



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS ANIMAIS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Erika Vanessa Almeida do Nascimento

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) em Cão - Relato de Caso

MOSSORÓ/RN

2024

Erika Vanessa Almeida do Nascimento

Hipercortisolismo (Síndrome De Cushing) em Cão - Relato de Caso

Relatório de Estágio Supervisionado
apresentado ao Curso de Medicina Veterinária
da Universidade Federal Rural do Semi-Árido,
como requisito para obtenção do título de
bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Talyta Lins Nunes;
Supervisor: Isabela Samara de Oliveira Souza.

MOSSORÓ/RN

2024

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

N1125 Nascimento, Erika Vanessa Almeida do Nascimento.
75662 Hiperkortisolismo (Síndrome de Cushing) em Cão -
7 h Relato de Caso / Erika Vanessa Almeida do
Nascimento Nascimento. - 2024.
62 f. : il.

Orientadora: Talyta Lins Nunes Nunes.
Relatório (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina
Veterinária, 2024.

1. Síndrome de Cushing. 2. trilostano. 3.
endocrinopatia. 4. ACTH-dependente. I. Nunes,
Talyta Lins Nunes, orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

Erika Vanessa Almeida do Nascimento

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) em Cão - Relato de Caso

Identificação do estágio:

Empresa: Hospital Veterinário Popular de Mossoró. Supervisor: Isabela Samara de Oliveira Souza. Orientador: Profa. Dra. Talyta Lins Nunes. Período: 16/07/2024 à 09/09/2024. Carga horária: 240 horas.

Profa. Dra. Talyta Lins Nunes
Presidente

Isabela Samara de Oliveira Souza
Membro Examinador

Priscilla Soares de França
Membro Examinador

*Para Francisca Lusiangela e Terezinha Almeida,
in memoriam.*

AGRADECIMENTOS

Chegar até aqui não foi fácil, e eu gostaria de agradecer a todas as pessoas que me apoiaram e que sei que continuarão a me apoiar, ao longo da minha jornada.

Agradeço primeiramente à minha família, que me concederam uma base a qual me apoiar, independentemente de onde eu esteja, eu sei que posso me recorrer a vocês. Minha tia Lusiete e ao meu tio Wellington... vocês são as pessoas que se aproximam de serem os meus pais, aqui na Terra. Obrigada por serem a quem eu posso dar trabalho. Meu tio, pelas diversas vezes em que se mostrou presente, para me ajudar quando eu precisasse resolver qualquer detalhe em minha vida. O senhor é o meu super-herói, nem te presenteando com todos os carrinhos em miniatura do mundo, eu poderia retribuir o tamanho do que o senhor representa para mim. À minha tia, por todas as vezes que me fez “acordar para a vida”, e que esteve presente, como uma mãe, desde quando eu nasci... a quem eu sei que estará ali por mim. Eu amo vocês.

À minha prima/irmã Lolita, por ser simplesmente a super figura feminina da minha vida, fonte de inspiração, carinho e amor. Obrigada por dizer um milhão de vezes que está ao meu lado para o que tiver de acontecer, pois muitas vezes eu precisei ouvir isso... obrigada por não me deixar esquecer, não faz ideia de quantas vezes isso me ajudou, em diversos aspectos da vida. Ao meu amigo/irmão Samuel, por todas as risadas, piadas ruins, brincadeiras de mal gosto, ajuda e conselhos que já me concedeu... A melhor figura de um irmão que eu poderia ter. Agradeço também ao meu primo Wallysson, que mesmo morando longe, se faz presente, com amor e carinho. À minha prima Julinha... é simplesmente incrível ouvir você me chamar de “titia”.

Agradeço a minha família de Natal, Suzanna, Thainá e Thayane. Apesar da distância, quero estar sempre presente nos momentos mais importantes e felizes da vida de vocês, comemorando de perto. Agradeço também às minhas primas Maristela e Euvaldinha, a quem desejo todo o carinho; e também ao meu tio Luizinho.

Aos meus amigos do “muído”, por terem me agregado a esse clã maravilhoso, inteligente e divertido. Me reunir com vocês alegrou diversos momentos durante o restinho da minha graduação e, também, sei que irão agregar muito na minha futura vida profissional/pessoal.

Às pessoas que conheci morando na Vila Acadêmica Feminina da UFERSA, especialmente Jô, Nayara, Jetti, Daiane, Bruna e Suylanne, que trouxeram muita diversão aos meus dias durante o período em que estive presente... uma pena não poder mais entrar de forma inconveniente no quarto de vocês, mas não irão se livrar de mim tão fácil.

Às minhas amigas da graduação, Thaynara e Cláudia. Por todos os “rindo de nervoso” que a graduação trouxe, todas as ironias do que é fazer veterinária, e pelo apoio nos momentos de sufoco que passamos. Sempre podemos contar com Thaynara para trazer à tona os horrores da clínica de grandes, com o seu jeitinho único de ser. Amo vocês.

Especialmente à minha amiga Cláudia Ellen, que nem sei em qual momento, exatamente, se tornou a minha sombra, e vice-versa. Não adianta tentar descrever, essas palavras não atingirão um terço do que a nossa amizade representa, mas vou tentar. Obrigada por me acolher nos momentos mais difíceis, pelas brincadeiras diárias, pela hora do café da

tarde, pelo fiasco fitness em dupla, pelas reflexões/discussões acerca de por que o céu é azul e a Terra gira. Obrigada por ser a minha “Chris e Greg”.

Agradeço a Elinaldo, por ser tão companheiro, me consolando nos momentos de estresse e ansiedade, comemorando comigo diante dos acertos, me incentivando e trazendo alegria.

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Talyta Lins Nunes e ao restante da minha banca avaliadora, Priscila França e Isabela Oliveira. Obrigada por terem se disponibilizado para fazer parte de um momento tão importante.

Do fundo do meu coração, agradeço aquelas que, fisicamente, não estão mais presentes, por razões as quais estão além do meu alcance entender. À minha mãe e à minha avó, Lusiângela e Terezinha... Vocês me provaram, infelizmente ainda muito cedo, que o amor que nos é concedido, em determinado momento da vida, supera a morte, vai além dela. Nos acompanha nos dias mais difíceis, a partir de uma memória, uma foto, um sentimento. Obrigada, pois vocês, em pouco tempo, conseguiram me dar simplesmente tudo, tudo que preciso para ir além, pois sei que nunca deixarão de estar comigo.

