrugar), frágil e com pouca elasticidade (Scarpella, 2011). A falta de colagénio, conjuntamente com a distensão abdominal, permitem a visualização da vasculatura subcutânea (flebectasia) (Melián et al., 2010), que ocorre em 40 % dos cães com hiperadrenocorticismismo, predominantemente no abdómen ventral (Schulman, 2004; Miller et al., 2013).

1.4.2.3. Estrias e má cicatrização de feridas

A presença de estrias, predominantemente no abdômen ventral, é também comum, devido à atrofia do tecido conjuntivo da derme (Herrtage & Ramsey, 2011). Podem surgir de forma espontânea ou após cicatrização (Miller et al., 2013). Neste domínio, a má cicatrização de feridas e a deiscência de suturas podem observar-se, devido à falta de tecido fibroso (Behrend, 2015).

1.4.2.4. Contusões, petéquias e equimoses

O catabolismo proteico, que leva à atrofia do colagénio, origina contusões, petéquias e equimoses na sequência de traumas ligeiros (Chastain, 2004; Herrtage & Ramsey, 2011).

1.4.2.5. Comedões

O cortisol em excesso provoca degenerescência folicular. Como consequência, a obstrução de folículos pilosos por cebo, restos celulares e queratina são frequentemente observados. Os comedões aparecem, predominantemente, à volta dos mamilos e na região genital (Goss et al., 2005) e, normalmente, são observados com mais frequência no hiperadrenocorticismismo de origem iatrogénica (Gross et al., 2005; Cerundolo, 2009).

1.4.2.6. Hiperpigmentação

A hiperpigmentação traduz-se por um aumento do número de melanócitos na derme, na epiderme e no estrato córneo (Mueller, 2006), podendo ter apresentação focal ou difusa (Miller et al., 2013). A fisiopatologia deste sinal clínico ainda não está bem compreendida (Behrend, 2015). No entanto, tem sido associado ao aumento da α -MSH pela hipófise; porém, nos animais com TA também se verifica hiperpigmentação, o que sugere que não seja a única causa (Behrend, 2015).

Segundo Gross e coautores (2005), as alterações na pelagem incluem, também, zonas de despigmentação e mudança na cor do pelo. O pelo pode alterar a sua coloração de negro para castanho avermelhado e de castanho para castanho claro (Miller et al., 2013).

1.4.2.7. *Calcinosis cutis*

A patogénese exata da *calcinosis cutis* é ainda desconhecida (Doerr et al., 2013; Behrend, 2015). No entanto, pensa-se que esta alteração cutânea esteja relacionada com o rearranjo molecular das proteínas, como o colagénio que altera a carga iónica e leva à atração e ligação do cálcio (Chastain, 2004). Segundo Gross e coautores (2005), o mecanismo de deposição de cálcio é complexo e ainda pouco esclarecido e traduz-se pela deposição de sais insolúveis e inorgânicos na derme, no tecido subcutâneo e raramente na

epiderme. A *calcinosis cutis* está dividida em quatro categorias, sendo que a calcificação distrófica é a forma associada ao hiperadrenocorticismo (Doerr et al., 2013). Normalmente, a *calcinosis cutis* manifesta-se sob a forma de pápulas ou placas esbranquiçadas e duras que, com o tempo, podem ulcerar (Schulman, 2004; Miller et al., 2013). Por outro lado, as lesões mais recentes manifestam-se como pústulas eritematosas, que podem facilmente ser confundidas com pioderma (Hnilica, 2011) (Figura 6). Observa-se normalmente na zona do pescoço, das axilas, no abdómen ventral e na região inguinal (Scarampella, 2011; Herrtage & Ramsey, 2011).

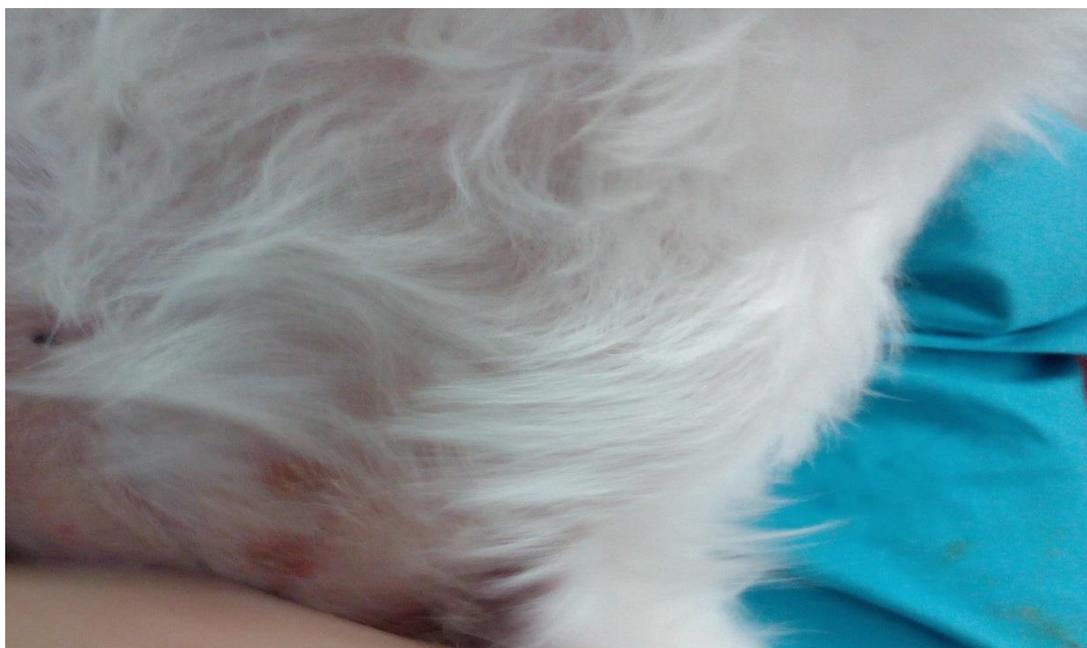


Figura 6 - Presença de duas lesões recentes eritematosas, pápulas com placa esbranquiçada-avermelhada, no abdómen de uma cadela, compatível com *calcinosis cutis* (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital ARS Veterinária).

1.4.2.8. Piodermatite, seborreia e demodicose

A imunossupressão provocada pelos glucocorticoides aumenta a suscetibilidade a infeções e lesões cutâneas (Kooistra & Rijnberk, 2010), que ocorrem frequentemente nas áreas de alopecia (Miller et al., 2013).

Os piodermas secundários, especialmente o impetigo, são por vezes observados. De igual modo, as dermatites por *Malassezia* (Gross et al., 2005) e as demodicoses estão, também, descritas, ocorrendo esta última em mais de 5% dos casos (Miller et al., 2013; Galac et al., 2010). A presença de demodicose, num animal adulto, leva à suspeita de hiperadrenocorticismo (Galac et al., 2010a; Behrend, 2015).

A seborreia é frequentemente observada. Pode dever-se à ação dos glucocorticoides sobre a proliferação celular e perfis de lípidos cutâneos e séricos, bem como a anomalias na

queratinização provocadas por estes (Yoon, Nishifuji, Ishioroshi, Ide, & Iwasaki, 2013) (Figura 7).



Figura 7 - Seborreia seca e zonas de alopecia por todo o dorso e flancos do animal (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital ARS Veterinária).

Tabela 1- Frequência relativa dos principais sinais clínicos de HAC.

Sinal clínico	Spearman & Little, 1978 (n=8)	Reush & Feldman, 1991 (n=41)	Melián et al., 2010	Zur & White, 2011(n=10)
PU/PD	100%	86%	80-91%	0
Alopécia	100%	64%	60-74%	90%
Abdômen pendular	75%	58%	67-73%	0
Hepatomegalia	50%	50%	51-67%	0
Polifagia	50%	56%	46-57%	0
Fraqueza muscular	37,5%	53%	14-57%	0
Anestro	*	*	54%	*
Pele fina	*	39%	*	30%
Atrofia muscular	37,5%	*	35%	0
Comedões	*	*	25-34%	20%
Pioderma	*	*	*	80%
Alterações respiratórias	37,5%	*	30%	0
Hiperpigmentação	*	*	23-30%	60%
Atrofia testicular	*	*	29%	*
<i>Calcinosis cutis</i>	*	*	8-15%	0
Paralisia do nervo facial	*	*	7%	*

*- Sinal clínico não avaliado.

1.5. Complicações do hiperadrenocorticism

1.5.1. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma complicação que afeta cerca de 31% a 86% dos animais com HAC (Behrend, 2015).

O mecanismo exato da hipertensão em cães não está totalmente esclarecido (Reusch, Schellenberg, & Wenger, 2010; Behrend, 2015). Contudo, vários estudos, em medicina humana, em pacientes com HAC e hipertensão, apontam múltiplos fatores envolvidos: a atividade mineralocorticoide dos glucocorticoides; a ativação do sistema renina-angiotensina e aldosterona; a redução da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras; o aumento da sensibilidade do miocárdio e das paredes vasculares às catecolaminas (Reusch et al., 2010). Este último fator é apoiado por Martinez e seus colaboradores (2005), que verificaram o aumento da sensibilidade à norepinefrina e consequente hipertensão, em cães com HAC iatrogénico induzido.

A aldosterona parece não ter um papel importante na hipertensão arterial, uma vez que, na maioria dos estudos efetuados, em animais com HHD o seu valor sérico se encontra abaixo do valor normal (Goy-Thollot et al., 2002; Ramsey, 2010).

A hipertensão melhora com o controlo do HAC, mas pode não se resolver, levando a alterações irreversíveis e crónicas nalguns animais (Behrend, 2015). A longo prazo, a hipertensão pode estar na origem de diversas complicações tais como: glomerulopatias, cegueira (secundária a hemorragias e deslocamentos da retina) (Herrtage & Ramsey, 2011), hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva e pode, ainda, contribuir para o desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar (Behrend, 2015).

1.5.2. Hipotiroidismo

Segundo alguns autores, 40% a 60% dos cães com HAC apresentam reduzidas concentrações sanguíneas da tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) (Ferguson & Peterson, 1992; Behrend, 2015).

O hipotiroidismo secundário ocorre devido ao feedback negativo que o cortisol exerce sobre o eixo hipotálamo-hipófise. Desta forma, as secreções da hormona libertadora de tireotropina (TRH) e da hormona estimuladora da tiróide (TSH) estão comprometidas (Scott-Moncrieff, 2015).

O hipotiroidismo secundário resolve-se com o tratamento do HAC (Ramsey, 2010).

1.5.3. Hipercoaguabilidade e tromboembolismo pulmonar

Segundo a literatura consultada, existem estados de hipercoaguabilidade associados a cães com hiperadrenocorticismo. Estes levam à formação de trombos, os quais originam tromboembolismo maioritariamente pulmonar (Jacoby et al., 2001). Porém, existem divergências nos estudos sobre esta matéria (Klose, Creevy, & Brainard, 2011).

Num estudo, levado a cabo por Jacoby e seus colaboradores, em 2001, foi confirmado que os fatores de pró-coagulação e fibrinogénio se encontram aumentados em animais com HAC, tal como o complexo trombina-antitrombina (usualmente descrito como marcador subclínico de hipercoaguabilidade). Por outro lado, a antitrombina III (um agente anti-trombótico) encontra-se significativamente diminuído.

A obesidade, a hipertensão, o aumento do hematócrito e os longos períodos de decúbito podem contribuir para o desenvolvimento de tromboembolismo em animais com Síndrome de Cushing (Behrend, 2015).

O desenvolvimento de sinais respiratórios agudos como a dispneia, a ortopneia e a taquipneia, devem ser considerados suspeitos de tromboembolismo pulmonar (Behrend, 2015).

1.5.4. Diabetes mellitus

Os animais com HAC apresentam hiperglicemia e hiperinsulinemia leves (Behrend, 2015); todavia, aproximadamente 5 a 10% dos casos evoluem para diabetes mellitus (Melián et al., 2010; Herrtage & Ramsey, 2011).

O excesso de glucocorticoides, para além de induzir o aumento da gluconeogénese hepática, leva ainda à diminuição da utilização de glucose a nível periférico (Behrend, 2015), uma vez que provocam resistência à insulina ao atuarem como antagonistas competitivos desta (Herrtage & Ramsey, 2011).

1.5.5. Mucocélio biliar

A presença de mucocélio biliar associada à Síndrome de Cushing tem sido descrita por vários autores, embora ainda não se tenha comprovado (Mesich et al., 2009; Kutsunai et al., 2014; Behrend, 2015).

Num estudo realizado por Mesich e coautores, em 2009, envolvendo 78 animais com mucocélio biliar, 21% destes apresentaram HAC. De salientar que animais com HAC têm hiperlipidemia que, por sua vez, tem sido associada como fator de risco para o desenvolvimento de mucocélio na vesícula biliar (Kutsunai et al., 2014).

1.5.6. Infecções do trato urinário e cálculos urinários

As infecções do trato urinário estão descritas em 40 a 50% dos animais com Síndrome de Cushing (Melián et al., 2010). Devem-se sobretudo aos efeitos imunossupressores dos glucocorticoides e à retenção de urina numa bexiga urinária distendida, como consequência da PU e fraqueza muscular (Melian et al., 2010; Herrtage & Ramsey 2011).

A incidência de cálculos urinários no HAC é, ainda, desconhecida; no entanto, parece ser baixa (Behrend, 2015). Sabe-se que doenças que aumentem a excreção de cálcio na urina predispõem ao aparecimento de cálculos que contém cálcio na sua composição (Lulich et al., 1999) e, segundo Herrtage e Ramsey (2011), os glucocorticoides aumentam a excreção urinária de cálcio.

Devido ao potente efeito anti-inflamatório dos glucocorticoides, os animais podem permanecer assintomáticos, o que pode levar a infecções ascendentes e ao consequente desenvolvimento de pielonefrites, devido à ausência de uma intervenção atempada (Herrtage & Ramsey, 2011; Behrend, 2015).

1.5.7. Calcificação ectópica

O HAC está associado a um conjunto de alterações na homeostasia do cálcio.

A mineralização de tecidos moles como a traqueia, os brônquios, os rins e raramente as artérias e as veias, têm sido descritos (Ramsey, Tebb, Harris, Evans, & Herrtage, 2005).

O mecanismo fisiológico que leva à alteração no metabolismo do cálcio, em animais com HAC, não está bem compreendido; no entanto sabe-se que nesses animais existe um aumento da hormona da paratiroide (PTH) (Ramsey et al., 2005).

1.5.8. Outras complicações

A Síndrome de degenerescência aguda da retina (SARDS) é uma síndrome não inflamatória da retina em que ocorre degenerescência e perda de fotorreceptores, culminando em cegueira permanente (Stuckey et al., 2013). A síndrome tem sido associada ao HAC, devido ao facto de alguns animais com SARDS apresentarem sinais clínicos sugestivos de HAC, embora só alguns animais sejam positivos ao mesmo (Stuckey et al., 2013). Esta associação permanece ainda por provar (Melián et al., 2010).

O desenvolvimento agudo de fraqueza, letargia e mucosas pálidas com dor abdominal aquando do exame físico é sugestivo de rutura não traumática de adenomas ou adenocarcinomas na cavidade abdominal. Embora estes casos sejam raros, são motivo de urgência pois podem levar à morte do animal (Behrend, 2015).

1.6. Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais da Síndrome de Cushing baseiam-se nos dois principais sinais clínicos: a PU e a alopecia (Galac et al., 2010a). Tendo em conta a PU/PD, os principais diagnósticos diferenciais são: a doença renal crónica; diabetes mellitus; diabetes insipidus (central e renal); hepatopatia crónica; piómetra; polidipsia psicogénica; hipercalcemia; hipocalcemia e hipoadrenocorticismo. Tendo em conta somente a alopecia do tronco, o hipotireoidismo, a alopecia X, o hiperestrogenismo, as alopecias congénitas, as dermatofitoses, as demodicoses e as displasias foliculares fazem parte dos principais diagnósticos diferenciais (Schulman, 2004; Cerundolo, 2010;Thompson, 2014) .

1.7. Diagnóstico

O estabelecimento do diagnóstico presuntivo é baseado na anamnese, no exame físico e no resultado dos exames laboratoriais de rotina. A confirmação do diagnóstico é obtida pelos exames endócrinos funcionais e exames imagiológicos (Behrend, 2010).

1.7.1. Hemograma

No geral, animais com HAC apresentam um quadro de “leucograma de stress”, caracterizado por linfopenia, eosinopenia, neutrofilia e monocitose. A primeira deve-se a uma destruição provocada pelos esteróides. A eosinopenia deve-se ao sequestro destas células na medula óssea. Por sua vez, a neutrofilia e a monocitose são provocadas pela ação inibitória que os glucocorticoides exercem na migração destas células para os tecidos (Melián et al., 2010; Alenza, 2011).

Pode observar-se um aumento do número de eritrócitos (policitemia), embora não ocorra com muita frequência. A trombocitose está descrita numa elevada percentagem de casos. Pensa-se que estas alterações se devem aos efeitos de estimulação que os glucocorticoides exercem na medula (Herrtage & Ramsey, 2011) ou, no caso de policitemia, devido às dificuldades de uma ventilação adequada nestes animais (Melián et al., 2010).