Por fim, agradeço a todos os seres de quatro patas que eu já pude encontrar. Para mim, sempre foi/será uma honra e um desafio me dedicar para estar à altura de poder cuidar de vocês. Obrigada pelos afagos, trapalhadas, por cada ronronar e lambeijo que já me trouxeram alegria, em especial, de Duquesa, Lessi, Teca, Pandora e Maria Clara.

RESUMO

Objetiva-se descrever as atividades desenvolvidas no Estágio Obrigatório Supervisionado III, direcionado para a Clínica Médica de Pequenos Animais, realizado no Hospital Veterinário Popular de Mossoró, em Mossoró/RN, e relatar um caso de hipercortisolismo canino, em uma cadela com 14 anos e 3 meses de idade, castrada, sem raça definida. A paciente foi atendida com queixa principal de poliúria, polidipsia e polifagia. No exame físico, foi constatado taquipneia, pele delgada, com presença de comedões; abdômen abaulado e rígido à palpação. Quanto aos exames laboratoriais, a paciente apresentou alteração nas enzimas hepáticas, com aumento de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, colesterol e triglicerídeos. Na ultrassonografia, obteve-se imagens compatíveis com adrenomegalia bilateral, sugestivas para o hipercortisolismo hipófise-dependente, sendo confirmada pelo teste de supressão por dexametasona em dose baixa. O tratamento consistiu no uso do trilostano 0,5 mg/kg, a cada 12 horas, uso contínuo, bezafibrato 2,5 mg/kg, a cada 12 horas, por 30 dias; e associação de s-adenosilmetionina (SAME) + silimarina, durante 45 dias. Após 15 dias, o animal já apresentava redução na micção, ingestão de água e alimento, com indicação de retorno a cada seis meses, para acompanhamento endocrinológico. Aos retornos, a condição clínica esperada foi restabelecida na paciente, com regressão da poliúria, polidipsia e polifagia, indicando, dessa forma, a eficácia do protocolo implementado, demonstrando a eficiência do trilostano no tratamento do hipercortisolismo hipófise-dependente em cães.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; trilostano; endocrinopatia, ACTH-dependente.

ABSTRACT

It's aimed to describe the activities developed during the Mandatory Supervised Internship III, in the Hospital Veterinário Popular, in Mossoró/ RN, and to report a canine hypercortisolism case of a 14 years and 3 months old bitch castrated, without a definitive race. The patient firstly presented with polyuria, polydipsia and polyphagia. On the physical examination, it was observed tachypnea, thin skin with the presence of comedones, bulging abdomen and rigid to touch. About the laboratory exams, the patient presented alteration in liver enzymes, with an increase in alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol and triglycerides. The ultrasound was compatible with bilateral adrenopathy, suggesting pituitary-dependent hypercortisolism confirmed by the dexamethasone suppression test. The treatment consisted of 0,5 mg/kg of trilostane every 12 hours, continuous use, bezafibrate every 12 hours for 30 days; and s-adenosylmethionine+ silybum marianum, for 45 days. After 15 days, the animal presented a reduction of urination, water and food ingestion, and it was recommended that the patient returned every 6 months for endocrinology evaluation. When the animal returned, the clinical condition expected was reestablished, with regression of polyuria, polydipsia and polyphagia, showing the efficiency of the protocol implemented, proving the trilostane efficient in the treatment of pituitary-dependent hypercortisolism.

Keywords: Cushing syndrome; trilostane; endocrinopathy; ACTH- dependent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Fachada do Hospital Veterinário Popular de Mossoró	16
Figura 2	– (A), recepção e sala de espera de cães e animais exóticos; (B), sala de espera para felinos.	17
Figura 3	– (A), consultório de cães e animais exóticos; (B), consultório exclusivo para felinos.	17
Figura 4	– (A), sala de ultrassonografia; (B) sala de radiografia.	18
Figura 5	– (A), internação de cães; (B), internação de gatos.	18
Figura 6	– Internação.	19
Figura 7	– Centro cirúrgico.	20
Figura 8	– Laboratório de análises clínicas.	20
Figura 9	– Sistema de feedback negativo de hormônios tróficos e hormônios liberadores pelos hormônios de órgãos-alvo.	22
Figura 10	– Topografia das glândulas adrenais caninas. 1,1', glândulas adrenais direita e esquerda; 2, rim esquerdo; 3, aorta; 4, veia cava caudal; 5, vasos frênico-abdominais; 6, vasos renais; 7, veia ovárica; 8, ureter; 9, bexiga.	23
Figura 11	– Histomicrografia da glândula adrenal e do córtex adrenal.	24
Figura 12	– Eixo hipofisário-adrenocortical em cães com tumor adrenocortical funcional (AT; esquerda) e cães com hipercortisolismo dependente de hipófise (PDH; direita). Secreção excessiva de cortisol de um AT culmina em supressão da hipófise, redução de ACTH e atrofia da adrenal contralateral. Animais com PDH revelam excessiva secreção de ACTH, provocando adenomegalia bilateral e altas concentrações plasmáticas de cortisol.	26