1.7.2. Bioquímica sérica

1.7.2.1. Fosfatase alcalina (FA)

O aumento da atividade da FA ocorre em 85% a 95% dos animais doentes (Melián et al., 2010; Ling et al., 1979; Teske, Rothuizen, Bruijne, & Rijnberk, 1989). O aumento desta enzima deve-se à ação dos glucocorticoides no fígado, que aumentam a isoenzima da FA glucocorticoide-dependente, que está presente unicamente no cão. Contudo, a mensuração

desta isoenzima não é específica, uma vez que pode estar aumentada em hepatopatias, em doenças como a diabetes mellitus e em cães tratados com anticonvulsivos. O registo de valores de FA dentro do intervalo padrão não exclui o diagnóstico de HAC (Herrtage & Ramsey, 2011).

1.7.2.2. Alanina aminotransferase (ALT)

A ALT encontra-se moderadamente aumentada em animais com HAC; este aumento deve-se sobretudo à deposição de glicogénio nos hepatócitos (Melián et al., 2010).

1.7.2.3. Glucose

A glucose encontra-se geralmente aumentada em animais com HAC, embora só 10% dos casos tenham hiperglicemia marcada (> 200mg/dL) (Alenza, 2011).

1.7.2.4. Colesterol e triglicéridos

O aumento dos triglicéridos e do colesterol deve-se à estimulação da lipólise pelos glucocorticoides (Herrtage & Ramsey, 2011; Alenza, 2011). De facto, a hipercolesterolemia está descrita em 90% dos animais afetados (Behrend, 2015). Ainda assim, o aumento destes parâmetros é inespecífico, podendo ocorrer em afeções hepáticas, endocrinopatias, doenças colestáticas e no síndrome nefrótico (Herrtage & Ramsey, 2011).

1.7.2.5. Ureia

Aproximadamente 30 a 50% dos cães apresentam a ureia nos seus limites de referência ou abaixo destes, uma vez que os glucocorticoides favorecem a diurese induzindo a perda passiva de ureia pelo rim (Behrend & Melian, 2013).

1.7.2.6. Fósforo

A hipofosfatemia pode ser observada devido ao aumento da sua excreção na urina (Ramsey et al., 2005).

1.7.2.7. Sódio, cloro e potássio

Hipernatremia, hipocloremia e hipocalemia podem ocorrer, dada a função mineralocorticoide dos glucocorticoides, ainda que tenham pouco significado clínico e ocorram raramente (Ling et al., 1979).

1.7.3. Análise de urina

1.7.3.1. Densidade urinária

A densidade urinária é o parâmetro urinário que mais frequentemente se encontra alterado, sendo que estes animais apresentam uma urina diluída, devido à poliúria ($< 1,020$) (Behrend & Melian, 2013).

1.7.3.2. Proteinúria

A presença de proteínas na urina pode ser observada em mais de metade dos animais afetados (Smets et al., 2012). O rácio proteína/creatinina na urina (RPCU) encontra-se aumentado na presença de proteinúria ([RPCU] $<0,5$, normal). Num estudo realizado por Smets e seus colaboradores (2012), a média deste rácio foi de 1.66 em animais não tratados. A etiologia da proteinúria não é clara (Behrend, 2015); porém as glomerulopatias e a hipertensão são apontadas como possíveis causas.

1.7.3.3. Sedimento urinário

A piúria e a bacteriúria são possíveis achados em animais com infeção do trato urinário (ITU); porém ocorrem em apenas 18% dos casos, devido aos efeitos anti-inflamatórios dos glucocorticoides (Forrester, Troy, Dalton, Huffman, & Holtzman, 1999; Ling et al., 1979).

1.7.4. Testes endócrinos funcionais

Os vários testes endócrinos funcionais são divididos em dois tipos de testes: os que permitem a deteção do HAC e os de diferenciação entre HHD e de um tumor adrenal. Contudo, nenhum teste é infalível tanto no diagnóstico, como na diferenciação dos tipos de HAC (Behrend, Kooistra, Nelson, Reusch, & Scott-Moncrieff, 2013).

A medição da concentração de cortisol basal, por si só, não tem valor de diagnóstico, uma vez que a secreção de ACTH resulta numa quantidade variável de cortisol ao longo do dia. Mesmo em animais com HAC, esta concentração pode encontrar-se dentro dos valores de referência, assim como pode encontrar-se aumentada em doenças que não envolvam as adrenais (Kooistra & Galac, 2012;Behrend et al., 2013).

É importante ter em conta que a administração de certos fármacos pode interferir com o resultado dos testes (Behrend et al., 2013). O fenobarbital, para além de provocar sinais clínicos comuns ao HAC (PU,PD,PF), pode ainda levar ao aumento da FA e, por vezes, não se verificar supressão no teste de supressão pela dexametasona em dose baixa

(TSDDDB). Posto isto, é importante descontinuar o fármaco e substituir por outro anticonvulsivo quando há suspeita de HAC (Behrend, 2015; Behrend et al., 2013). Outras doenças que não afetam as adrenais podem, também, alterar os resultados dos testes funcionais (Gieger, Feldman, Wallack, & Dank, 2003).

1.7.4.1. Testes de deteção

Para confirmar o diagnóstico, são considerados três testes: a medição do rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU), o teste de supressão pela dexametasona em dose baixa (TSDDDB) e o teste de estimulação pela ACTH (TeACTH).

1.7.4.1.1 Rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU)

O RCCU baseia-se no facto da excreção urinária de cortisol ser um reflexo da sua produção nas glândulas adrenais. Deste modo, é possível interpretar a concentração de cortisol independentemente do volume de urina produzido, através da concentração de creatinina na urina, que é geralmente constante. Assim, a concentração de cortisol urinário é obtida dividindo a concentração de cortisol na urina pela concentração de creatinina urinária (Behrend, 2015). Para evitar o aumento do cortisol devido ao *stress*, a urina deve ser recolhida em casa, pelo menos um dia depois da visita ao veterinário (Behrend et al., 2002; Kooistra & Galac, 2012). A recolha de urina pode ser feita a qualquer hora do dia; porém a primeira urina matinal é preferível, uma vez que são várias horas de produção da mesma (Behrend et al., 2013). Embora os valores de referência variem consoante os laboratórios, um valor superior a 10×10^6 é considerado por alguns autores como o valor de referência para o diagnóstico de HAC (Herrtage & Ramsey, 2011) O RCCU é um teste de fácil realização, relativamente pouco dispendioso e vários estudos realizados apontam para uma boa sensibilidade, aproximadamente 92%-100%(Jensen, Iversen, Koch, Hoiert, & Petersen, 1997; Smiley & Peterson, 1993). Contudo, tem pouca especificidade, aproximadamente 20% a 22% e este valor diminui aquando de graves doenças não adrenais (Feldman & Mack, 1992; Smiley & Peterson, 1993).

Embora este teste geralmente tenha alta sensibilidade, todos os animais com um RCCU normal, mas com sinais clínicos com alta suspeita de HAC, devem ser submetidos a outros testes de confirmação. Devido à baixa especificidade, o aumento do RCCU, por si só, não é diagnóstico de HAC (Behrend, 2015).

1.7.4.1.2. Teste de supressão pela dexametasona em dose baixa (TSDDDB)

O teste de supressão pela dexametasona em dose baixa baseia-se na administração de um glucocorticoide, a dexametasona e avalia a sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao *feedback* negativo exercido pela mesma. Em condições fisiológicas, a dexametasona atua na hipófise diminuindo a secreção de ACTH, o que reduz, por sua vez, a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (Behrend et al., 2013).

A dexametasona pode ser administrada na forma de fosfato de dexametasona e de polietilenoglicol (0,01 e 0,015 mg/Kg IV, respetivamente). A concentração plasmática de cortisol deve ser avaliada antes (0 horas) e 4 e 8 horas após a administração de dexametasona. A mensuração dos valores às 0 horas e 4 horas serve para diferenciar o tipo de HAC (Kooistra & Galac, 2012). Assim, num cão saudável, a administração de dexametasona vai desencadear um *feedback* negativo e suprimir a secreção de cortisol, durante um período superior a 24 horas. Adicionalmente, a concentração de cortisol sanguínea vai ser usualmente, inferior a 1 - 1,5 µg/dL (30 - 45nmol/L), dependendo do laboratório (Behrend, 2015). Na presença de tumores da adrenal, não se verifica uma resposta à administração de dexametasona. Estes funcionam independentemente da secreção de ACTH endógena e a secreção de cortisol vai manter-se aumentada. No caso de tumores da hipófise, pode ocorrer uma redução transitória da cortisolémia, uma vez que pode haver uma sensibilidade reduzida do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, mas geralmente no decorrer de 8 horas o cortisol volta aos valores iniciais do teste (Nelson & Couto, 2014). A interpretação dos resultados obtidos pelo TSDDDB encontra-se na tabela 2. Se o TSDDDB falhar na supressão e o animal apresentar sinais clínicos compatíveis, é diagnosticado HAC (Melián et al., 2010).

Tabela 2 - Interpretação dos resultados obtidos pelo TSDDB. (Adaptado de Nelson & Couto, 2014)

[cortisol] após 4 horas	[cortisol] após 8 horas	Significado clínico
<1,5 µg/dL (45 nmol/L)	<1,5µg/dL	Sem significado clínico - Normal
<1,5µg/dL ou < que 50% do valor anterior à administração de dexametasona	>1,5 ou >1,5 µg/dL e < que 50% do valor anterior à administração de dexametasona	Sugestivo de HHD
>1,5µg/dL ou > que 50% do valor anterior à administração dexametasona	>1,5µg/dL e > que 50% do valor anterior à administração de dexametasona	HHD ou TA

O TSDDB apresenta alta sensibilidade, variando de 85% a 100% (Feldman, 1983; Reusch & Feldman, 1991; Van Liew, Greco, & Salman, 1997). Apresenta também a vantagem de, por vezes, poder diferenciar HHD de TA. No entanto, a especificidade é baixa, variando entre 44% a 73% (Feldman, 1983; Kaplan, Peterson, & Kemppainen, 1995; Van Liew et al., 1997), e apresenta como desvantagem o facto de necessitar de 8 horas para o resultado final, o que em muitos casos implica a hospitalização do animal e o aumento do stress, que pode influenciar os resultados (Behrend, 2015). Comparativamente ao TeACTH, não permite monitorizar a resposta ao tratamento nem detetar hiperadrenocorticismo iatrogénico (Melián et al., 2010).

1.7.4.1.3. Teste de estimulação pela ACTH (TeACTH)

A estimulação pela ACTH tem como objetivo promover a estimulação máxima de cortisol adrenal, medindo a concentração sérica de cortisol pré e pós-estimulação pela ACTH (Behrend & Kemppainen, 2001).

O teste pode ser iniciado a qualquer momento e são utilizados análogos sintéticos da ACTH, administrados normalmente na dose de 5 µg/Kg IV. Medir a concentração antes, e uma hora após a sua administração, permite obter resultados compatíveis ou não com HAC (Nelson & Couto, 2014). De facto, um valor do cortisol sérico superior ao valor considerado como padrão pelo laboratório é consistente com diagnóstico de HAC (Behrend & Kemppainen, 2001). Em cães com HHD, devido à constante sobrestimulação do córtex

adrenal, resulta em hiperplasia de ambas as glândulas adrenais que se encontram com capacidade de secretar grandes quantidades de cortisol. Tal como os TA, quando estimulados pela ACTH, tem a capacidade de secretar cortisol excessivamente. Na presença de hiperadrenocorticismos iatrogénicos, após a estimulação pela ACTH, os valores séricos de cortisol estão baixos, pois o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está suprimido pela ação dos glucocorticoides exógenos (Nelson & Couto, 2014) (Tabela 3).

Tabela 3 - Interpretação dos resultados obtidos pelo TeACTH. (Adaptado Nelson & Couto,2014)

[cortisol] após administração de ACTH	Significado clínico
Acima do nível de referência	Sugestivo de HAC
Abaixo do nível de referência	Sugestivo de HAC iatrogénico ou hipoadrenocorticismos
Dentro dos níveis de referência	Inconclusivo para HAC

O teste apresenta como vantagens: a sua utilização para monitorização terapêutica; a rapidez; segurança e simplicidade de execução e a capacidade de identificar animais com HAC iatrogénico. A sua maior desvantagem é a baixa sensibilidade, comparando com o TSDDDB variando de 57% a 95% (Behrend, 2015). A especificidade do teste varia de 59% a 93% (Reush & Feldman, 1991; Kaplan, 1995; Gieger et al., 2003; Behrend et al., 2005; Van Liew et al., 1997).

1.7.4.2. Testes de diferenciação

Os testes de diferenciação permitem diferenciar o HHD de TA (Merchant, 2004). Existem dois testes funcionais que permitem atingir este objetivo o teste de supressão com dexametasona em dose alta (TSDDA) e a medição da concentração de ACTH endógena. O TSDDDB pode, também, como já foi referido anteriormente, diferenciar os dois tipos de HAC. Em muitos casos, também os exames imagiológicos permitem fazer essa distinção (Behrend, 2015).

1.7.4.2.1. Doseamento da ACTH endógena (ACTHe)

A medição da concentração endógena da ACTH permite diferenciar os dois tipos de HAC espontâneo e é considerado o teste de diferenciação por excelência (Behrend, 2015). No HHD, as concentrações da ACTHe encontram-se normais ou aumentadas,

secundariamente à secreção excessiva do processo tumoral hipofisário. Na presença de um tumor na adrenal, estas concentrações encontram-se normalmente diminuídas, uma vez que o cortisol é secretado pelo tumor e funciona de uma forma quase autónoma, independentemente da estimulação pela ACTH. Então, devido ao *feedback* negativo que o cortisol exerce sobre eixo hipotálamo-hipófise, as concentrações de ACTH e CRH encontram-se diminuídas (Herrtage & Ramsey, 2011). É importante ter um cuidado especial com o manuseamento da amostra, uma vez que ACTH é uma molécula instável. Assim, deve ser processada rapidamente, colhida para um tubo com ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA), centrifugada imediatamente e, por fim, idealmente deve ser submetida à congelação (Behrend et al., 2013). A principal desvantagem que este teste apresenta é a sua baixa sensibilidade.

1.7.4.2.2. Teste de supressão pela dexametasona em dose alta (TSDDA)

Conforme anteriormente referido, os tumores das adrenais funcionam independentemente da secreção de ACTH. Então, qualquer que seja a dose de dexametasona administrada, não se vai verificar supressão de cortisol por parte do tumor, contrariamente ao que ocorre nos tumores hipofisários, em que uma dose superior geralmente vai levar a supressão da secreção de ACTH pelo tumor (Nelson & Couto, 2014). Em 75% dos cães com HHD verifica-se algum tipo de supressão no TSDDB (Kooistra & Galac, 2012). Em cães em que foi diagnosticado HAC e não existiu qualquer tipo de supressão pelo TSDDB, há 50% de hipótese de ser um tumor adrenal ou um tumor hipofisário e outros testes devem ser efetuados para diferenciar o tipo HAC (Melián et al., 2010). O protocolo utilizado neste teste é semelhante ao TSDDB; no entanto, a dose utilizada é superior (0,1mg/Kg IV dexametasona). De igual modo, as vantagens e desvantagens são semelhantes à do TSDDB (Behrend, 2015).

1.7.4.2.3. Combinação TSDDA e RCCU

A realização deste teste pode ser feita pelo proprietário. A primeira urina matinal deve ser recolhida durante dois dias consecutivos, imediatamente após a segunda colheita é administrada dexametasona em dose alta de 8 em 8 horas, PO e, finalmente, após a última administração, deve ser recolhida a próxima urina matinal. Se o valor do cortisol, na última urina recolhida, for menor que 50% do valor da média das duas primeiras urinas, é diagnosticado HHD. A falta de supressão não confirma um tumor adrenal (Behrend et al., 2013). A combinação destes dois testes tem a vantagem de, simultaneamente, confirmar e

diferenciar o tipo HAC (Behrend, 2015), assim como o facto de poder ser feito em casa sem induzir o animal em stress (Melián et al., 2010).

1.7.5. Imagiologia

1.7.5.1 Radiografia torácica e abdominal

As alterações sugestivas de HAC observadas na radiografia torácica e abdominal podem ser várias, podendo destacar-se, entre estas, a mineralização da traqueia e das paredes brônquicas, bem como das glândulas adrenais e outras estruturas tais como: a mucosa gástrica, a aorta e outros tecidos moles (Schwarz, Stork, Mellor, & Sullivan, 2000; Herrtage & Ramsey, 2011). Os resultados radiográficos que se verificam com maior frequência são a hepatomegalia, o abdómen pendular e a distensão da bexiga urinária com ou sem a presença de cálculos (Herrtage & Ramsey, 2011). Para além destes, verificam-se sinais radiológicos de falha cardíaca congestiva, de tromboembolismo pulmonar e osteopenia, embora sejam raramente observados (Herrtage & Ramsey, 2011) Por fim, alterações sugestivas de metástases pulmonares ocorrem raramente em animais com TA (Kyles et al., 2003).

1.7.5.2. Ecografia

A ecografia, comparativamente à radiografia, é um exame complementar do diagnóstico de HAC mais relevante, uma vez que ambas as adrenais são visualizadas rotineiramente com ou sem alterações (Reusch & Feldman, 1991; Schwarz et al., 2000; Behrend, 2015).

Em muitos dos casos, a imagem ecográfica permite distinguir HHD de TA, dependendo dos resultados do exame (Kintzer, Tidwell, Penninck, & Besso, 1997) e permite visualizar alterações de outras estruturas abdominais como, por exemplo, hepatomegalia, cistite e possíveis metástases (Melián et al., 2010).

A espessura (distância ventro-dorsal da adrenal) é a medida mais utilizada e fidedigna para avaliar o tamanho das adrenais e 7,4 mm de espessura é aceite como o limite superior de um animal saudável. No entanto, estes valores podem variar consoante o tamanho e a idade dos animais (Kintzer et al., 1997). Aquando do exame ecográfico, na presença de HHD, ambas as glândulas adrenais surgem de tamanho aumentado ou dentro da normalidade e, frequentemente, com uma ecogenicidade considerada normal (parênquima homogéneo e hipocóico relativamente ao córtex renal) (Figura 8). De modo diverso, uma única glândula aumentada, irregular e com ecotextura e ecogenicidade alterada, apresentando a glândula contra-lateral atrofiada (<4 a 5 mm de espessura), pode

ser indicativo de TA. Adicionalmente, estes tumores podem ter áreas hiperecóicas, formando sombra acústica, sugestivo de mineralização (Behrend, 2015).

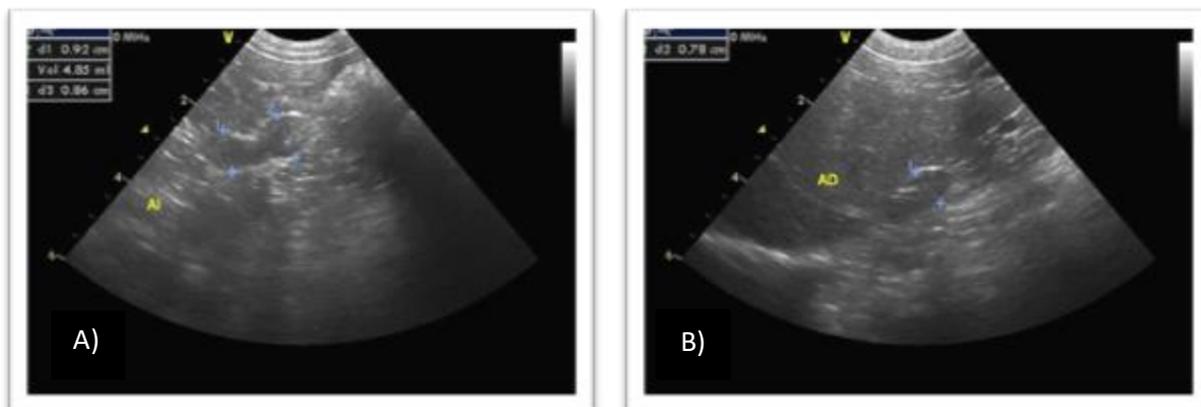


Figura 8 – Imagem ecográfica das glândulas adrenais. A)- Aspeto ecográfico da glândula adrenal esquerda de um canídeo com HHD, com 9 mm de espessura, forma considerada normal e com uma ecogeneidade hipoeecóica no centro (medula) e mais hiperecogénica nos bordos (córtex). B) Glândula adrenal direita do mesmo animal, com 7,8 mm de espessura e com uma ecogeneidade normal (imagens cedidas gentilmente pelo Hospital ARS Veterinária).

1.7.5.3. Tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RM)

A Tomografia computadorizada e a ressonância magnética são dois métodos auxiliares de diagnóstico da Síndrome de Cushing. Estes exames têm grande utilidade, sobretudo na identificação de tumores hipofisários (Behrend, 2015). Quando na presença de uma neoplasia na hipófise de tamanho superior a 1 cm torna-se relativamente fácil a sua identificação por ambas as técnicas. Porém, o mesmo não acontece com os microadenomas, uma vez que, para além da difícil visualização, podem não ser observados por estas técnicas (Auriemma, Barthez, van der Vlugt-Meijer, Voorhout, & Meij, 2009) . Embora a RM seja o método de eleição em medicina humana para detetar microadenomas, um estudo realizado em cães, em 2009, comparando as duas técnicas, revelou resultados semelhantes (Auriemma et al., 2009) . Estes dois métodos fornecem informação importante quanto ao tratamento e prognóstico no HHD, relativamente ao tamanho do tumor, envolvimento de estruturas adjacentes e presença/ausência de sinais neurológicos (Galac et al., 2010a; Behrend, 2015).

1.8. Tratamento

O tratamento a instituir, médico ou cirúrgico, dependerá do tipo de HAC presente. (Behrend, 2015).

1.8.1.Tratamento médico

1.8.1.1. Trilostano

O trilostano é um esteroide sintético, inibidor competitivo da 3 beta-hidroxoesteróide desidrogenase (3 β -HSD), enzima essencial à conversão da pregnenolona em progesterona na glândula adrenal, inibindo assim a produção de cortisol (Ramsey, 2010). A dose inicial varia de 1 a 5 mg/Kg SID ou BID, e deve ser administrado na hora das refeições para aumentar a absorção intestinal (Ramsey, 2010; Melián et al., 2010;Behrend, 2015). A monitorização do animal é realizada com recurso ao teste de estimulação pela ACTH, passados 10 a 14 dias, caso o animal apresente níveis estáveis de cortisol e sem efeitos adversos. Posteriormente, o animal deverá ser reavaliado passados 30 a 90 dias e, posto isto, de 3 em 3 meses. O protocolo de tratamento é igual para o HHD e para os TA (Behrend, 2015). Estudos realizados revelam que em mais de 90% dos cães com HHD existe uma excelente eficácia na supressão de cortisol e no controlo dos sinais clínicos com o uso do trilostano (Braddock, Church, Robertson, & Watson, 2003; Galac, Buijtel, Mol, & Kooistra, 2010b).

Os efeitos adversos estão descritos, mas são raros. A letargia e perda de apetite podem ocorrer logo após o início do tratamento devido à diminuição rápida de cortisol. Adicionalmente, vômitos, diarreia e perda de peso podem surgir devido ao desenvolvimento de hipoaldosteronismo e hipocortisolemia (Melián et al., 2010). A necrose das glândulas adrenais, secundária ao uso do trilostano, é um dos efeitos mais graves que tem vindo a ser confirmado (Ramsey, 2010).

1.8.1.2. Mitotano

O mitotano (o,p`-DDD) é uma substância adrenolítica que causa necrose seletiva das zonas fasciculada e reticulada do córtex adrenal. Em doses altas, o mitotano pode provocar necrose também da zona glomerulosa (Melián et al., 2010;Behrend, 2015). Assim, pode ser utilizado de duas formas terapêuticas, consoante o objetivo pretendido: pode provocar a destruição seletiva da zona fasciculada e reticular fazendo-se, desta forma, o controlo do estado de hipercortisolemia ou pode ser utilizado para provocar adrenalectomia medicamentosa. Esta última opção destrói o córtex adrenal na totalidade e converte o HAC em hipoadrenocorticism (Nelson & Couto, 2014). O tratamento com mitotano apresenta excelentes resultados em cerca de 80% dos cães com HHD; no entanto em cães com

tumores adrenais a eficácia é inferior, e podem necessitar de doses maiores deste fármaco (Herrtage & Ramsey, 2011).

1.8.1.2.1. Destruição seletiva da glândula adrenal:

O protocolo do tratamento com o mitotano divide-se em duas fases: a fase de indução e a de manutenção. A fase de indução é iniciada com uma dose de 40 a 50 mg/Kg PO, que deve ser dividida na toma de duas doses diárias. A absorção do mitotano é mais eficaz na presença de lípidos; assim deve ser administrado na hora das refeições e com comida rica em gordura (Kintzer & Peterson, 1991; Behrend, 2015). Esta fase pode ter uma duração variável e deve ser controlada com o teste de estimulação pela ACTH 8 dias após o início do tratamento ou quando o animal apresente redução do apetite e da poliúria ou sinais como vômitos e diarreia (Nelson & Couto, 2014). Se os sinais clínicos e o resultado do teste endócrino estiverem controlados, é iniciada a fase de manutenção (Melián et al., 2010). A administração de glucocorticoides durante a fase de indução, para contrariar os efeitos da hipocortisolemia provocada pelo mitotano, é controversa. De facto, alguns autores acreditam que a prednisolona, em doses baixas, pode ser administrada para minimizar e evitar sinais como vômitos e diarreia (Behrend, 2015).

A fase de manutenção é feita durante toda a vida do animal e a dose é aproximadamente de 50 mg/Kg por semana PO. A monitorização deve ser feita passados 1, 3 e 6 meses do início da terapia de manutenção e, posteriormente, a cada 3 meses. Caso os valores pós-ACTH ainda se encontrem alterados, a dose de manutenção deve ser reajustada e reavaliada passado um mês (Behrend, 2015). Segundo Nelson e Couto (2014), a maioria dos animais não necessitam de uma redução na dose, mas sim de um aumento. Tal foi corroborado por Kintzer e Peterson, em 1991, num estudo realizado em 184 cães com HHD, no qual concluíram que a maioria dos animais necessitou de um aumento da dose de mitotano na fase de manutenção.

1.8.1.2.2. Destruição não seletiva da glândula adrenal :

A adrenalectomia medicamentosa tem como objetivo a destruição total do córtex da adrenal, com consequente hipoadrenocorticismo iatrogénico. A dosagem utilizada é de 50 a 75 mg/Kg/dia e deve ser dividida em 3 ou 4 tomas diárias acompanhadas com comida, durante 25 dias consecutivos (Behrend, 2015). Ao terceiro dia de tratamento, o animal deve iniciar a medicação para a insuficiência adrenocortical (prednisolona e mineralocorticoides), que durará durante toda a vida do animal (Galac et al., 2010; Behrend, 2015).

O tratamento de destruição não seletiva tem algumas desvantagens, tendo em conta que é consideravelmente mais caro e a mortalidade é geralmente superior a 12%, uma vez

que a ausência de tratamento para a insuficiência adrenocortical pode ser fatal (Behrend, 2015).

Este protocolo tem uma remissão clínica de cerca de 86% em cães com HHD (Behrend, 2015). Porém, estão descritas recidivas em 33% dos animais (Nelson & Couto, 2014).

1.8.1.3. Cetoconazol

O Cetoconazol é um derivado do imizol, com ação anti-fúngica, que inibe de forma reversível a esteroidogênese adrenal (Galac et al., 2010). É um fármaco que tem poucos efeitos na atividade mineralocorticoide (Coster, Beerens, Dom, & Willemsens, 1984; Melián et al., 2010). Este fármaco é utilizado raramente no tratamento de HAC, uma vez que tem menor eficácia que o mitotano e o trilostano (Behrend, 2015). Assim sendo, é mais utilizado como substituto do mitotano em cães que são intolerantes a este fármaco ou em animais com tumores na glândula adrenal, uma vez que estes apresentam maior resistência ao mitotano. Mais, é utilizado também na estabilização de cães antes da adrenalectomia. A dose inicial é de 5 mg/Kg BID, PO e a dose deve ser aumentada gradualmente, tendo em conta o resultado do TeACTH (Nelson & Couto, 2015).

1.8.1.4. Outras opções terapêuticas

1.8.1.4.1 Selegilina (L-Deprenyl)

A selegilina afeta o metabolismo do neurotransmissor dopamina, aumentando as suas concentrações o que resulta na inibição da secreção de ACTH pelo lobo intermédio da hipófise. Assim, pode ser usada no tratamento de HHD (Herrtage & Ramsey, 2011). No entanto, um estudo demonstrou apenas 20% de eficácia em cães com HHD, devido à ausência de resposta por parte da maioria dos animais. Posto isto, a selegilina não é recomendada no tratamento (Reusch, Steffen, & Hoerauf, 1999).

1.8.1.4.2. Ácido Retinóico

O ácido retinóico inibe a invasão, a proliferação e o crescimento celular e induz apoptose em várias células tumorais (Castillo et al., 2006). Reduz a produção ACTH pelo tumor, demonstrando eficácia no tratamento do hiperadrenocorticismo de origem hipofisária (Behrend, 2015). Um estudo demonstrou a redução do tamanho de tumores hipofisários durante 180 dias de tratamento, obtendo melhores resultados quando comparado com o cetoconazol (Castillo et al., 2006). Porém, para o seu uso ser efetivamente concretizado,

devem ser feitos mais estudos sobre a sua eficácia e eficiência relativamente ao mitotano e trilostano.

1.8.1.4.3. Radioterapia

A radioterapia é utilizada geralmente no tratamento de macrotumores hipofisários, com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor e melhorar os sinais neurológicos, provocados por este. A terapia com radiação é considerado o único tratamento eficaz para macrotumores de origem hipofisária (Behrend, 2015). No entanto, o HHD deve ser tratado medicamente, uma vez que os sinais clínicos de HAC podem permanecer (Herrtage & Ramsey, 2011). A radiação é fornecida de forma fracionada, ao longo de várias semanas (Nelson & Couto, 2014).

1.8.1.4.4. Bromocriptina; ciproheptadina; metiropona e aminoglutetimida

Os fármacos acima descritos, já utilizados em medicina humana, têm sido sugeridos para o tratamento do HAC em cães. Porém, em medicina veterinária não revelaram a mesma eficácia (Herrtage & Ramsey, 2011; Behrend, 2015).

1.8.2. Tratamento cirúrgico

1.8.2.1. Adrenalectomia

A adrenalectomia é o tratamento de eleição para os tumores adrenais. Contudo é uma técnica difícil e as complicações intra e pós- operatórias são comuns. A cirurgia não deve ser realizada na presença de metástases do tumor, de identificação de elevado risco anestésico ou de grande probabilidade de tromboembolismo (Behrend, 2015). Os tumores com diâmetro superior a 5 cm são de difícil e complicada remoção, ainda que extraídos por um experiente cirurgião. Quanto maior o tamanho da massa, maior a probabilidade de ser um carcinoma e maior a probabilidade de existirem metástases. O tratamento médico é uma alternativa viável nestes casos (Galac et al., 2010a).

Melián e coautores (2010) afirmam que 50% dos animais desenvolvem complicações pós-operatórias. Embora estudos recentes revelem uma percentagem mais baixa (Lang et al., 2011; Schwartz et al., 2008; Barrera, Bernard, Ehrhart, Withrow, & Monnet, 2013). As complicações mais comuns são: hipocortisolemia, tromboembolismo pulmonar, falha renal aguda e pancreatite (Schwartz et al., 2008) . Durante e após a intervenção cirúrgica, deve ser administrado ao animal terapia glucocorticoide (dexametasona e prednisolona). Quando o animal estiver a beber e comer normalmente, a dose deve ser progressivamente diminuída

durante os 3-4 meses seguintes, até a glândula contralateral se tornar funcional (Nelson & Couto, 2014). Quando o procedimento é bilateral, o animal terá de fazer terapia mineralocorticoide e glucocorticoide para toda a vida (Melián et al., 2010; Galac et al., 2010a).

1.8.2.2. Hipofisectomia

O objetivo da cirurgia é a remoção do tumor hipofisário na totalidade, reduzindo desta forma os efeitos da hipersecreção de ACTH por este. É considerado o tratamento de eleição para o HHD em medicina humana (Rees et al., 2002). No entanto, em medicina veterinária esta técnica começou a ser utilizada mais tarde e ainda tem algumas limitações, uma vez que o sucesso desta microcirurgia depende da experiência do cirurgião e de uma monitorização pré e pós-cirúrgica detalhada e exaustiva (Melián et al., 2010). A existência no hospital de equipamentos de TAC e/ou RM são essenciais para a monitorização (Meij et al., 1998). As complicações mais comuns após a cirurgia incluem hipernatremia, queratoconjuntivite seca, diabetes insipidus e hipotiroidismo secundário (Rees et al., 2002; Melián et al., 2010).

1.9. Prognóstico

O prognóstico depende da abordagem terapêutica, do tipo de HAC, da presença de doenças concomitantes, das complicações associadas à doença e, ainda, da idade do animal.

Os cães com tumores adrenais têm uma esperança média de vida inferior a cães com tumores hipofisários visto que, frequentemente, os tumores na hipófise são benignos, normalmente adenomas. Ao passo que, os tumores das adrenais são muitas vezes identificados como carcinomas e associados a tromboembolismo (Barker et al., 2005; Arenas, Melián, & Pérez-Alenza, 2014).

O tratamento médico pelo uso do mitotano, comparativamente ao trilostano, não apresenta diferenças significativas em termos de esperança média de vida (Arenas et al., 2014; Barker et al., 2005; Ramsey, 2010). Alguns autores referem que esperança média de vida é de aproximadamente 16 (Arenas et al., 2014) e 23 meses (Barker et al., 2005). Porém, estudos demonstram que a percentagem de efeitos secundários adversos é consideravelmente maior com o uso de mitotano, comparativamente ao trilostano (Arenas et al., 2014; Ramsey, 2010).

A adrenalectomia em cães está associada a uma alta taxa de mortalidade (Melián et al., 2010). Todavia, os estudos revelam que os animais que sobrevivem até ao momento da alta médica, têm uma esperança média de vida superior a 12 meses (Schwartz et al., 2008;

Massari, Nicoli, Romanelli, Buracco, & Zini, 2011). Os carcinomas, a trombose venosa, os tumores de maiores dimensões e as metástases, são fatores de mau prognóstico (Massari et al., 2011).