Figura 13 – Distensão abdominal marcante e hiperpigmentação cutânea em um cão, macho, da raça Teckel, com hipercortisolismo.....	27
Figura 14 – Alopecia generalizada, poupando apenas cabeça e extremidades, e abdome pendular em cão, macho, poodle, com hipercortisolismo.....	28
Figura 15 – Comedões ao redor de um mamilo. A pele é fina e as veias abdominais são visíveis.....	28
Figura 16 – Imagens ultrassonográficas das adrenais de um Golden Retriever de 11 anos, com hiperadrenocorticism dependente de adrenal. (A), tumor na adrenal direita (setas), diâmetro máximo de 1,6 cm. (B), adrenal esquerda com extensa atrofia (setas e cruces), em decorrência da supressão hipofisária da liberação de ACTH, após a inibição por feedback negativo, resultante do tumor adrenocortical secretor de cortisol. Diâmetro máximo de 0,2 cm.....	34
Figura 17 – Resultados glicemia em jejum.....	42
Figura 18 – Ultrassonografia abdominal de cadela com suspeita de endocrinopatia, evidenciando a adrenal esquerda, medindo 3,65 x 1,22 x 1,57cm.....	42
Figura 19 – Ultrassonografia abdominal de cadela com suspeita de endocrinopatia, adrenal direita, medindo 1,83 x 0,72 x 0,54 cm.....	43
Figura 20 – (A), pele com presença de comedões e hiperpigmentação; (B), distensão abdominal, pele avermelhada e fina, com presença de comedões e hiperpigmentação.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	–	Principais achados laboratoriais do hipercortisolismo hipófise-dependente....	30
Quadro 2	–	Passo a passo para o diagnóstico de hipercortisolismo canino, de acordo com situações clínicas distintas.....	33
Quadro 3	–	Resultados do hemograma.....	39
Quadro 4	–	Resultados bioquímicos.....	40
Quadro 5	–	Resultados da urinálise.....	41
Quadro 6	–	1º dosagem, teste de supressão com dexametasona em dose baixa (LDDS).....	45
Quadro 7	–	2º dosagem, teste de supressão com dexametasona em dose baixa (LDDS).....	45
Quadro 8	–	Cortisol basal pré-trilostano.....	46
Quadro 9	–	Cortisol basal pós-trilostano.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ACTHST	Teste de Estimulação com Hormônio Liberador de Corticotrofina
ADH	Hormônio Antidiurético
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroidal
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BID	Duas Vezes ao Dia
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
DL	Decilitro
DDT	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
DM	Diabetes Mellitus
ESO	Estágio Supervisionado Obrigatório
ES	Estágio Supervisionado
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama Glutamil Aminotransferase
HAD	Hipercortisolismo Adrenal Dependente
HAC	Hiperadrenocorticismo
HC	Hipercortisolismo
HHD	Hipercortisolismo hipófise-dependente
HDDST	Teste de Supressão com Dexametasona em Altas Doses
LDDST	Teste de Supressão com Dexametasona em Dose Baixa
HVPM	Hospital Veterinário Popular de Mossoró
ITU	Infecção do Trato Urinário
IV	Intravenosa
KG	Quilograma
MCG	Micrograma
MG	Miligrama
PD	Polidipsia
PU	Poliúria
SC	Síndrome de Cushing
SID	Uma Vez ao Dia
SRD	Sem Raça Definida

SAME	S-Adenosil-Metionina
UCCR	Relação Cortisol/Creatinina Urinária
US	Ultrassonografia
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO.....	16
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
4.1 ANATOMOFISIOLOGIA HIPOFISÁRIA E ADRENAL.....	21
4.2 HIPERCORTISOLISMO (SÍNDROME DE CUSHING) EM CÃES.....	24
4.2.1 Etiologia e epidemiologia.....	25
4.2.2 Patogenia.....	25
4.2.3 Hipercortisolismo hipófise-dependente em cães.....	27
4.2.3.1 Sinais clínicos.....	27
4.2.3.2 Diagnóstico.....	29
4.2.3.3 Diagnóstico diferencial.....	34
4.2.3.4 Tratamento.....	34
4.2.3.5 Prognóstico.....	37
5 HIPERCORTISOLISMO (SÍNDROME DE CUSHING) EM CÃO: RELATO DE CASO.....	37
6 DISCUSSÃO.....	48
7 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

A Medicina Veterinária se trata de uma área, assim como várias outras, a qual a metodologia teórico-prática é aplicada. A teoria é construída com base em uma ampla bibliografia, assim como por meio de ferramentas como palestras, aulas presenciais e por vídeos. Quanto a parte prática, essa ocorre tanto por intermédio das aulas práticas proporcionadas pela universidade, quanto pela realização de estágios supervisionados em hospitais, clínicas veterinárias, acompanhamento de um médico veterinário a campo ou em indústrias, a depender da área focal de interesse.

O Estágio Supervisionado (ES) se trata de uma experiência importante nas situações de aprendizagem, pois permite associação entre teoria e prática, possibilitando a formação do aluno enquanto vínculo educativo profissionalizante, a qual, a partir do envolvimento do discente nas atividades desenvolvidas, culmina no aprofundamento do fazer reflexivo e, por consequência, na promoção da qualidade de intervenção, construindo uma aprendizagem expressiva em decorrência do aprimoramento, desenvolvimento de habilidades e competências discentes (Marran; Lima e Bagnato, 2015). Quanto ao aluno de Medicina Veterinária, esse é ensinado e orientado por profissionais da área, participando das atividades realizadas, obtendo o esclarecimento quanto a possíveis dúvidas. Trata-se de uma orientação indispensável para o crescimento do graduando dentro de sua área profissional, melhorando seu desempenho futuro e, além disso, possibilitando concluir a graduação (Landim, 2019).

A endocrinologia é o ramo da ciência biológica que estuda o funcionamento das glândulas e dos órgãos com funções endócrinas, bem como a ação dos seus produtos de secreção, os hormônios, que abrange tanto o conhecimento da estrutura e do mecanismo de ação hormonal nos tecidos e órgãos-alvo, como as manifestações clínicas resultantes das endocrinopatias (Jericó, 2023).

As doenças endócrinas geralmente se manifestam como hipo ou hiper função de um tecido endócrino (Kemppainen, 2020) . Entende-se que as endocrinopatias em cães e gatos refletem uma doença ou disfunção da glândula endócrina, com consequentes anormalidades hormonais, que podem afetar de forma variável o bem-estar, a qualidade de vida e a expectativa de vida do animal (Bugbee *et al.*, 2023), as quais oferecem um reflexo notável das mudanças ambientais, de manejo e nutricionais, originárias, principalmente, das suas interações com os seres humanos (Feldman *et al.*, 2014).

O hiperadrenocorticismo (HAC), também conhecido como síndrome de Cushing (SC), se trata de uma enfermidade caracterizada por hipercortisolismo crônico, possuindo etiologia

endógena ou exógena, apresentando sintomas diversificados, em consequência dos efeitos gliconeogênicos, imunossupressores, anti-inflamatórios e catabólicos dos glicocorticóides no organismo. Recentemente, tem-se proposto a substituição do termo HAC, pois a característica principal da SC é o hipercortisolismo e não a hiperfunção de toda a glândula adrenal (Marco, 2023).