Cães sujeitos a hipofisectomia têm um bom prognóstico. Um tumor de grandes dimensões está associado a um pior prognóstico que um tumor de pequenas dimensões (Meij et al., 1998). No entanto, a ocorrência de recidivas é um problema tanto em medicina humana, como em veterinária, pois estudos revelam percentagens de recidivas de 25%, 11,6% e 5%, respetivamente (Meij et al., 1998; Rees et al., 2002; Hanson et al., 2005).

2. OBJETIVOS

- Caracterizar a população de animais afetados em relação à idade, raça, peso vivo e ao gênero;
- Identificar os sinais clínicos de cães sob suspeita de hiperadrenocorticismos;
- Avaliar e caracterizar a frequência dos sinais clínicos;
- Descrever os resultados da bioquímica sérica e dos testes funcionais utilizados;
- Descrever os resultados do exame ecográfico e do exame radiográfico;
- Descrever o tratamento efetuado aos animais em estudo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra deste estudo é constituída por 11 cães, os quais foram observados durante o estágio realizado no Hospital Veterinário de Trás-os-Montes, em Vila Real e no Hospital ARS Veterinária, em Barcelona durante o período de setembro de 2015 a abril de 2016.

O estudo engloba cães que se apresentaram à consulta com suspeita de HAC e que foram sujeitos a uma anamnese e exame físico detalhados. Devido a questões monetárias, nem todos os cães realizaram todas as provas propostas pelo médico clínico. O diagnóstico foi, assim, realizado com base nos sinais clínicos, nas análises laboratoriais, nos testes funcionais e nos exames imagiológicos.

A análise de urina foi realizada aquando das análises à bioquímica sérica, ainda sem confirmação da doença.

Os dois testes funcionais utilizados foram o TeACTH, realizado em 3 dos 11 casos, e o TSDDDB, realizado nos 8 restantes. Para a realização do primeiro teste, procedeu-se à recolha de sangue antes de- e uma hora após- a administração de ACTH sintética (Synacthen ®Depot NOVARTIS), na dose 5 µg/Kg IV. O segundo teste foi realizado através da colheita de sangue e posterior administração de fosfato sódico de dexametasona (Vetacort®, Vetoquinol) na dose de 0,01 mg/Kg IV, com colheita de sangue 4 e 8 horas após a sua administração. Em ambos os hospitais as análises das amostras foram realizadas em laboratórios exteriores aos mesmos.

Na maioria dos animais, a medição da pressão arterial e as ecografias abdominais foram realizadas após a confirmação de HAC pelos testes funcionais.

A análise estatística (média, desvio padrão, frequência absoluta e relativa) dos dados foi realizada com recurso ao programa Microsoft Excel e ao SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Os resultados são apresentados ao longo do estudo na forma de gráficos, tabelas e interpretados em comparação com a bibliografia consultada.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização epidemiológica dos animais com HAC

A população estudada é constituída por 11 cães (n=11). Estes animais foram avaliados relativamente ao género, idade, peso vivo e raça, os dados obtidos encontram-se na tabela 4.

Tabela 4 - Caracterização da amostra relativamente à raça, idade, género e peso.

Cão	Raça	Idade	Género	Peso
1	Yorkshire Terrier	14	Fêmea	4,8 Kg
2	Caniche	14	Fêmea	7 Kg
3	Serra da Estrela	13	Fêmea	33 Kg
4	SRD	14	Fêmea	12 Kg
5	Maltês	10	Fêmea	6,5 Kg
6	Yorkshire Terrier	13	Fêmea	8,6 Kg
7	SRD	9	Macho	18 Kg
8	Caniche	10	Fêmea	9,8 Kg
9	SRD	11	Macho	11 Kg
10	Pastor alemão	10	Fêmea	28 Kg
11	Caniche	8	Fêmea	7,5 Kg

SRD- Sem raça definida

4.1.1. Gênero

Quanto aos animais da população, 18% (n=2) eram machos e 82% (n=9) eram fêmeas (Gráfico 1).

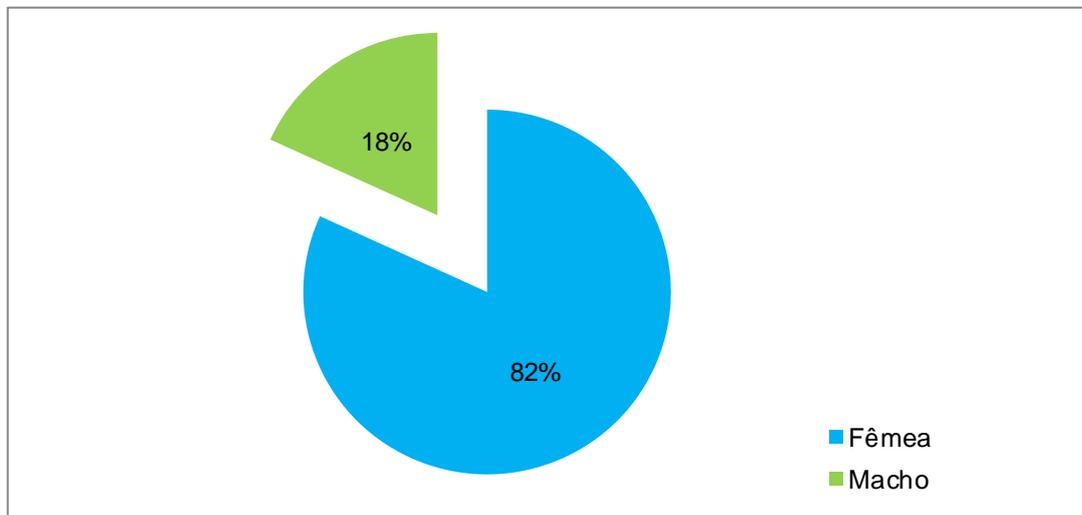


Gráfico 1 - Distribuição da amostra em função do gênero na população em estudo (n=11).

4.1.2. Raça

No que concerne a raças, evidenciou-se que a maioria eram cães da raça Caniche (n=3) e cães SRD (n=3), representando, cada uma delas, 27,3% da população. Seguiu-se a raça Yorkshire Terrier, correspondendo a 18,2% (n=2) e, seguidamente, as restantes raças Maltês, Pastor Alemão e Serra da Estrela, que foram as raças com menor frequência 9,1% (n=1), cada uma (Gráfico 2).

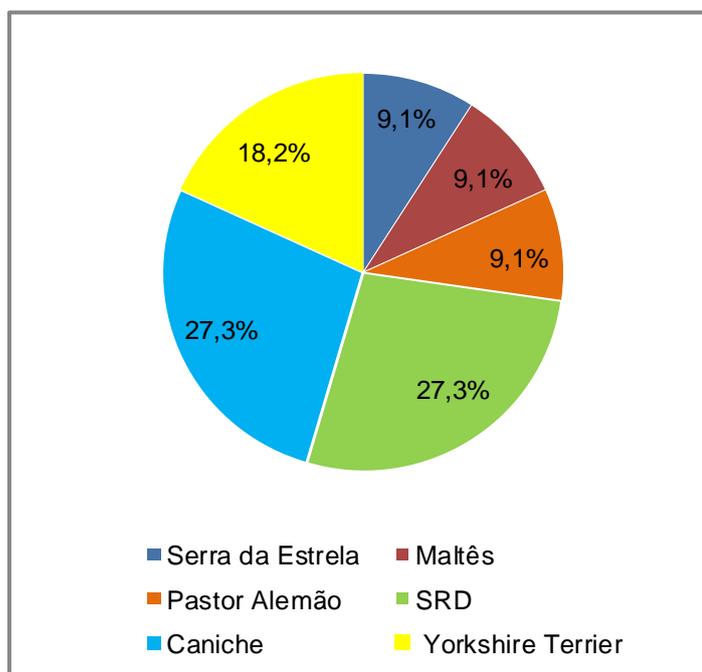


Gráfico 2 - Caracterização da amostra em função das raças presentes na população em estudo (n=11).

4.1.3. Idade

Os animais afetados tinham idades compreendidas entre os 8 e os 14 anos. A média de idades foi de 11,36 anos (desvio padrão 2,29).

4.1.4. Peso

Relativamente ao peso, verificou-se que 81,82% (n=9) apresentavam peso inferior a 20 Kg. A média dos pesos foi de 13,29 Kg (desvio padrão 9,27).

4.2. Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais frequentes foram a PU/PD, que ocorreram em 81,82% (n=9) dos animais. Foi identificado abdómen pendular em 45,45% (n=5) dos animais. Os sinais clínicos de polifagia e fraqueza muscular estiveram ambos presentes em 27,27% (n=3) dos casos. E, por fim, as alterações respiratórias foram detetadas em 18,18% (n=2) da população (Gráfico 3).

Relativamente às manifestações dermatológicas, a presença de alopecia foi o sinal clínico mais frequente, ocorrendo em 63,64% (n=7) dos animais. A presença de pele fina, com visualização dos vasos subcutâneos e hiperpigmentação, verificou-se, em 27,27% (n=3) dos casos, estando presentes ambos os sinais. O pioderma e a seborreia foram detetados em 18,18% (n=2) da população. A *calcinosis cutis* e os comedões, estiveram presentes em 9,09% (n=1) dos casos (Gráfico 4).

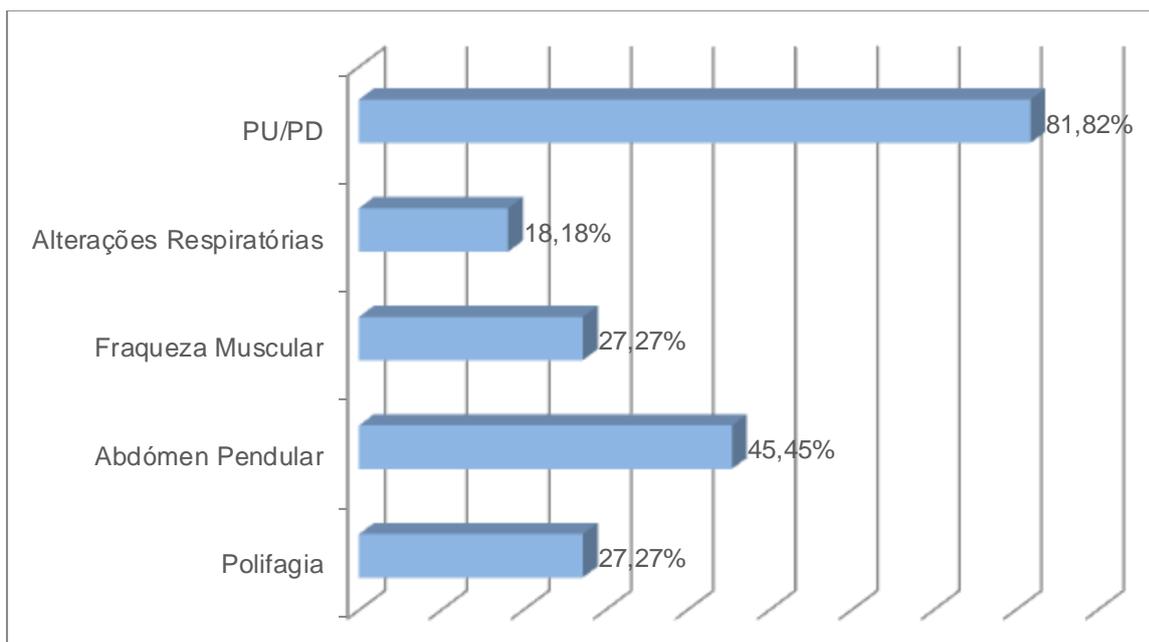


Gráfico 3 - Distribuição dos sinais clínicos não dermatológicos na população em estudo (n=11).

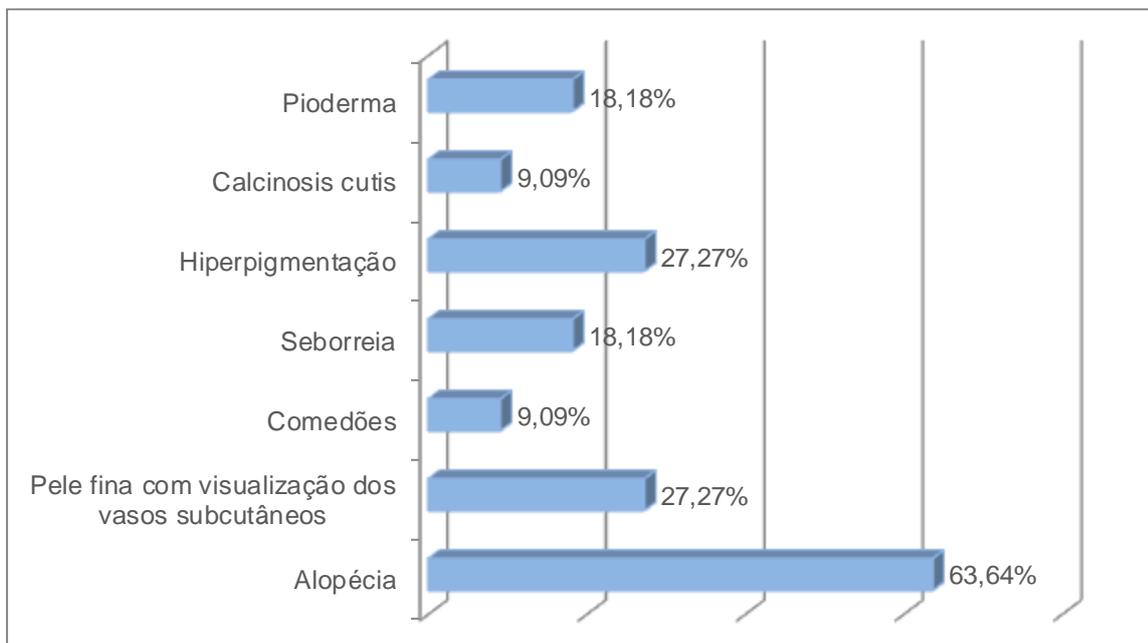


Gráfico 4 - Distribuição dos sinais clínicos dermatológicos na população em estudo (n=11).

4.3. Resultados dos exames complementares

Embora nem todos os animais tenham realizado os mesmos exames complementares, o hemograma, a bioquímica sérica, a análise de urina e a ecografia foram realizados na maioria da população.

4.3.1. Hemograma

O hemograma foi realizado em todos os canídeos da população. Apenas foram detectadas alterações significativas neste exame em dois cães (cão 5 e cão 9). O cão 5 apresentou linfopenia, eosinopenia e neutrofilia e o cão 9 revelou eosinopenia, neutrofilia e trombocitose.

4.3.2. Análise de urina

A análise de urina foi realizada em 9 dos 11 animais em estudo. A densidade urinária estava diminuída em 66,67% (n=6) dos animais (1.009; 1.012; 1.010; 1.020; 1.002; 1.017). Foi detetada, através da análise ao sedimento urinário, ITU em 22,22% (n=2) dos casos e cristais urinários num destes animais. Em 33,33% (n=3) da população verificou-se proteinúria. Os resultados estão apresentados no gráfico 5.

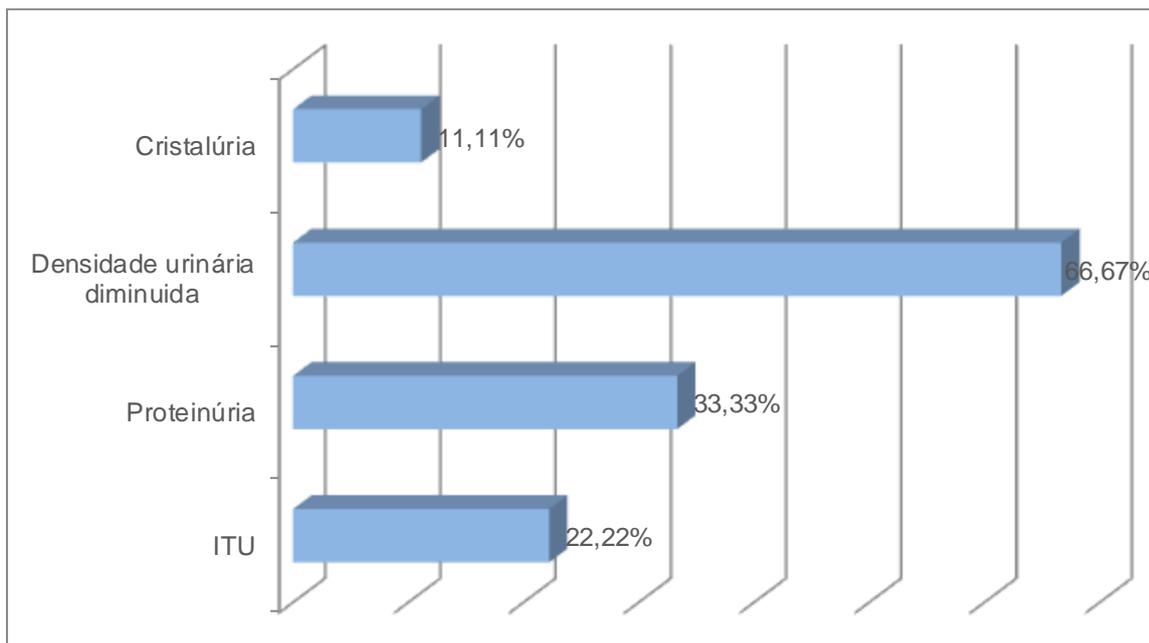


Gráfico 5 - Alterações encontradas na análise de urina na população em estudo (n=9).