O hipercortisolismo (HC) de origem endógena ou espontânea se trata de uma doença prevalente em cães, com uma incidência de 1-2 casos por mil cães ao ano. As manifestações clínicas características incluem poliúria e polidipsia (PU/PD), polifagia, pele fina, taquipneia, alopecia endócrina bilateral simétrica, abdômen abaulado e fraqueza muscular (Behrend, 2015). O tratamento visa abordar a causa raiz para a produção elevada de cortisol, objetivando restaurar o normocortisolismo, promovendo, dessa forma, alívio dos sintomas clínicos, reduzindo as complicações a longo prazo e melhorando a qualidade de vida do paciente (Sanders *et al.*, 2018).

Diante da relevância de tal endocrinopatia dentro da medicina veterinária, o presente trabalho possui como intuito descrever as atividades desenvolvidas durante o estágio supervisionado obrigatório III (ESO III), dentro da rotina da clínica médica de pequenos animais, no Hospital Veterinário Popular de Mossoró (HVPM), e relatar um caso de hipercortisolismo em cadela.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as atividades desenvolvidas no Estágio Supervisionado Obrigatório III, direcionado para a clínica médica de pequenos animais, realizado em um Hospital Veterinário privado, no município de Mossoró/RN, e relatar um caso de hipercortisolismo canino atendido durante o estágio.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o local do estágio e a rotina dos procedimentos realizados durante o estágio no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Popular de Mossoró;

Relatar um caso de hipercortisolismo canino, acompanhado durante a realização do estágio, descrevendo os aspectos clínicos, considerações para o diagnóstico e tratamento do paciente;

Promover discussão a respeito dessa endocrinopatia em cães, com levantamento dos pontos importantes desde a anamnese até o prognóstico do paciente.

3 DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO

O Estágio Supervisionado Obrigatório III foi realizado na área da clínica médica de pequenos animais, com carga total de 240 horas, no Hospital Veterinário Popular de Mossoró (figura 1), localizado em Mossoró, Rio Grande do Norte. O estágio foi realizado durante o período de 16 de julho a 09 de setembro de 2024, de segunda a sexta, durante 6 horas diárias, sob supervisão da Médica Veterinária Isabela Samara de Oliveira Souza e orientação da professora Dra. Talyta Lins Nunes.

Figura 1 - Fachada do Hospital Veterinário Popular de Mossoró.



Fonte: arquivo pessoal.

O Hospital Veterinário Popular de Mossoró conta com uma recepção e duas salas de espera, sendo uma para cães e animais silvestres (figura 2), outra exclusiva para felinos (figura 2). Alberga três consultórios direcionados para o atendimento de cães e animais silvestres (figura 4) e, também, um para gatos (figura 4).

Figura 2 - (A), recepção e sala de espera de cães e animais exóticos; (B), sala de espera para felinos.



Fonte: arquivo pessoal.

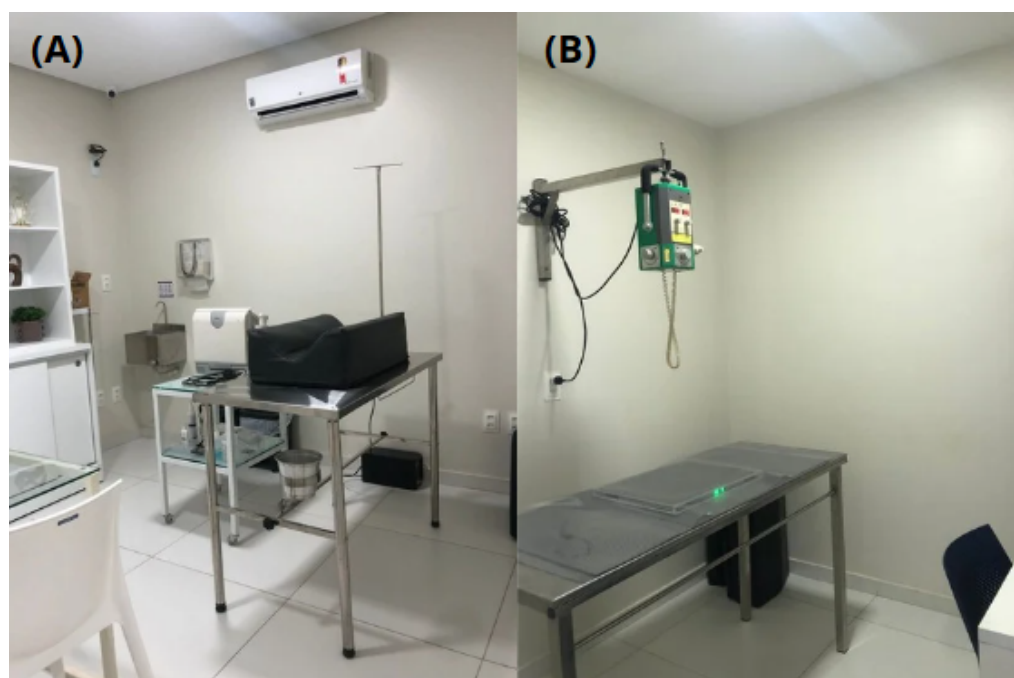
Figura 3 - (A), consultório de cães e animais exóticos; (B), consultório exclusivo para felinos.



Fonte: arquivo pessoal.

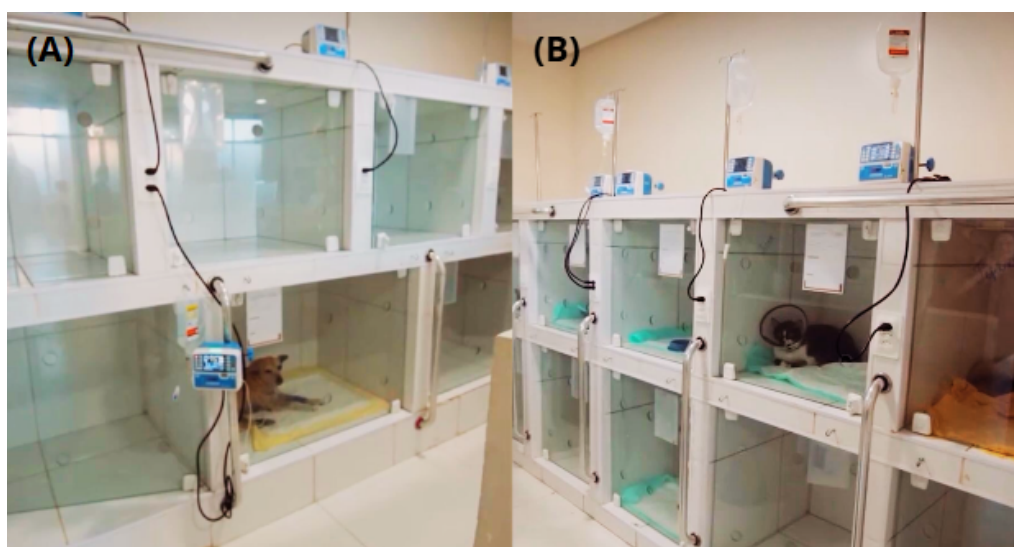
Disponibiliza um auditório e uma sala para uso multiprofissional. Inclui um setor de exames por imagem, com um corredor para espera, uma sala para exames ultrassonográficos e uma para radiografia (figura 4). Possui, além disso, a sala do setor administrativo. O hospital conta com a área de internação de cães e felinos (figuras 5 e 6), com 9 baias para cada espécie; e infecciosos, com 3 baias.

Figura 4 - (A), sala de ultrassonografia; (B) sala de radiografia.



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 5 - (A), internação de cães; (B), internação de gatos.



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 6 - Internação.



Fonte: arquivo pessoal.

Contém um centro cirúrgico (figura 7), um necrotério e um laboratório (figura 8). Integra dois banheiros para funcionários e um para clientes, copa, lavanderia e espaço para convivência. Conta, além disso, com um dormitório para funcionários e garagem.

Figura 7 - Centro cirúrgico.



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 8 - Laboratório de análises clínicas.



Fonte: arquivo pessoal.

O HVPM funciona 24 horas e dispõe atendimentos com médicos veterinários clínicos gerais e nas seguintes especializações: oncologia, endocrinologia, cardiologia, dermatologia, odontologia, nefrologia, ortopedia, nutrologia, oftalmologia, animais silvestres, fisioterapia e medicina integrativa. Além da clínica médica, realiza procedimentos cirúrgicos ortopédicos e de tecidos moles em pequenos animais. Executa, também, exames complementares como ultrassonografia, ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia e exames laboratoriais. Entre os atendimentos, dentro do período da realização do ESO, houveram 586 consultas direcionadas para a clínica geral e 4 consultas para atendimento especializado em endocrinologia.

As atividades do estágio incluíam o acompanhamento da consulta clínica, envolvendo a anamnese, exame físico e exames complementares para estabelecimento do diagnóstico, tratamento e prognóstico; realização de procedimentos simples, executados durante a rotina na clínica de cães e gatos, como a execução correta de contenções, coletas de sangue, acessos venosos, aplicação de vacinas, desobstrução de felinos, sondagem de bexiga urinária (tanto de cães, como de gatos), cistocentese, abdominocentese, sedação no ambiente do internamento, aplicação de fármacos orais, intramusculares, intravenosos e subcutâneos; administração de fluídos, entre outros procedimentos comumente executados. Foi feito, também, o acompanhamento do animal internado, aferindo a pressão sanguínea, glicemia, temperatura, coloração das mucosas e, também, observando o comportamento do animal, a ingestão hídrica e de alimento. Dentro do contexto do internamento, foi possível observar as situações de emergência e suas intervenções, como massagem cardíaca, intubação, administração dos fármacos necessários, entre outros.

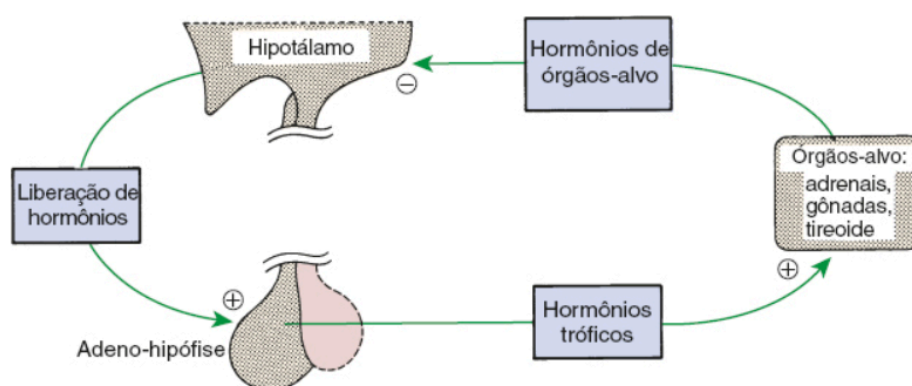
4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ANATOMOFISIOLOGIA HIPOFISÁRIA E ADRENAL

O sistema neuroendócrino compreende o hipotálamo e a glândula hipofisária, sendo intrinsecamente ligados por meio de peptídeos secretores e conexões neuronais, assim como por órgãos-alvo terminais (adrenal, tireóide, gônadas, fígado e tecido mamário), aos quais desempenham uma resposta fisiológica. As ações desses componentes são coordenadas entre si através de uma série de ciclos de *feedback*, que possibilitam secreções controladas de

hormônios endócrinos por todo o organismo. Dessa maneira, o hipotálamo, a hipófise e os tecidos-alvo regulam a função fisiológica (Kemppainen, 2020), (figura 9).

Figura 9 - Sistema de feedback negativo de hormônios tróficos e liberadores pelos hormônios de órgãos-alvo.



Fonte: Klein, 2021.