4.3.3. Bioquímica sérica e testes de funcionalidade

Os animais do estudo não foram sujeitos à medição dos mesmos parâmetros. No entanto, foi realizada, em todos os animais a medição da FA, da ALT, do colesterol, dos triglicéridos, da glicose sanguínea, da ureia e da creatinina.

Os resultados referentes a cada animal, para cada um dos parâmetros que se revelaram alterados, encontram-se nos gráficos abaixo representados (Gráficos 6, 7, 8, 9 e 10) e na tabela 5. Não foi realizado o gráfico para os valores de creatinina, uma vez que todos os animais apresentaram este parâmetro dentro dos valores padrão.

Tabela 5 – Resultados da bioquímica sérica.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	VR
FA (U/L)	700	33	876	712	236	543	789	434	800	708	560	<130
ALT (U/L)	15	502	50	100	145	104	124	16	80	65	11	2-50
Triglicéridos (mg/dL)	79	438	124	853	39	351	78	78	55	100	560	20-112
Colesterol (mg/dL)	224	374	256	280	251	186	267	399	200	208	330	108-300
Glucose (mg/dL)	96	117	110	80	99	94	100	108	88	94	79	54-100
Ureia (mg/dL)	30,4	47	71	80	12	59,9	40	55	34	56	32	10-76

VR-valor de referência

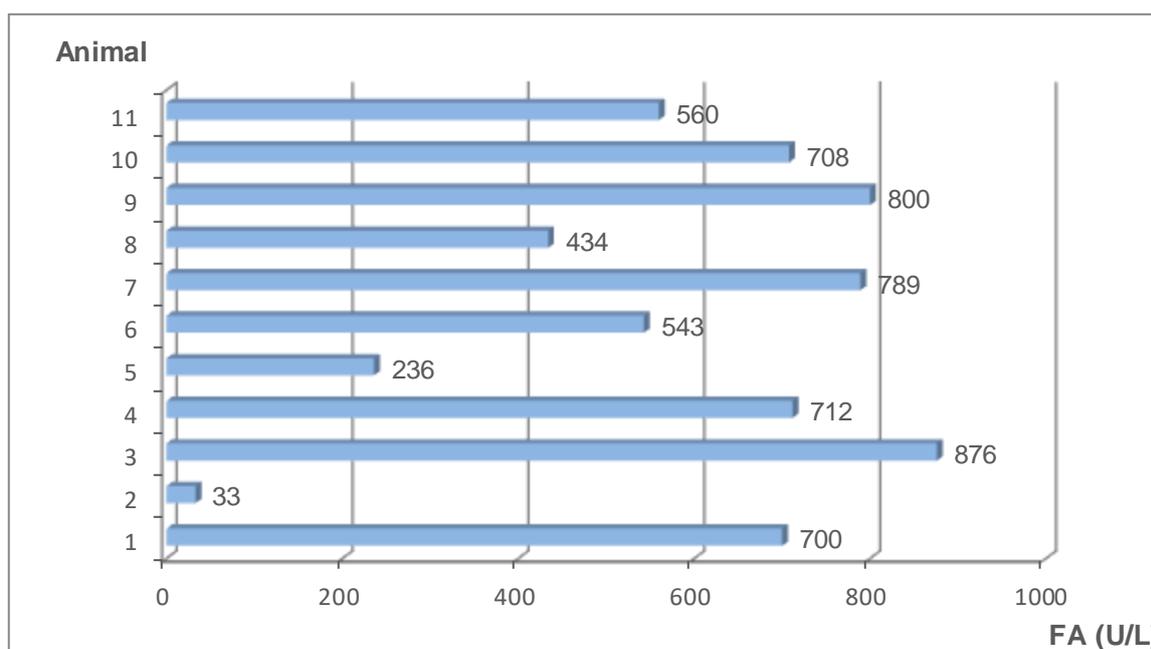


Gráfico 6 - Resultados da mensuração da FA para cada um dos animais avaliados (n=11).

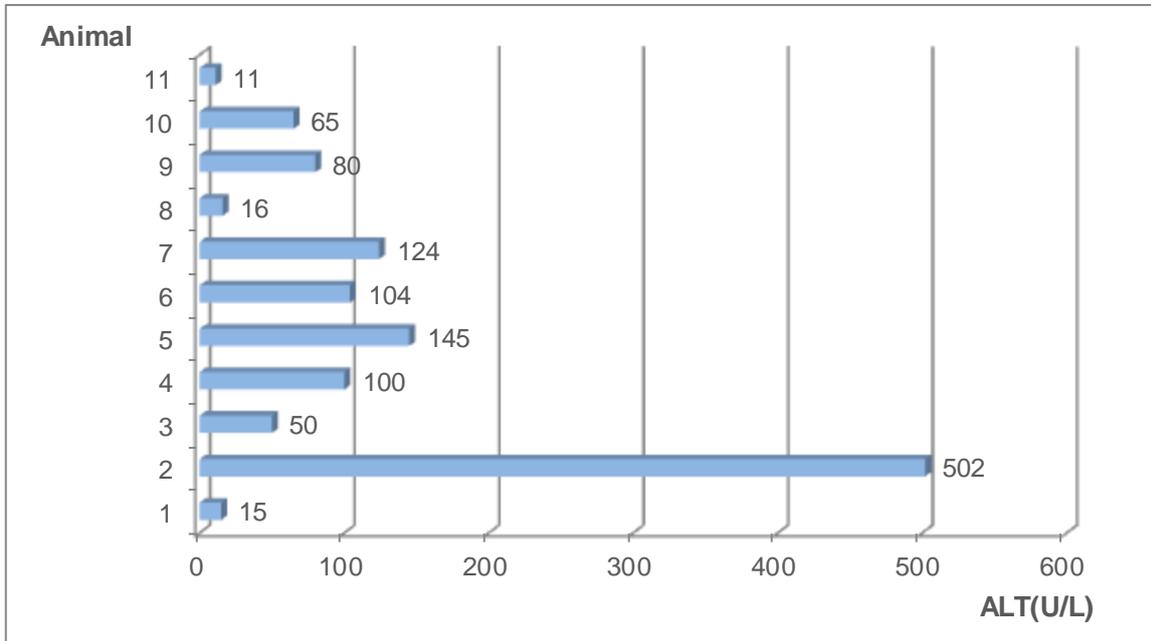


Gráfico 7 - Resultados da mensuração da ALT para cada um dos animais avaliados (n=11).

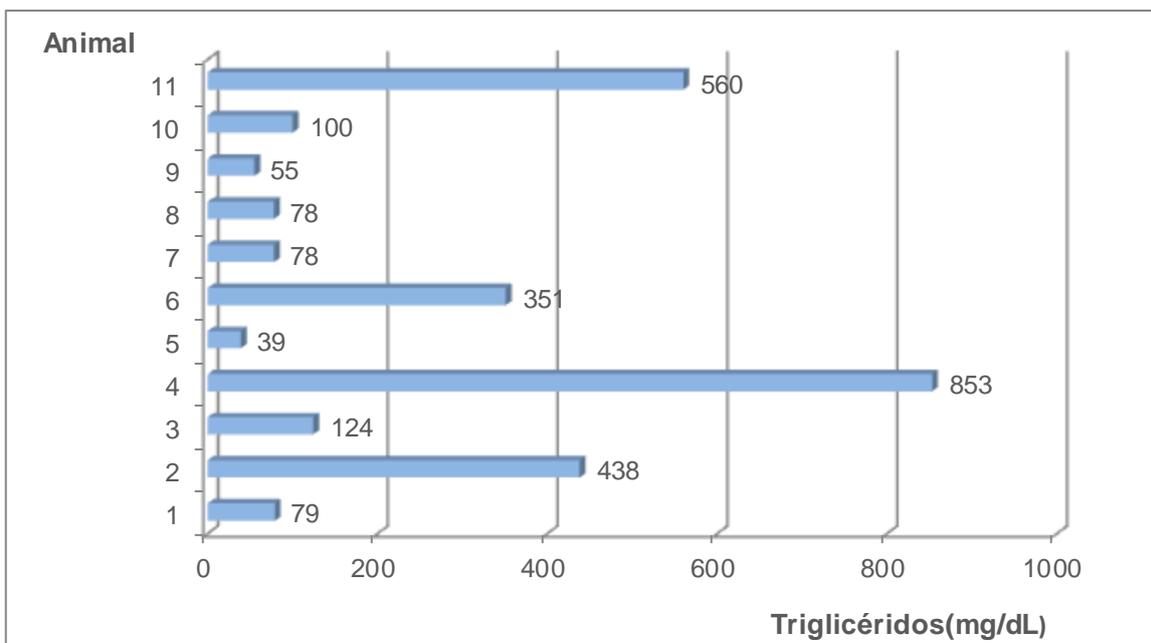


Gráfico 8 - Resultado da mensuração dos triglicéridos para cada um dos animais avaliados (n=11).

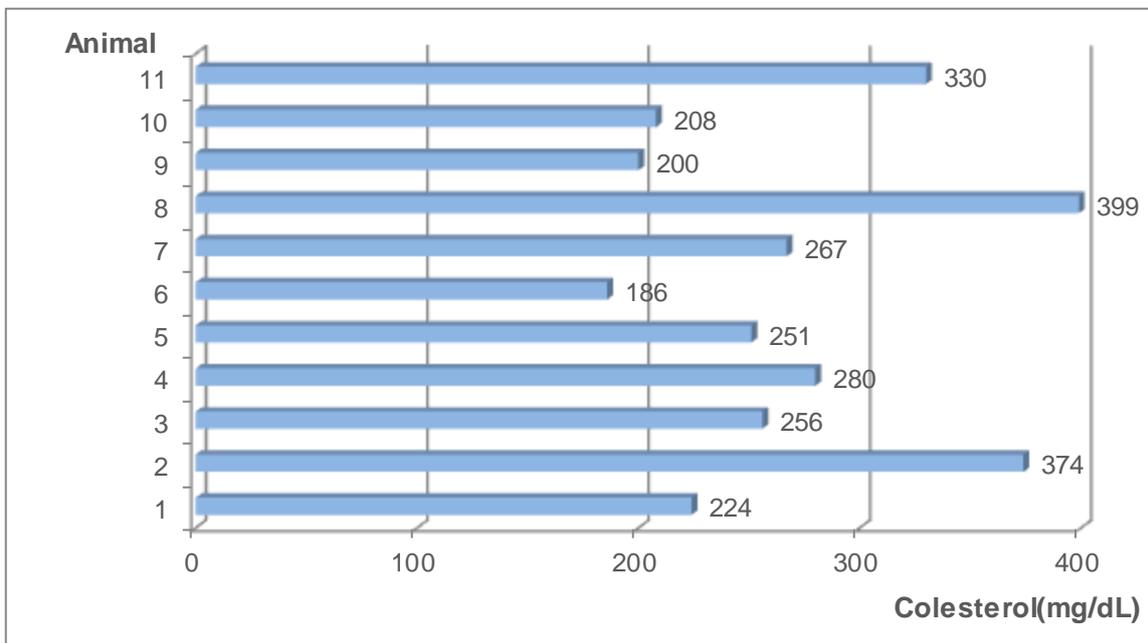


Gráfico 9 - Resultado da mensuração do colesterol para cada um dos animais avaliados (n=11).

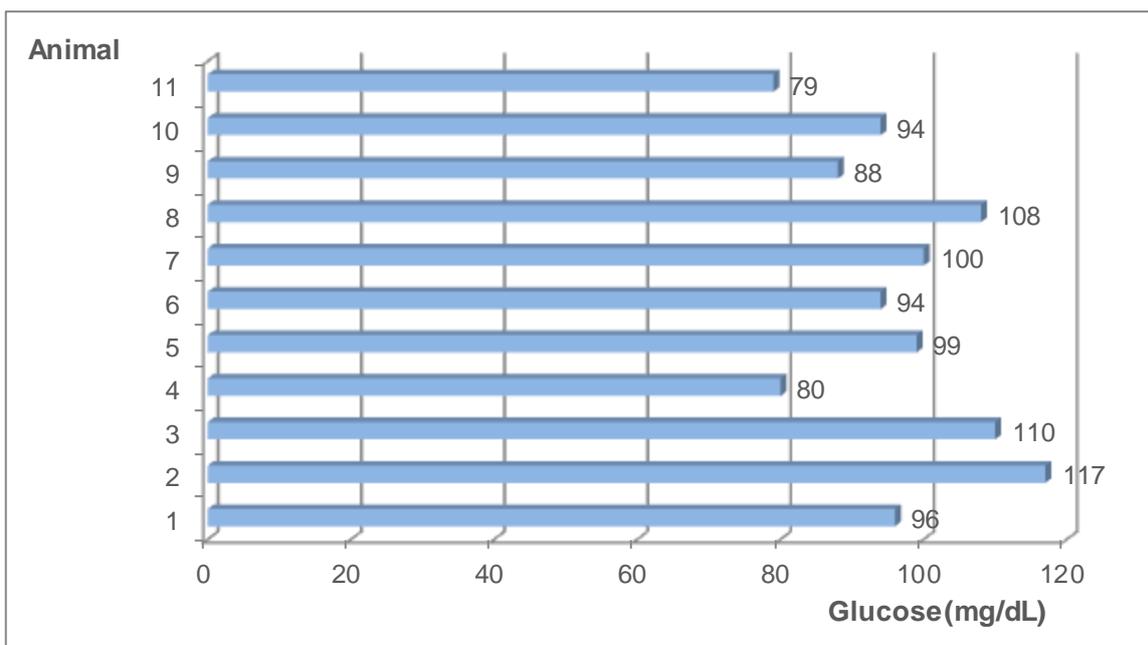


Gráfico 10 - Resultado da mensuração da glicose para cada um dos animais avaliados (n=11).

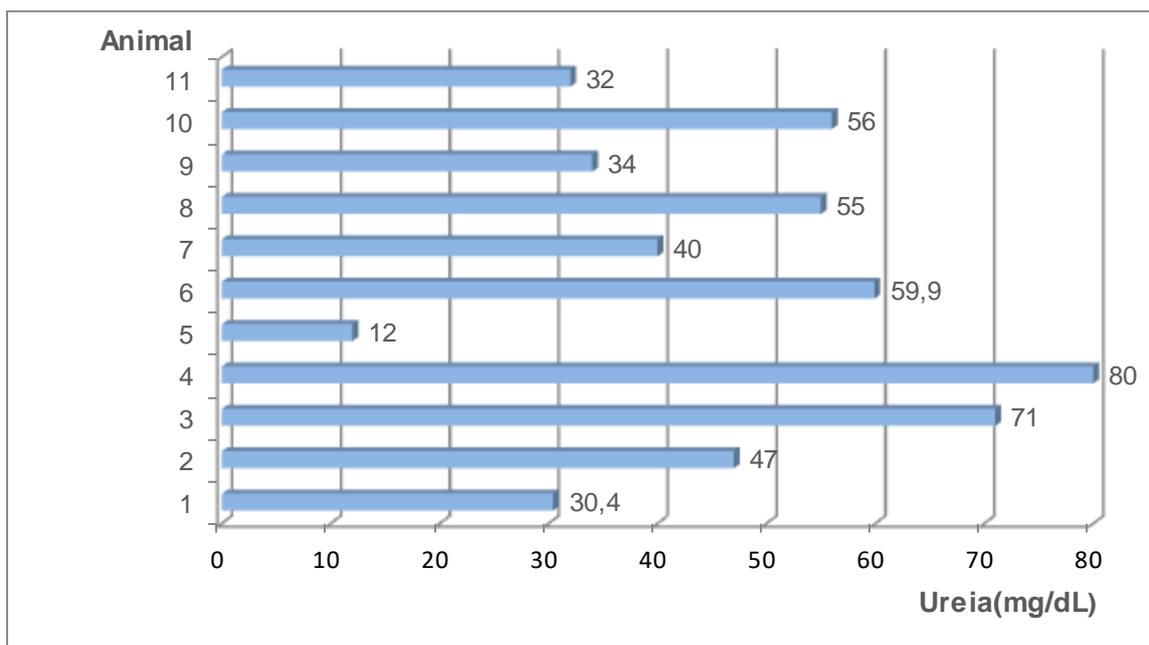


Gráfico 11 - Resultados da mensuração da ureia para cada um dos animais avaliados (n=11).

Assim, os valores da FA e ALT revelaram-se aumentados em mais de metade da população da amostra, em 90,91% (n=10) e em 63,63% (n=7) dos casos, respetivamente. Foi verificado o aumento dos triglicerídeos em 45,45% (n=5) dos animais. O colesterol revelou-se aumentado em 27,27% (n=3) da população.

A glucose sanguínea apresentou-se ligeiramente superior ao normal em 27,27% (n=3) dos animais. A ureia mostrou-se aumentada em 9,09% (n=1) dos casos.

No Gráfico 12 são apresentadas as alterações dos valores de bioquímica sérica na população em estudo.