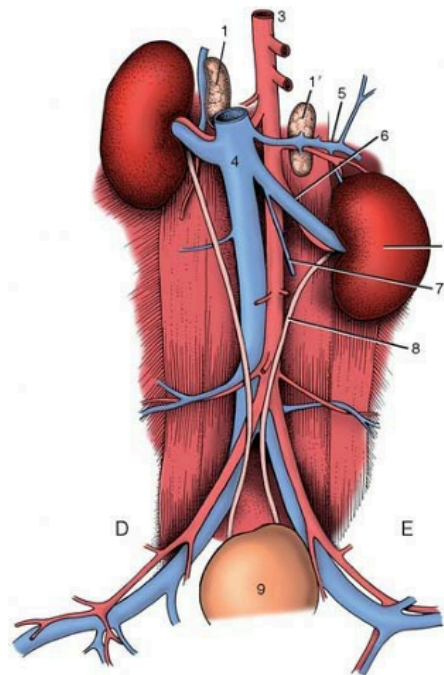
A glândula hipofisária encontra-se suspensa ventralmente ao hipotálamo por uma haste estreita e frágil, repousando em uma depressão (fossa hipofisária ou sela túrcica) do assoalho cranial, a qual é definida por cristas rostral e caudal de tecido ósseo (Dyce, 2010). Trata-se de uma glândula formada por várias porções, entre elas a adeno-hipófise e a neuro-hipófise. O conteúdo dessa última é disposto na corrente sanguínea, exercendo diretamente sua função ao chegar no órgão alvo, levando a uma resposta (Petroff e Greco, 2021).

Quanto à adeno-hipófise, a maioria dos hormônios produzidos são considerados tróficos, que possuem como principal efeito a estimulação e secreção de hormônios por órgãos endócrinos específicos, dispostos perifericamente à hipófise, para que estes exerçam seus efeitos no órgão-alvo. É responsável pela produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), (Petroff e Greco, 2021). A sua liberação é estimulada através do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo (Behrend, 2015).

Segundo Benedito e colaboradores (2017), existe um *feedback* negativo ou positivo no hipotálamo e adeno-hipófise, para reduzir ou aumentar o estímulo para a secreção de glicocorticóides pelas adrenais. Caso as concentrações séricas de cortisol estejam altas, ocorre *feedback* negativo, interferindo na produção de ACTH. Após a liberação de ACTH no sangue, este hormônio segue caminho até as glândulas adrenais, fazendo com que o córtex adrenal produza e libere cortisol (Gilor e Graves, 2011; Bennaïm *et al.*, 2019). As glândulas

adrenais são pares e encontram-se na região dorsal do abdome, próximo à junção toracolombar (Dyce, 2010), (figura 10). Elas são geralmente alongadas, frequentemente assimétricas e irregulares (Dyce, 2010), sendo divididas em duas regiões: uma medula e um córtex (Petroff e Greco, 2019), (figura 11).

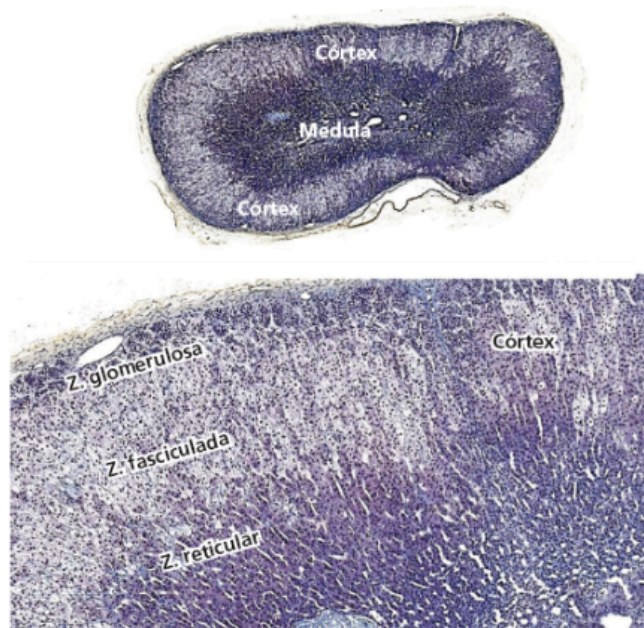
Figura 10 - Topografia das glândulas adrenais caninas. 1,1', glândulas adrenais direita e esquerda; 2, rim esquerdo; 3, aorta; 4, veia cava caudal; 5, vasos frênico-abdominais; 6, vasos renais; 7, veia ovárica; 8, ureter; 9, bexiga.



Fonte: Dyce, 2010.

O seu córtex é dividido em três zonas, sendo elas: zona glomerulosa, mais externa, responsável por produzir os mineralocorticóides; zona fasciculada, intermediária, a qual sintetiza os glicocorticóides e, por fim, a zona reticular, que produz glicocorticóides e androgênios (Reece, 2017). Quanto à porção medular glandular, ela constitui cerca de 10 a 20% do volume glandular total, onde a função engloba a secreção de catecolaminas, como a adrenalina e noradrenalina, cuja ação é ativar o sistema nervoso autônomo simpático (Romão *et al.*, 2011).

Figura 11 - Histomicrografia da glândula adrenal e do córtex adrenal.



Fonte: Reece, 2017.

Os glicocorticóides, especialmente o cortisol, possuem influência sobre vários sistemas. No metabolismo dos carboidratos, esse hormônio irá estimular a gliconeogênese no fígado, aumentando o armazenamento de glicogênio hepático. Concomitantemente, inibem a absorção e o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos, principalmente nas células musculares e adiposas, sendo esta ação denominada de efeito anti-insulina, resultando em um aumento dos níveis glicêmicos no organismo. No metabolismo de proteínas, incita o catabolismo e redução da síntese proteica. Promove, também, a lipólise do tecido adiposo, o que culmina na liberação de ácidos graxos livres e glicerol, ocorrendo, também, a redistribuição da gordura para o fígado e abdômen (Herrtage e Ramsey, 2015; Petroff e Greco, 2021).

No sistema imune, o cortisol atua promovendo a supressão por meio da diminuição da permeabilidade vascular, reduzindo a migração de leucócitos e sua capacidade de degradação do conteúdo fagocitado. Atua, também, diminuindo a síntese de linfócitos T, eosinófilos e anticorpos (Herrtage e Ramsey, 2015).