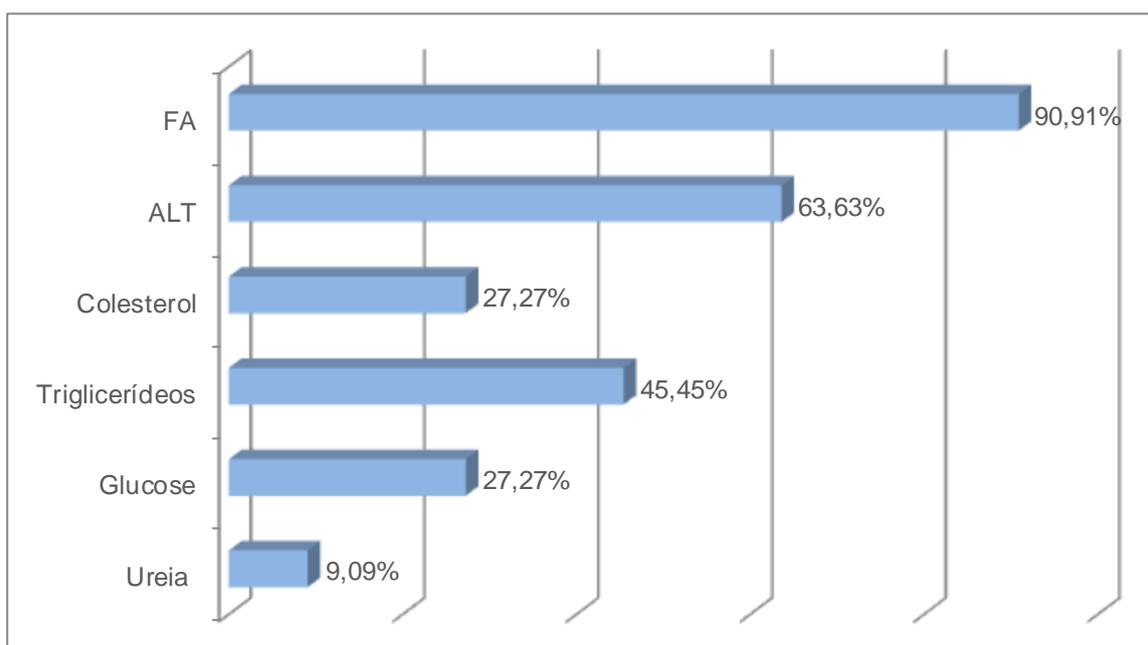


Gráfico 12 - Alteração dos valores da bioquímica sérica na população em estudo (n=11).

Os Resultados dos testes de funcionalidade TSDDDB e TeACTH são apresentados nas tabelas 6 e 7, respetivamente. Os cães foram incluídos no estudo após a confirmação da doença por ambos os testes.

Tabela 6 - Resultados do TSDDDB em 8 animais do estudo.

	Animal 1	Animal 3	Animal 6	Animal 7	Animal 8	Animal 9	Animal 10	Animal 11	VR
Cortisol 0h (µg/dL)	6,0	8,0	6,9	7,5	3,6	8,8	7,9	12,6	1,0 -6,0
Cortisol 4h (µg/dL)	0,05	0,75	4,5	3,9	1,77	8,5	4,8	2,1	<1,4
Cortisol 8h (µg/dL)	4,60	3,5	6,0	5,8	3,13	4,9	7,4	6,0	<1,4

VR-valor de referência

Tabela 7 - Resultados do TeACTH realizado em 3 animais do estudo.

	Animal 2	Animal 4	Animal 5	VR
Cortisol 0h (µg/dL)	28,4	10,2	10,1	<16
Cortisol 1h (µg/dL)	44,5	20,9	30,0	<20

VR-valor de referência

4.3.4. Imagiologia

4.3.4.1. Ecografia

O exame ecográfico foi realizado a todos os animais, excepto a um (Gráfico 13). Este exame foi realizado com o principal intuito de avaliar o tamanho de ambas as glândulas adrenais e descartar possíveis alterações neoplásicas, bem como verificar a ecogenicidade e tamanho do fígado. Foi, ainda, efetuada a visualização de todos os órgãos abdominais

Considerando o valor de referência < 7,4 mm de espessura, 70% (n=7) dos animais apresentaram aumento bilateral das glândulas adrenais e em apenas 10% (n=1) dos casos foi verificado um aumento unilateral. Não se verificou qualquer tipo de alteração nas glândulas adrenais em 20% (n=2) dos cães. Não foi verificada alteração na ecogenicidade do parênquima das glândulas adrenais em nenhum dos exames ecográficos

A presença de hepatomegalia ocorreu em 40% (n=4) dos animais avaliados ecograficamente e em 2 destes foi, ainda, verificada hiperecogenicidade do parênquima hepático.

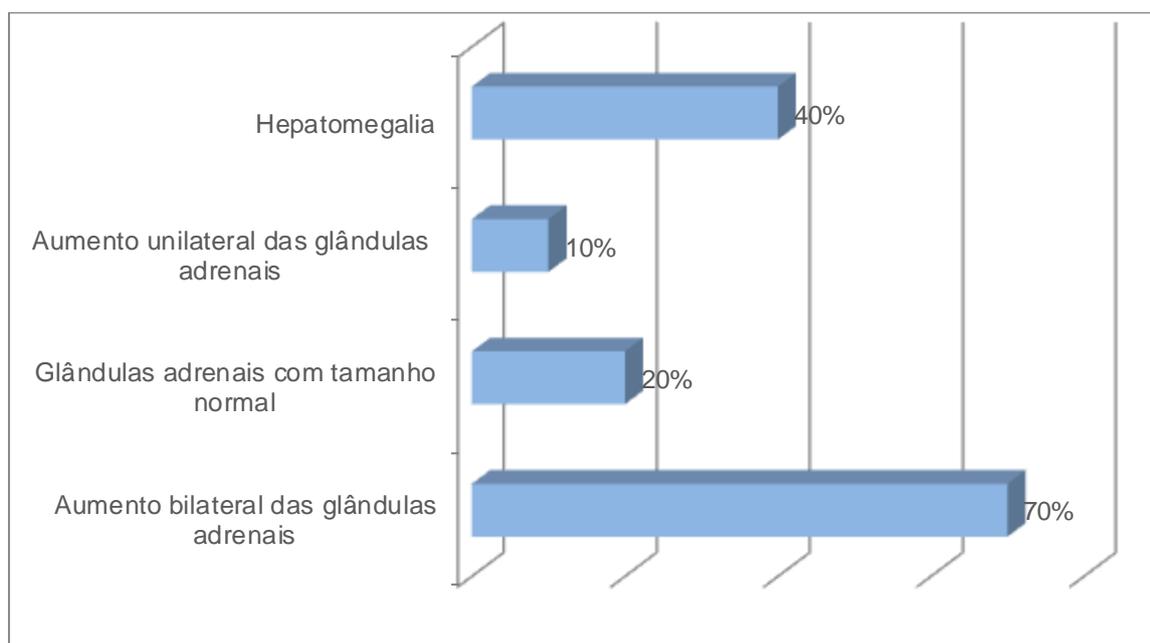


Gráfico 13 - Resultados do exame ecográfico (n=10).

4.3.4.2. Radiografia

O exame radiográfico foi realizado em apenas um animal. Os achados radiográficos foram a presença de cálculos urinários, bexiga urinária distendida e hepatomegalia.

4.3.5. Complicações

A medição da pressão arterial com um aparelho de doppler foi realizada em 7 dos 11 animais da amostra. Destes, 28,57% (n=2) apresentaram hipertensão arterial. A ITU e a presença de cálculos urinários foram complicações já referidas.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O propósito do estudo consistiu em caracterizar e comparar os animais afetados relativamente ao género, idade e raça. De igual modo, fez-se o levantamento dos dados nos animais doentes relativamente aos sinais mais comuns e a interpretação dos resultados bioquímicos e imagiológicos. O estudo realizado permitiu verificar muitas das alterações bioquímicas e físicas que resultam da exposição prolongada a concentrações plasmáticas elevadas de glucocorticoides.

Neste estudo, as fêmeas foram mais afetadas do que os machos, tal como verificado em diversos outros estudos, que indicam uma maior predisposição em fêmeas (Reush & Feldman, 1991; Wood, Pollard, Uerling, & Feldman, 2007; Gallelli, Cabrera Blatter, & Castillo, 2010). No entanto, a predisposição de um dos géneros não foi, ainda, comprovada (Behrend, 2015).

Na literatura, surge alguma controvérsia em relação à predisposição racial da doença. Alguns estudos sugerem que as raças puras e os animais cruzados, sem raça definida (SRD) são igualmente afetados (Kooistra & Galac, 2012; Bellumori, Famula, Bannasch, Belanger, & Oberbauer, 2013). Por outro lado, outros estudos apontam as raças Caniche, Boxer, Teckel, Beagle, Pastor Alemão e Yorkshire Terrier como sendo predispostas (Ling et al., 1979; Schaer, 2010; Melián et al., 2010; Herrtage & Ramsey, 2011; Behrend, 2015).

Neste estudo, em concordância com as duas abordagens acima referidas, foi possível verificar que os animais da raça Caniche e os animais SRD foram os mais afetados pela doença, representando, cada um deles, 27,3% da população afetada. Seguiu-se a raça Yorkshire Terrier, que representou 18,2% dos animais afetados. E, por último, as raças Maltez, Pastor Alemão e Serra da Estrela, constituíram, cada uma delas, 9,1% dos animais da população. Duas das raças predispostas encontram-se, no estudo, em maioria (Caniche e Yorkshire Terrier), o que apoia a bibliografia. A raça Pastor Alemão, também mencionada como predisposta, apresentou-se afetada a um nível idêntico a outras raças não descritas.

O HHD é observado com mais frequência em raças pequenas, em que 75% dos animais apresentam menos de 20 Kg de peso. Tumores da adrenal estão descritos frequentemente em raças médias e grandes, visto que 50% dos cães tem mais de 20 Kg de peso (Reush & Feldman, 1991; Nelson & Couto, 2014).

Neste estudo, 81,82% dos animais apresentaram peso inferior a 20 Kg. Relativamente aos casos aqui analisados, 4 animais apresentaram HHD (confirmado pelo TSDDDB e pela ecografia, em simultâneo), 3 dos quais com peso inferior a 20 Kg, em concordância com a bibliográfica, e 1 deles com peso superior a 20 Kg, em contrariedade com a literatura.

Todos os animais descritos possuem idades entre os 8 e os 14 anos, com uma média de 11,36 anos, o que corrobora com a predisposição geriátrica da doença, sendo esta mencionada como uma das endocrinopatias mais frequentes em animais idosos (Ling et al., 1979; Bellumori et al., 2013; Behrend, 2015).

Segundo um estudo realizado por Reush e Feldman (1991), os animais com TA tendem a apresentar idades superiores aos animais com HHD, em contrariedade com os resultados deste estudo. De facto, no caso presente, dos 4 animais que apresentaram HHD, dois deles tinham as idades mais avançadas da população (idades de 13 e 14 nos animais 3 e 1, respetivamente). Mais, o segundo animal mais jovem do estudo (animal 7), cuja idade era 9 anos, apresentou aumento unilateral de uma das adrenais, sendo, assim, suspeito de hiperadrenocorticismos dependente de um tumor adrenal.

Os sinais clínicos da doença são de extrema importância para o estabelecimento do diagnóstico da mesma. A presença de um ou mais sinais clínicos característicos e alterações ao exame físico são os primeiros passos para colocar o HAC no topo dos diagnósticos diferenciais e efetuar testes de funcionalidade (Behrend et al., 2013). Geralmente, a sintomatologia tem uma evolução lenta e progressiva, que pode durar meses ou mesmo anos e, muitas vezes, os proprietários consideram que os sinais mais precoces (como por exemplo, alopecia e letargia) são normais, considerando a idade geriátrica do seu animal de estimação (Herrtage & Ramsey, 2011; Merchant, 2014; Behrend, 2015).

Os sinais cutâneos, podem ser as razões da ida ao veterinário e podem ocorrer sem o desenvolvimento de qualquer outro sinal sistémico de hiperadrenocorticismos (Zur & White, 2011; Miller et al., 2013). Não foi o que se observou nos 11 animais, tendo em conta que todos apresentaram outros sinais sistémicos.

Desde o início da doença, o pelo dos animais afetados vai perdendo o seu brilho e a aparência saudável, sendo mais difícil o *grooming* do animal (Frank, 2014). A pele é, assim, um indicador específico e sensível do aumento do cortisol e reflete a sua ação a nível do catabolismo proteico, da atividade antienzimática e antimitótica. Reflete, as características anti-inflamatórias e imunossupressoras dos glucocorticoides (Miller et al., 2013). As lesões cutâneas são normalmente não pruríticas, apesar de, quando associadas a infeções secundárias ou a *calcinosis cutis* poderem ser pruríticas (Zur & White, 2011). Nos cães avaliados, nenhum apresentou prurido, o que corrobora a bibliografia.

Os sinais dermatológicos mais comuns descritos são alopecia, comedões, pele fina, petéquias e equimoses. Os menos comuns são hiperpigmentação, flebectasia, *calcinosis cutis* e infeções secundárias (Cerundolo, 2009; Behrend et al., 2013).

No estudo efetuado, a alopecia foi o sinal dermatológico mais frequente. Esteve presente em 63,64% da população, sendo, na generalidade, o segundo sinal clínico mais

frequente. Esta preponderância está de acordo com outros estudos (Spearman & Little, 1978; Zur & White, 2011; White et al, 1989) (Tabela 1).

A hiperpigmentação e a pele fina com visualização dos vasos seguiram-se à alopecia, ocorrendo em 3 dos animais em estudo (27,27%). Estes valores enquadram-se no intervalo de valores descrito por Mélian e coautores (2010) (Tabela 1). No entanto, o primeiro sinal em discordância com o estudo de Zur e coautores (2011), no qual a hiperpigmentação ocorreu em 60% dos animais.

A seborreia e o pioderma estiveram ambos presentes em 2 (18,18%) animais. Esta fraca representação está em discordância com o estudo de Zur e seus colaboradores (2011), no qual o pioderma ocorreu em 80% da população. No entanto, está em conformidade com a maioria dos autores que consideram as infeções secundárias como sinais clínicos menos comuns (Cerundolo, 2009; Behrend et al., 2013). No que diz respeito à seborreia, White e coautores (1989), citado por Behrend (2015), descreveram a presença deste sinal em 30% a 40% dos animais com HAC, intervalo de valores acima do encontrado no presente trabalho.

Finalmente, a *calcinosis cutis* ocorreu apenas em 1 animal (9,09%). Estes resultados estão em conformidade com outros estudos efetuados (Tabela 1).

Os comedões surgiram, tal como a *calcinosis cutis*, em 1 animal (9,09%) do presente trabalho, em contraste com outros estudos, que apontam este sinal como sendo um dos mais frequentes (Cerundolo, 2009; Behrend et al., 2013), surgindo, nos animais afetados, com uma percentagem mais elevada (Tabela 1).

No que respeita às lesões consideradas como típicas de pioderma, existe alguma controvérsia. As piodermatites observadas foram lesões superficiais com presença de pústulas e leve inflamação (impetigo), o que está de acordo com o descrito por Scarampella (2001) e Hnilica (2011) como lesões típicas de HAC. No entanto, Miller e coautores (2013) afirmam que a infeção nestes animais é tipicamente folicular (pioderma profundo), o que não se verificou.

Apenas um animal (caso 2) do estudo não apresentou sinais cutâneos, o que, segundo Peterson (1983), por vezes sucede e pode dever-se ao facto de o HAC, cada vez mais ser diagnosticado precocemente, antes de alguns dos sinais típicos se desenvolverem (Behrend, 2013).

No que respeita aos restantes sinais clínicos da doença, a PU/PD revelou-se o mais comum e, em muitos dos casos, o principal alerta que motiva a ida do proprietário ao hospital veterinário. Tal corrobora a bibliografia, que refere também este sinal clínico como o mais frequente (Tabela 1), e muitas vezes o motivo da consulta, uma vez que, o animal

começa a ficar incontinente e urina dentro de casa ou durante a noite, quando antes não o fazia (Behrend, 2015; Herrtage & Ramsey, 2011).

Os restantes sinais não dermatológicos apresentaram uma frequência semelhante à maioria dos estudos disponíveis na literatura (Tabela 1), ligeiramente inferiores na generalidade, o que se deve, possivelmente, à pequena dimensão da amostragem do estudo.

O hemograma, realizado em todos os animais do estudo, apenas revelou alterações em dois deles. A linfopenia, eosinopenia, neutrofilia e trombocitose foram as alterações encontradas, sendo características da doença. O típico “leucograma de stress” caracterizado por linfopenia, eosinopenia, neutrófila e monocitose, está descrito em mais de 80% dos animais afetados (Alenza, 2011); no entanto, não foi verificado neste estudo. Aproximadamente 75 a 80% dos cães com HAC apresentam trombocitose (Pace, Creevy, Krimer, & Brainard, 2013; Rose, Dunn, & Bédard, 2013); porém, neste trabalho, apenas um animal apresentou um aumento da contagem de plaquetas. O significado clínico desta alteração é ainda desconhecido (Behrend, 2015). No presente estudo, o hemograma mostrou ter um papel apenas informativo, não sendo de todo essencial para o diagnóstico de HAC.

A anomalia mais frequente encontrada na bioquímica sérica foi o aumento da FA (90,91%), o que está em conformidade com diversos estudos (Ling et al., 1979; Teske et al., 1989; Melián et al., 2010). É uma enzima encontrada na membrana canalicular do hepatócitos, normalmente aumentada em 85 a 95% dos animais afetados. Os seus valores podem estar aumentados de 10-1000 vezes; no entanto este aumento não está relacionado com a gravidade do HAC (Ling et al., 1979; Teske et al., 1989; Melián, 2010). Embora a presença de um valor normal de FA não exclua a possibilidade de diagnóstico de HAC, um inquérito a dermatologistas e médicos de medicina interna revelou que 15% não propunha o diagnóstico de HAC, se esta enzima se encontrasse nos seus valores de referência (Behrend et al., 2002).