4.2 HIPERCORTISOLISMO (SÍNDROME DE CUSHING) EM CÃES

4.2.1 Etiologia e Epidemiologia

Comumente, as condições de hiperfunção endócrina resultam da hiperatividade das células endócrinas, em decorrência de hiperplasia ou neoplasia (Kemppainen, 2020). Quanto à síndrome de Cushing, essa pode ser endógena, resultante da secreção excessiva de cortisol, ou exógena, através da administração de glicocorticóides (etiologia iatrogênica). Pode ser dependente do hormônio ACTH (85%) ou independente do ACTH (15%), onde a maioria dos casos de SC dependente de ACTH é resultante de um tumor hipofisário e, nos casos de SC ACTH-independente, a maioria são causados por tumores nas glândulas adrenais, ambos sendo de origem endógena (Bugbee *et al.*, 2023). Outras causas para o hipercortisolismo incluem a secreção ectópica de ACTH ou hipercortisolemia dependente de alimentos, porém são consideradas condições raras (Galact *et al.*, 2005; 2008; Castillo *et al.*, 2014).

O hipercortisolismo de ocorrência endógena é uma endocrinopatia comum em cães (Golinelli, 2021). Em sua maioria, é observado em animais de meia-idade ou mais velhos (Kooistra e Galac, 2012), apresentando idade média de 10,2 anos (Schofield *et al.*, 2022). Qualquer raça pode ser acometida pela doença, mas há alguma predisposição para raças como Caniche, Boxer, Dachshund, Schnauzer, Fox Terrier, Bichon Frisé, Yorkshire Terrier, Jack Russell Terrier, Staffordshire Bull Terrier, Pastor Alemão, Beagle, Labrador Retriever, Pastor Australiano e Boston Terrier (Peterson, 2007; Carotenuto *et al.*, 2019).

Além disso, em um estudo epidemiológico publicado em 2019, por Carotenuto e colaboradores, ao qual avaliou o perfil de 21.281 cães para a SC, constatou-se maior risco para fêmeas castradas. Entretanto, não é em todos os casos que essa relação é encontrada (O'Neill *et al.*, 2016). Supõe-se que a maior incidência em cães castrados pode estar ligado a uma expectativa de vida mais longa (Hoffman *et al.*, 2018). Ocorre, também, maior prevalência de hipercortisolismo de origem hipofisária em cães com menos de 20 kg (Marco, 2023), enquanto uma parcela de mais de 50% dos pacientes com hipercortisolismo adrenal dependente (HAD) pesam mais de 20 kg (Carotenuto *et al.*, 2019).

4.2.2 Patogenia

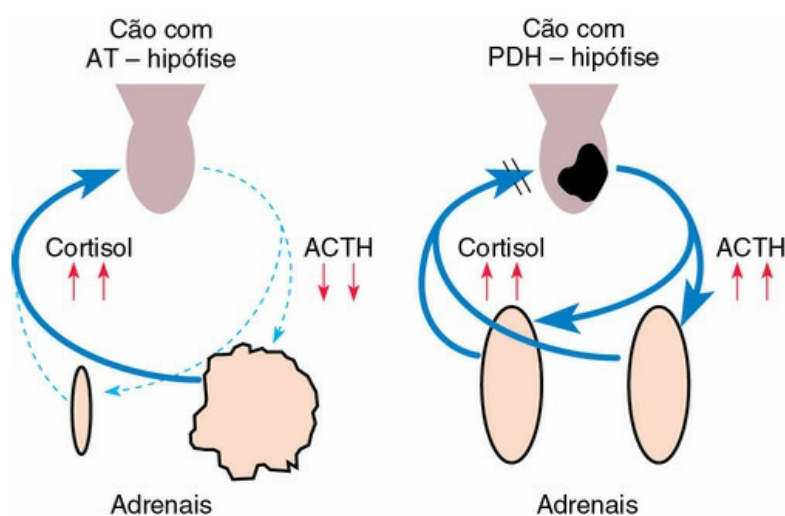
Cerca de 71% a 80% dos tumores hipofisários surgem na *pars distalis*. Os tumores restantes se desenvolvem na *pars intermedia* (Behrend, 2015), sendo o adenoma da *pars distalis* o achado histológico mais comum (Petroff e Greco, 2021), aos quais são classificados como macrotumores (>10 mm no maior diâmetro) ou microtumores (< 10mm), onde os macrotumores podem causar consequências neurológicas diretas à medida que se tornam

maiores (Squires, 2024), entretanto, apenas 10% a 30% dos animais apresentam sinais neurológicos concomitantes (Bertoy *et al.*, 1996; Wood *et al.*, 2007). Carcinomas hipofisários funcionais se desenvolvem raramente (Behrend, 2015).

Em cães com hipercortisolismo hipófise-dependente (HHD), tanto a frequência, quanto a amplitude das secreções de ACTH estão aumentadas. Sendo assim, a hipersecreção crônica culmina na liberação excessiva de cortisol, resultando, eventualmente, em hiperplasia adrenocortical. Nesses casos, a inibição por feedback do ACTH, liberado por um adenoma hipofisário, seja por níveis fisiológicos ou aumentados de glicocorticóides, é comumente ineficaz (Behrend, 2015).

Quanto aos casos ocasionados por tumores adrenocorticais, podem ser por um adenoma ou um carcinoma, numa proporção de 50:50 (Squires, 2024). A secreção do cortisol é autônoma, sem depender do controle da hipófise. O cortisol secretado pelo tumor gera um feedback negativo do CRH e da secreção do ACTH. Consequentemente, sem o estímulo para ACTH, ocorre atrofia contralateral da adrenal (Squires, 2024), (figura 12).

Figura 12 - Eixo hipofisário-adrenocortical em cães com tumor adrenocortical funcional (AT; esquerda) e cães com hipercortisolismo dependente de hipófise (PDH; direita). Secreção excessiva de cortisol de um AT culmina em supressão da hipófise, redução de ACTH e atrofia da adrenal contralateral. Animais com PDH revelam excessiva secreção de ACTH, provocando adenomegalia bilateral e altas concentrações plasmáticas de cortisol.



Fonte: Nelson e Couto, 2015.