O aumento da ALT ocorreu em mais de metade dos animais da amostra (63,63%), aumento este que foi moderado relativamente à FA, o que vai de encontro ao descrito por Herrtage e Ramsey (2011).

O colesterol e os triglicéridos estiveram aumentados em menos de metade da população (27,27%; 45,45%, respetivamente), em contraste com a bibliografia que refere que hipercolesterolemia ocorre em 90% dos animais com a doença (Behrend, 2015). Num dos animais (caso 2) do estudo foi possível observar plasma lipémico, após a centrifugação do sangue, o que se deve essencialmente à presença de triglicéridos (Herrtage & Ramsey,

2011). A lipemia pode levar à adulteração dos resultados nos testes funcionais (Behrend et al., 2012).

A medição de glucose revelou um valor ligeiramente aumentado em 27,27% dos animais. Este ligeiro aumento está descrito na literatura (Mark & Peterson, 1984; Herrtage & Ramsey, 2011). Todavia, Mark e Peterson (1984), descreveram uma percentagem mais elevada (45%), de animais com hiperglicemia leve. O aumento do valor da glucose deve-se ao efeito antagonista que os glucocorticoides exercem sobre a insulina, bem como ao aumento da gluconeogénese hepática (Behrend, 2015).

A diminuição dos valores de ureia está descrita, devido à PU que leva à perda de ureia na urina (Herrtage & Ramsey, 2011; Behrend et al., 2013). Curiosamente, um animal revelou aumento da ureia. Este aumento pode dever-se ao aumento do catabolismo proteico provocado pelos glucocorticoides (Kerr, 2002). Por outro lado, a presença de doenças concomitantes e subclínicas podem ter levado a este aumento.

Na análise e interpretação de resultados, importa ter em conta que os parâmetros avaliados na bioquímica sérica não são específicos para a doença e que a amostra era relativamente pequena e não existiu um grupo de controlo.

Relativamente à análise de urina, a densidade urinária nestes cães é normalmente inferior a 1,015 (Smets et al., 2012). Dos 9 animais submetidos à análise de urina, 66,67% apresentaram densidade urinária diminuída (<1,020). Esta frequência é ligeiramente mais baixa que o descrito por alguns autores que afirmam que em 85% dos animais a densidade urinária se encontra diminuída (Melián et al., 2010). Tal como referido anteriormente, o reduzido número de animais pode ser a causa da discrepância. A maioria apresentava a densidade urinária abaixo de 1,015, em conformidade com o descrito por Smets e coautores (2012).

As urinas foram recolhidas por cistocentese, exceto uma, que foi recolhida em casa pelo proprietário do animal. É aconselhado que a recolha de urina se efetue em casa, uma vez que em ambiente hospitalar o animal pode reduzir o consumo de água devido ao stress e, desta forma, concentrar a urina (Behrend, 2015).

A proteinúria verificou-se em 33,33% dos animais, ainda que esteja descrita em mais de metade dos animais em vários estudos efetuados (Lien, Hsiang, & Huang, 2010; Smets et al., 2012). A sua origem está ainda por esclarecer; a hipertensão e a glomeruloesclerose são apontadas como possíveis causas (Behrend, 2010) e, efetivamente, neste estudo, os dois casos em que foi detetada hipertensão apresentaram proteína na urina.

Nalguns estudos é admitido que a ITU está presente em aproximadamente metade dos animais com HAC; no entanto são poucos os animais que têm sinais clínicos compatíveis com a infeção (*i.e.*, estrangúria, polaquiúria). De facto, isso deve-se ao efeito

anti-inflamatório dos glucocorticoides, que mascaram estes sinais (Forrester et al., 1999; Ling et al., 1979). Uma minoria dos canídeos do estudo (22,22%) tinha ITU, a qual foi detetada no exame ao sedimento. Forrester e coautores (1999) referem que apenas 18% dos animais revelam alterações neste exame. Por esta razão, é útil a cultura de uma amostra de urina recolhida por cistocentese (Forrester et al., 1999).

O diagnóstico da doença baseia-se na comprovação de duas características: 1) Aumento da produção de cortisol e 2) Diminuição da sensibilidade ao *feedback* negativo exercido pelos glucocorticoides (Behrend et al., 2012). Os testes utilizados para o diagnóstico de HAC são TSDDDB, TeACTH e RCCU (Behrend, 2015). Os animais apenas foram incluídos no grupo em estudo após a confirmação da doença pelos dois testes utilizados: TSDDDB e TeACTH.

A maioria dos animais do estudo (8 animais), foi submetida à prova de supressão pela dexametasona em doses baixas, considerado por muitos autores como o teste de eleição para a deteção de HAC (Behrend et al., 2002). Todos eles apresentaram valores de cortisol elevados 8 horas após a administração de dexametasona. A medição, 4 horas após a administração de dexametasona, pode auxiliar a classificar quanto à origem do HAC. Relativamente a este parâmetro, à exceção de quatro animais, todos apresentaram valores superiores ao limite de referência ($>1,4 \mu\text{g/dL}$) e/ou superiores a 50% do valor antes da administração de dexametasona, ou seja, apenas em quatro animais foi possível diferenciar o tipo de HAC como HHD. A ausência de supressão transitória às 4 horas não permite excluir HHD, nem confirmar um tumor adrenal. É importante referir que a dexametasona é capaz de suprimir as concentrações de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol na maioria dos cães com HHD, devido a um adenoma no lobo anterior da hipófise, em 75 a 80% dos casos (Kooistra & Galac, 2012). No entanto, em 20 a 25% dos casos o adenoma encontra-se na *pars intermédia*. A *pars intermédia* está sobre o controlo neural, principalmente inibição dopaminérgica, o que pode explicar o porquê de alguns animais não demonstrarem supressão com dexametasona, mesmo em doses mais elevadas (Galac et al., 2010a; Kooistra & Galac, 2012).

O teste realizado em três dos animais foi o TeACTH. O motivo da escolha deste teste, em dois dos casos, foi a suspeita de HAC de origem iatrogénica, uma vez que este teste permite detetar esta forma da doença (Behrend et al., 2001). Os resultados não foram consistentes com este tipo de HAC, mas sim com HAC de origem espontânea, uma vez que o valor após 1 hora de administração estava acima do limiar ($>20\mu\text{g/dL}$). No terceiro caso, a escolha deste teste deveu-se ao facto de o proprietário não ter possibilidade de se deslocar com frequência ao hospital, nem de deixar o animal pelo menos 8 horas para a realização do TSDDDB. Este teste apresenta a vantagem de ser bastante mais rápido que o TSDDDB

(Behrend, 2015), o que tornou, deste modo, a escolha mais adequada nestas condições. O teste de estimulação com ACTH apresenta como principal desvantagem a baixa sensibilidade. Segundo alguns autores, a sensibilidade do teste aumenta aquando da presença de HHD (88%); no entanto diminui consideravelmente em tumores adrenais (63%) (Reusch & Feldman, 1991; Behrend & Kempainen, 2001). Assim, quando existe suspeita de TA é preferível realizar o TSDDDB.

O exame ecográfico foi realizado em 10 dos animais em estudo. A glândula adrenal normal é achatada, bilobada e hipoecóica, quando comparada com os tecidos adjacentes. A medula da glândula adrenal, é ligeiramente hipoecóica relativamente ao córtex da glândula. A glândula adrenal esquerda apresenta geralmente uma forma de amendoim ou halter, a direita forma de vírgula ou V (Penninck & Anjou, 2015). Este exame revelou um aumento bilateral das adrenais com parênquima homogéneo, ecogeneidade e formas consideradas normais em 70% dos casos. Segundo Behrend e Kempainen (2001), o aumento bilateral das adrenais sugere que o animal tem HHD. Quatro dos animais, que exibiram este aumento bilateral, foram os mesmos que apresentaram resultados compatíveis com HHD pelo TSDDDB, o que reforçou a suspeita do diagnóstico de tumor hipofisário. Em 10% dos cães, observou-se um aumento unilateral, sugestivo de TA (Behrend, 2015). Em 20% da amostra, não foi possível detetar qualquer alteração no tamanho das adrenais. Assim sendo, a ecografia apresenta limitações, embora seja um bom método auxiliar de diagnóstico. Com recurso à ecografia, os tumores das adrenais não se diferenciam de hiperplasia macronodular, de metástases tumorais, de um tumor não funcional ou de um feocromocitoma (Kintzer et al., 1997). Estão, também, descritos tumores das glândulas adrenais em que a glândula contralateral não se encontra atrofiada (Besso, Penninck, & Gliatto, 1997). Mais, num estudo realizado por Kyles seus colaboradores (2003), em 40 cães com tumores da glândula adrenal, foram identificadas, ao exame ecográfico, massas compatíveis com o tumor em 38 dos 40 animais, o que sugere que os TA nem sempre são visualizados. O adenoma e o carcinoma não se distinguem através do exame ecográfico, embora a evidência de invasão vascular seja sugestiva de carcinoma (Besso et al., 1997). Para além disso, as situações raras de existência de tumores bilaterais podem também confundir o diagnóstico etiológico (Behrend, 2015). No HHD, as glândulas adrenais podem não se apresentar com um tamanho similar, podendo constituir, também, uma limitação no diagnóstico ecográfico (Herrtage & Ramsey, 2011). Em suma, o uso da ecografia, por si só, não é um bom teste de diferenciação. A associação dos testes funcionais com a imagiologia permite chegar a um diagnóstico mais preciso e fidedigno. Hepatomegalia foi observada em 40% dos animais, e em 2 destes animais observou-se hiperecogeneidade do parênquima hepático, compatível com hepatopatia esteroide (Anjou & Penninck, 2015).

O exame radiográfico foi realizado em apenas um animal do estudo. Neste animal, foi identificada hepatomegalia. Segundo Gallagher, (2014), o aumento do fígado associado a hepatopatia esteróide é o achado radiográfico mais consistente com HAC. Foram, ainda, identificadas estruturas radiodensas, compatíveis com cálculos de oxalato de cálcio, numa bexiga urinária distendida.

O HAC tem sido associado a um conjunto de alterações na homeostasia do cálcio. A presença de cálculos de oxalato de cálcio, de *calcinosis cutis* e mineralização de tecidos moles são alterações descritas (Ramsey et al., 2005). A *calcinosis cutis* e os cálculos de oxalato de cálcio foram duas das alterações encontradas neste estudo. Embora o mecanismo que leva a estas alterações não esteja bem compreendido, sabe-se que os glucocorticoides aumentam a excreção urinária de cálcio, com conseqüente formação de cálculos urinários que contêm cálcio na sua composição (Lulich et al., 1999). Num estudo realizado em 20 cães com HAC e urolitíase, 16 deles evidenciaram cálculos com cálcio na sua composição (Hess, Kass, & Ward, 1998). Porém, a incidência de cálculos em cães com HAC é ainda desconhecida e parece ser baixa (Behrend, 2015).

É admitido que, em 92% dos cães com HAC, a hormona PTH está aumentada, o que explica as alterações da homeostasia do cálcio, encontradas em muitos animais com a doença (Melián et al., 2010). Nesta linha, teria sido útil a realização de exames radiográficos a todos os animais do estudo para, eventualmente, verificar estas alterações.

Quanto à medição da pressão arterial, neste estudo verificou-se que 28,57% dos animais tinham hipertensão, semelhante ao intervalo de valores de 31% a 86% descrito por Behrend (2015). Segundo vários estudos, a média da pressão arterial sistólica varia de 160 mmHg a 202 mmHg (Goy-Thollot et.al., 2002; Smets et al., 2012; Arenas et al., 2014), no entanto, Behrend (2015) afirma que o grau de hipertensão, em animais com HAC, é leve a moderado.

Nem sempre o tratamento está aconselhado em cães com resultados laboratoriais consistentes com HAC. Se o animal não apresentar sintomatologia clínica ou se esta for bastante ligeira, apresentando apenas uma alteração laboratorial ou apenas sinais dermatológicos (por exemplo, perda de pelo ligeira), a decisão de optar por tratar ou não a doença deve ser refletida. Tendo em conta os riscos e benefícios associados ao tratamento, um estudo revelou que mais de 50% dos dermatologistas e especialistas de medicina interna não tratavam animais nas condições acima descritas (Behrend et al., 2002).

O objetivo do tratamento do HAC é eliminar os sinais clínicos associados ao hipercortisolismo. Nestes casos, o tratamento a estabelecer depende do tipo de HAC, da idade e do estado geral do animal, da existência de uma doença concorrente e do custo e disponibilidade dos tratamentos. Todos os animais presentes no estudo foram tratados com

Trilostano (Vectoryl®). Todos os animais foram tratados com doses iniciais entre 2 e 5 mg/Kg/dia, conforme o indicado na bibliografia. Para a maioria dos animais, a dose foi dividida em duas administrações diárias. Relativamente às doses e frequência de administração, parece não existir diferença entre HHD e animais com TA (Behrend, 2015). Poucos são os estudos relativos ao uso de trilostano em cães com TA; no entanto tem-se verificado uma boa resposta ao tratamento e tem sido aconselhado como primeira escolha quando a adrenalectomia não é opção (Eastwood, Elwood, & Hurley, 2003; Arenas et al., 2014).

A partir da utilização do mitotano e trilostano, não decorrem diferenças significativas, entre estes fármacos, relativamente à esperança média de vida. Todavia, o trilostano é menos tóxico e apresenta menos efeitos secundários do que o mitotano (Arenas et al., 2014).

A extirpação cirúrgica é o tratamento de eleição para os TA, mas com complicações associadas. Behrend (2015), afirma que o tratamento médico é uma boa alternativa em animais geriátricos e em cães com risco anestésico. A hipofisectomia é o tratamento mais indicado na presença de tumores hipofisários em medicina humana. Porém a sua utilização em medicina veterinária apresenta algumas limitações (Meij et al., 1998).

A literatura suporta que, com o uso de trilostano, cerca de 90% dos animais tem uma resposta ao tratamento boa a excelente e que em 1 a 3 semanas após o início do tratamento ocorre remissão de sinais clínicos como a PU e PD (Arenas et al., 2014; Braddock et al., 2003; Clemente et al., 2007; S. Galac, Buijts, & Kooistra, 2009). No entanto, os sinais dermatológicos podem demorar alguns meses a regredir e a *calcinosis cutis* pode não se resolver totalmente (Behrend, 2015; Melián et al., 2010). Está também descrito um agravamento transitório das manifestações dermatológicas antes que a melhoria clínica se torne óbvia (Melián et al., 2010). O presente estudo não acompanhou o progresso, nem monitorização do tratamento. A reavaliação deve incluir anamnese, exame físico, controlo dos parâmetros bioquímicos e hematológicos e teste de estimulação com ACTH.

O facto de a amostra populacional do trabalho efetuado ser reduzida, torna difícil a elaboração de conclusões estatísticas e pode limitar e falsear parte dos resultados obtidos. Os resultados aqui obtidos poderão não ser representativos do real “estado” da doença. Idealmente, a amostra populacional deveria ser superior e ter um grupo controlo.

6. CONCLUSÃO

Tendo em conta o trabalho de revisão bibliográfica e o estudo dos casos clínicos presentes, a realização deste trabalho foi crucial para aprofundar os conhecimentos acerca de uma das endocrinopatias mais comuns em cães geriátricos. Deste estudo, as principais conclusões a retirar são as seguintes:

- A maioria dos animais referenciados e afetados neste estudo foram animais geriátricos. Assim sendo a idade é um fator a ter em conta quando existe suspeita de HAC;
- Os animais SRD e os de raça Caniche foram os mais afetados;
- As fêmeas foram as mais afetadas;
- Os sinais clínicos comuns permitem a suspeita da doença em causa, partindo, posteriormente, para a realização de exames complementares. As alterações clínicas mais frequentes foram a PU/PD e alopecia, o que corrobora a bibliografia consultada;
- O hemograma apresentou-se normal na maioria dos cães do estudo. No entanto, quando surgiu alterado, revelou características de HAC;
- Os resultados veiculados no presente estudo relativamente aos parâmetros da bioquímica sérica, como a FA, a ALT, o colesterol e os triglicéridos, são importantes no estabelecimento do diagnóstico;
- A FA foi um parâmetro que se encontrou alterado em quase todos os animais do estudo e com alterações bastante significativas, sendo um critério relevante no diagnóstico da doença;
- Parâmetros como a ureia e glucose sanguínea são menos específicos e podem estar frequentemente normais ou com alterações pouco significativas. A ureia apresentou-se elevada, contrariamente ao esperado, em animais com HAC. Assim, os parâmetros bioquímicos devem ser avaliados num todo, para poder chegar ao diagnóstico de HAC;
- Outros exames realizados neste estudo, tais como a análise de urina são úteis para o diagnóstico, uma vez que a densidade urinária diminuída é comum;
- Foram detectadas complicações secundárias, tais como: ITU, cálculos urinários e hipertensão;
- Nenhum parâmetro bioquímico, urinário e sanguíneo é patognomónico da doença, pelo que é essencial uma análise e interpretação conjunta de todos eles, para a obtenção do diagnóstico definitivo;
- O TSDDDB foi o teste de deteção mais utilizado no estudo;

- A ecografia é um exame imagiológico fundamental para a observação de alterações das glândulas adrenais e, quando em conjunto com testes de função endócrina, permite um diagnóstico etiológico.

Em suma, a abordagem ao diagnóstico do HAC pressupõe a conjugação de um conjunto de sinais clínicos, exames complementares e testes funcionais específicos que são essenciais para o diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença.

7. BIBLIOGRAFIA

- Alenza, D. P. (2011). Hiperadrenocorticism: Are we over-diagnosing it ?. In *Proceedings of the Southern European Conference & Congreso Nacional AVEPA* - Barcelona, Spain. 2011
- Arenas, C., Melián, C., & Pérez-Alenza, M. D. (2014). Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: A Comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 473-480. <http://doi.org/10.1111/jvim.12303>
- Auriemma, E., Barthez, P. Y., van der Vlugt-Meijer, R. H., Voorhout, G., & Meij, B. P. (2009). Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 409-414. <http://doi.org/10.2460/javma.235.4.409>
- Barker, E. N., Campbell, S., Tebb, A. J., Neiger, R., Herrtage, M. E., Reid, S. W. J., & Ramsey, I. K. (2005). A Comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6), 810-815. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02769.x>
- Barrera, J. S., Bernard, F., Ehrhart, E. J., Withrow, S. J., & Monnet, E. (2013). Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(12), 1715-1721. <http://doi.org/10.2460/javma.242.12.1715>
- Behrend, E. N. (2015). Canine hyperadrenocorticism . In: E.C. Feldman, R. W. Nelson, C. E. Reusch, J. & C. R. Scott-Moncrieff, *Canine and feline endocrinology* (4^a Ed, pp. 377-444). St. Louis, Missouri:Elsevier
- Behrend, E. N., Kempainen, R. J., Behrend, E. N., & Kempainen, R. J. (2001). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 985-1003. [http://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50009-1](http://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50009-1)
- Behrend, E. N., Kempainen, R. J., Clark, T. P., Salman, M. D., & Peterson, M. E. (2002). Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(11), 1643-1649.
- Behrend, E. N., Kempainen, R. J., Boozer, A. L., Whitley, E. M., Smith, A. N., & Busch, K. A. (2005). Serum 17- α -hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with nonadrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(11), 1762-1767. <http://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1762>
- Behrend, E. N., Kooistra, H. S., Nelson, R., Reusch, C. E., & Scott-Moncrieff, J. C. (2013). Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1292-1304. <http://doi.org/10.1111/jvim.12192>
- Behrend, E. N., & Melian, C. (2013). Hyperadrenocorticism in dogs. In J. Rand (Ed.), *Clinical endocrinology of companion animals* (pp. 43-64). John Wiley & Sons, Ltd.

- Bellumori, T. P., Famula, T. R., Bannasch, D. L., Belanger, J. M., & Oberbauer, A. M. (2013). Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27, 254 cases (1995–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(11), 1549–1555. <http://doi.org/10.2460/javma.242.11.1549>
- Besso, J. G., Penninck, D. G., & Gliatto, J. M. (1997). Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(6), 448-455. <http://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1997.tb00870.x>
- Braddock, J., Church, D., Robertson, I., & Watson, A. (2003). Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadreno-corticism. *Australian Veterinary Journal*, 81(10), 600-607. <http://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2003.tb12498.x>
- Biewenga, W. J., Rijnberk, A., & Mol, J. A. (1991). Osmoregulation of systemic vasopressin release during long-term glucocorticoid excess: A study in dogs with hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinologica*, 124(5), 583-588.
- Burgener, I. A., Gerold, A., Tomek, A., & Konar, M. (2007). Empty sella syndrome, hyperadrenocorticism and megaesophagus in a dachshund. *Journal of Small Animal Practice*, 48(10), 584-587. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00323.x>
- Castillo, V., Giacomini, D., Páez-Pereda, M., Stalla, J., Labeur, M., Theodoropoulou, M., ... Arzt, E. (2006). Retinoic acid as a novel medical therapy for cushing's disease in dogs. *Endocrinology*, 147(9), 4438-4444. <http://doi.org/10.1210/en.2006-0414>
- Cerundolo, R. (2009). Hyperadrenocorticism. In L. Mecklenburg, M. Linek, & D. Tobin(Eds.), *Hair loss disorders in domestic animals*, (pp.132-141). USA:Editorial Office
- Cerundolo, R. (2010). Canine hyperadrenocorticism: Part 1. *Companion Animal*, 15(2), 51-57. <http://doi.org/10.1111/j.2044-3862.2010.tb00450>.
- Chastain, C. B. (2004). The endocrine and metabolic systems. In D. H. Johnny, (Ed.), *Geriatrics & gerontology of dog and cat* (2^a ed) (pp.271-298). Oxford:Elsevier
- Churcher, R. (1999). Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. *Australian Veterinary Journal*, 77(10), 641–645. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1999.tb13149.x>
- Clemente, M., De Andrés, P. J., Arenas, C., Melián, C., Morales, M., & Pérez-Alenza, M. D. (2007). Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record*, 161(24), 805–809.
- Coster, R. D., Beerens, D., Dom, J. & Willemsens, G. (1984). Endocrinological effects of single daily ketoconazole administration in male beagle dogs. *Acta Endocrinologica*, 107(2), 275–281. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1070275>
- Doerr, K. A., Outerbridge, C. A., White, S. D., Kass, P. H., Shiraki, R., Lam, A. T., & Affolter, V. K. (2013). Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. *Veterinary Dermatology*, 24(3), 355-79. <http://doi.org/10.1111/vde.12026>
- Eastwood, J. M., Elwood, C. M., & Hurley, K. J. (2003). Trilostane treatment of a dog with functional adrenocortical neoplasia. *The Journal of Small Animal Practice*, 44(3), 126–131.
- Feldman, E. C. (1983). Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182(5). Obtido de

<https://ucdavis.pure.elsevier.com/en/publications/comparison-of-acth-response-and-dexamethasone-suppression-as-scre>

- Feldman, E. C., & Mack, R. E. (1992). Urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(11), 1637–1641.
- Feldman, E. C., & Ettinger, S. J. (2010). Hyperadrenocorticism. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7^a ed., pp. 1460-1487). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Ferguson, D. C., & Peterson, M. E. (1992). Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *American Journal of Veterinary Research*, 53(9), 1636–1640.
- Forrester, S. D., Troy, G. C., Dalton, M. N., Huffman, J. W., & Holtzman, G. (1999). Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 557–560. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02209.x>
- Frank, L. A. (2006). Comparative dermatology-canine endocrine dermatoses. *Clinics in Dermatology*, 24(4), 317–325. <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.04.007>
- Frank, L. A. (2014). Non- inflammatory symmetrical alopecia in dogs. In *Proceedings of the Southern European Conference & Congreso Nacional AVEPA – Barcelona, Spain.2014*
- Galac, S., Kooistra, H. S., Voorhout, G., Ingh, T. S., Mol, J. A., Berg, V. D. G., & Meij, B. P. (2005). Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domestic Animal Endocrinology*, 28(3), 338–348. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2004.11.001>
- Galac, S., Kars, V. J., Voorhout, G., Mol, J. A., & Kooistra, H. S. (2008). ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 177(1), 141–143. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.04.008>
- Galac, S., Buijtels, J. H. S., & Kooistra, H. S. (2009). Urinary corticoid : creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1214–1219. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0374.x>
- Galac, S., Reusch, C. E., Kooistra, H. S., & Rijnberk, A. D.(2010a).Adrenals.In A.D Rijnberk,H.S Kooistra(Eds.),*Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (2^a edição, pp.93-134).Germany:Nationalbibliothek
- Galac, S., Buijtels, J. J. C. W. M., Mol, J. A., & Kooistra, H. S. (2010b). Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin–aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *The Veterinary Journal*, 183(1), 75–80. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.007>
- Gallagher, A. (2014). Hyperadrenocorticism in dogs. *Clinicians Brief*,59-63.
- Gallelli, M. F., Cabrera Blatter, M. F., & Castillo, V. (2010). A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and alpha-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 88(1), 33–40. <http://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.06.011>

- Gieger, T. I., Feldman, E. C., Wallack, S. T., & Dank, G. (2003). Lymphoma as a model for chronic illness: Effects on adrenocortical function testing. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(2), 154–157. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02426>.
- Goy-Thollot, I., Péchereau, D., Kéroack, S., Dezempte, J. C. & Bonnet, J. M. (2002). Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 43(11), 489–492. <http://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2002.tb00019.x>.
- Greco, D. & Stabenfeldt, G. H. (2014). El sistema Endocrino. In: B.G. Klein (Ed). *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5ªEd, 359-415).Barcelona,Espanha: Elsevier.
- Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder, E. J. & Affolter, V. K. (2005). *Skin diseases of the dog and cat: Clinical and histopathologic diagnosis*.(2ªed,pp.484-488).Oxford:Blackwell Science Ltd
- Hanson, J. M., Van 't, H. M., Voorhout, G., Teske, E., Kooistra, H. S., & Meij, B. P. (2005). Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 687–694. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02747.x>
- Herrtage, M. E., Ramsey, I. K. (2011). Canine hyperadrenocorticism. In: C.T. Mooney & M.E.Peterson(Eds.) *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*(4ª ed, pp.167-189). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association
- Hess, R. S., Kass, P. H., & Ward, C. R. (1998). Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(12), 1889–1891.
- Hnilica, K. A. (2011) *Small animal dermatology: A color atlas an therapeutic guide*.(3ed,pp.292-297). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders
- Jacoby, R. C., Owings, J. T., Ortega, T. , Gosselin, R. & Feldman, E.C. (2001). Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in cushing syndrome. *Archives of Surgery*, 136(9), 1003–1007. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.9.1003>
- Jensen, A. L., Iversen, L., Koch*, J., Høier†, R., & Petersen, T. K. (1997). Evaluation of the urinary Cortisol: creatinine ratio in the diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38(3), 99–102. <http://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03327.x>
- Kaplan, A. J., Peterson, M. E.,& Kempainen, R. J. (1995). Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(4), 445–451.
- Kerr, M. G.(2002) *Veterinary laboratory medicine*.(pp.101-106) Oxford:Editorial Offices
- Kintzer, P. P. & Peterson, M. E. (1991). Mitotane (o, p'-DDD) Treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(3), 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00945.x>
- Kintzer, P. P., Tidwell, A. S., Penninck, D. G., & Besso, J. G. (1997). Imaging of adrenal gland disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2), 237–254. [http://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50029-5](http://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50029-5)

- Klose, T. C., Creevy, K. E. & Brainard, B. M. (2011). Evaluation of coagulation status in dogs with naturally occurring canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(6), 625–632. <http://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00696.x>
- Kooistra, H. S. & Galac, S. (2012). Recent advances in the diagnosis of cushing's syndrome in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(1), 21–24. <http://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.06.001>
- Kutsunai, M., Kanemoto, H., Fukushima, K., Fujino, Y., Ohno, K., & Tsujimoto, H. (2014). The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: A retrospective case control study. *The Veterinary Journal*, 199(1), 76–79. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.019>
- Kyles, A. E., Feldman, E. C., Cock, H. E. V. D., Kass, P. H., Mathews, K. G., Hardie, E. M., ... Gregory, C. R. (2003). Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(5), 654–662. <http://doi.org/10.2460/javma.2003.223.654>
- Lang, J. M., Schertel, E., Kennedy, S., Wilson, D., Barnhart, M., & Danielson, B. (2011). Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 Cases (1999–2006). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(6), 428–435. <http://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5669>
- Lien, Y. H., Hsiang, T. Y. & Huang, H. P. (2010). Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52, 61. <http://doi.org/10.1186/1751-0147-52-61>
- Ling, G. V., Stabenfeldt, G. H., Comer, K. M., Gribble, D. H. & Schechter, R. D. (1979). Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174(11), 1211–1215.
- Lulich, J. P., Osborne, C. A., Thumchai, R., Lekcharoensuk, C., Ulrich, L. K., Koehler, L. A., ... Nakagawa, Y. (1999). Epidemiology of canine calcium oxalate uroliths: identifying risk factors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(1), 113–122.
- Martínez, N. I., Panciera, D. L., Abbott, J. A., & Ward, D. L. (2005). Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism: Pressor sensitivity in dogs with hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 78(1), 25–31.
- Massari, F., Nicoli, S., Romanelli, G., Buracco, P. & Zini, E. (2011). Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(2), 216–221.
- Melián, C., Alenza, P. M. D., Peterson M. E. (2010). Hyperadrenocorticism in dogs. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Medicine Expert Consult* (7thEd.) St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Merchant, S. R. (2004). The skin. In D. H. Jonny (Ed.), *Geriatrics & gerontology of dog and cat* (pp.205-238).Oxford:Elsevier.
- Mesich, M. L. L., Mayhew, P. D., Paek, M., Holt, D. E., & Brown, D. C. (2009). Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: a retrospective case-control study. *Journal of Small Animal Practice*, 50(12), 630–635.

- Miller, W. H., Griffin, C. E., Campbell, L. K. (2013). *Muller & Kirk's small animal dermatology*. (7^a ed., pp.514-525) St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby.
- Nelson, R. W. & Couto C. G., (2014). Endocrine disorders. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small animal internal medicine* (5^a ed., pp.824-844). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Pace, S. I., Creevy, K. e., Krimer, P. m., & Brainard, B. m. (2013). Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1113–1120.
- Pennick, D. & Anjou, M. A. (2015) *Atlas of small animal ultrasonography* (2ed, pp.387-399) Oxford: Editorial Office.
- Peterson, M. E. (1984). Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 14(4), 731–749. [http://doi.org/10.1016/S0195-5616\(84\)50078-3](http://doi.org/10.1016/S0195-5616(84)50078-3)
- Ramsey, I. K. (2010). Trilostane in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 269–283. <http://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.008>
- Ramsey, I. K., Tebb, A., Harris, E., Evans, H., & Herrtage, M. E. (2005). Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 46(11), 531–536. <http://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00282.x>
- Rees, D. A., Hanna, F. W. F., Davies, J. S., Mills, R. G., Vafidis, J. & Scanlon, M. F. (2002). Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clinical Endocrinology*, 56(4), 541–551.
- Reusch, C. E. & Feldman, E. C. (1991). Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: Pretreatment evaluation of 41 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(1), 3–10. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00922.x>
- Reusch, C. E., Steffen, T., & Hoerauf, A. (1999). The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), 291–301. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02184.x>
- Reusch, C. E., Schellenberg, S., & Wenger, M. (2010). Endocrine hypertension in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 335–352. <http://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.005>
- Rose, L., Dunn, M. E. & Bédard, C. (2013). Effect of canine hyperadrenocorticism on coagulation parameters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 207–211. <http://doi.org/10.1111/jvim.12005>
- Scarpella, F. (2011). Alopecia endocrina en perros. *Veterinary Focus*, 21(1), 40-46.
- Schaer, M., (2010) The atypical Cushing's dog, Small animal medicine. In *Proceedings of the Southern European Conference & Congreso Nacional AVEPA – Barcelona, Spain. 2010*
- Schulman, L. R. (2004). Adrenal dysfunction. In Linda, D. (Ed.), *Small animal dermatology secrets*. (pp.269-280) Pennsylvania: Elsevier
- Schwarz, T., Stork, C. K., Mellor, D., & Sullivan, M. (2000). Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 41(11), 491–495.

- Schwartz, P., Kovak, J. R., Koprowski, A., Ludwig, L. L., Monette, S., & Bergman, P. J. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(1), 77–84. <http://doi.org/10.2460/javma.232.1.77>
- Scott-Moncrieff, J. C. (2015). Hypothyroidism. In E.C. Feldman, R.W. Nelson, C. Reusch, *Canine & feline endocrinology* (4^a Ed, 77-128) St. Louis, Missouri: ELSEVIER.
- Smets, P. M. Y., Lefebvre, H. P., Meij, B. P., Croubels, S., Meyer, E., Van de Maele, I. & Daminet, S. (2012). Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 565–574. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00915.x>
- Smiley, L. E. & Peterson, M. E. (1993). Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3), 163–168. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb03181.x>
- Spearman, J. G., & Little, P. B. (1978). Hyperadrenocorticism in dogs: a study of eight cases. *The Canadian Veterinary Journal*, 19(2), 33–39.
- Stuckey, J. A., Pearce, J. W., Giuliano, E. A., Cohn, L. A., Bentley, E., Rankin, A. J., ... Madsen, R. W. (2013a). Long-term outcome of sudden acquired retinal degeneration syndrome in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(10), 1425–1431. <http://doi.org/10.2460/javma.243.10.1426>
- Teske, E., Rothuizen, J., de Bruijne, J. J., & Rijnberk, A. (1989). Corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. *The Veterinary Record*, 125(1), 12–14.
- Van Liew, C. H., Greco, D. S., & Salman, M. D. (1997). Comparison of results of adrenocorticotrophic hormone stimulation and low-dose dexamethasone suppression tests with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(3), 322–325.
- Wood, F. D., Pollard, R. E., Uerling, M. R., & Feldman, E. C. (2007). Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(7), 1081–1085. <http://doi.org/10.2460/javma.231.7.1081>
- Yoon, J. S., Nishifuji, K., Ishioroshi, S., Ide, K., & Iwasaki, T. (2013). Skin lipid profiling in normal and seborrheic shih tzu dogs. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 84-22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01102.x>
- Zur, G. & White, S. D. (2011). Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(6), 419–427. <http://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5623>