4.2.3 Hiper cortisolismo hipófise-dependente em cães

4.2.3.1 Sinais Clínicos

No HHD, os principais sintomas incluem poliúria ($> 50\text{ml/kg/dia}$) e polidipsia, com ingestão superior a 60 ml/kg/dia , sendo essa última uma das principais razões pela qual o responsável legal leva o animal para atendimento veterinário, relatada em 85% dos casos (Marco, 2023); polifagia, dispnéia, aumento do volume abdominal (figura 13), alopecia endócrina (figura 14) e fraqueza muscular branda (Nelson e Couto, 2015).

Figura 13 - Distensão abdominal marcante e hiperpigmentação cutânea em um cão, macho, da raça Teckel, com hiper cortisolismo.



Fonte: Marco, 2023.

Demais achados durante o exame físico proporcionam maior direcionamento para a determinar o hiper cortisolismo, fortalecendo a execução de mais exames laboratoriais específicos, como hepatomegalia, atrofia epidérmica (pele delgada), comedões (figura 15), taquipneia, sinais neurológicos, claudicação (lassidão e ruptura de ligamentos) e hiperpigmentação cutânea (Nelson e Couto, 2015). Além disso, a poliúria grave, infecção do trato urinário (resultante dos efeitos imunossupressores do cortisol) ou ambos podem levar ao vazamento de urina, especialmente quando o cão está dormindo, sendo percebida pelo dono (Behrend *et al.*, 2013). Outros sintomas incomuns são: calcinose cutânea (Behrend, 2015) e,

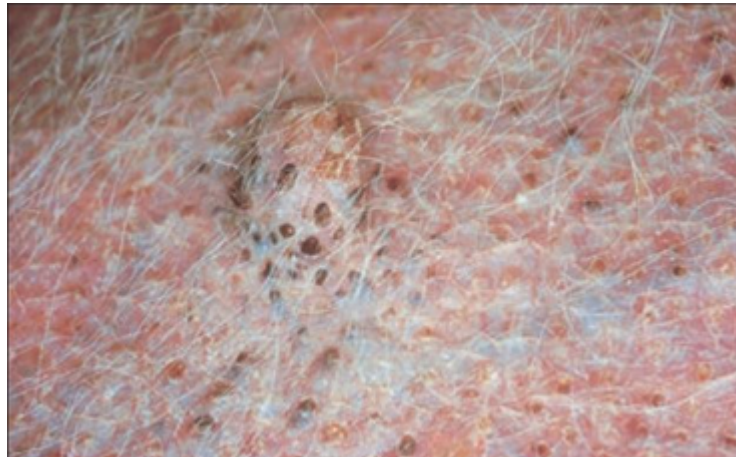
mais raramente ainda, rigidez muscular grave, também referida como "miotonia de Cushing" (Nam, 2020).

Figura 14 - Alopecia generalizada, poupando apenas cabeça e extremidades, e abdome pendular em cão, macho, poodle, com hipercortisolismo.



Fonte: Marco, 2023.

Figura 15 - Comedões ao redor de um mamilo. A pele é fina e as veias abdominais são visíveis.



Fonte: Herrtage e Ramsey, 2012.

Com o aumento da conscientização acerca do hipercortisolismo dependente da hipófise, tornou-se mais comum pacientes com apenas sinais clínicos leves da doença, que afetam apenas um sistema orgânico (ex: poliúria e polidipsia ou alopecia), com ausência de sinais clínicos incomuns da doença (Bruyette, 2020).

A exposição crônica ao cortisol, resultante do hipercortisolismo, pode levar a complicações como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica, proteinúria, glomeruloesclerose, pancreatite, mucocoele da vesícula biliar, maior risco quanto a infecções ou tromboembolismo pulmonar (Pérez-Alenza e Melián, 2017; Jaffey *et al.*, 2019), sendo esse último uma das complicações clínicas mais graves da SC (Marco, 2023).

4.2.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico de HHD exige a junção de informações do histórico, exame físico e exames laboratoriais de rotina (Bruyette, 2020). Quanto ao diagnóstico, todos os testes voltados para SC possuem limitações, podendo ocasionar resultados falso-positivos ao serem realizados em animais com enfermidade não adrenal concomitante ou submetidos ao estresse, ou seja, a triagem adequada do paciente é crucial para a aplicação do teste, impactando na precisão do diagnóstico. A testagem deve ser realizada apenas quando a suspeita clínica para a doença for alta (presença de duas ou mais anormalidades clínicas ou bioquímicas sugestivas de SC). Deve-se tentar estabilizar o paciente ou solucionar comorbidades conhecidas (ex: diabetes mellitus) antes de executar o teste (Bugbee *et al.*, 2023).

Nos pacientes que estão sendo examinados para HHD, deve-se previamente executar os seguintes passos, antes dos exames endócrinos específicos, sendo eles: histórico completo, incluindo tratamento prévio com glicocorticóides, sistêmicos ou tópicos; exame físico, exames complementares de rotina completo, com hemograma completo, perfil bioquímico sérico, urinálise, urocultura e pressão arterial (Bruyette, 2020), devendo-se atentar aos achados laboratoriais mais comuns (quadro 1).

Quadro 1 - Principais achados laboratoriais do hipercortisolismo hipófise-dependente.

Achados laboratoriais comuns da HHD
Anormalidades hematológicas
Leucograma de estresse: - Leucocitose neutrofílica - Linfopenia - Eosinopenia Trombocitose leve Eritrocitose leve
Anormalidades bioquímicas séricas
Aumento da fosfatase alcalina sérica Aumento mais leve na alanina aminotransferase Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Hiperglicemia
Análise de urina
Diminuição da densidade específica da urina <1,018 Proteinúria Infecção do trato urinário (mesmo na ausência de piúria e bacteriúria)

Fonte: adaptado de Bruyette, 2020.

Os testes endócrinos específicos são divididos em testes de triagem e testes de diferenciação, sendo que os de triagem possuem o papel de confirmar a presença ou ausência do hipercortisolismo. São eles: relação cortisol/creatinina urinária (UCCR), teste de estimulação com ACTH (ACTHST) e o teste de supressão com dexametasona em dose baixa (LDDST) (Behrend, 2015).

O teste da relação cortisol/creatinina urinária (UCCR) é considerado altamente sensível, entretanto, pouco específico, resultando em um grande número de falsos positivos, especialmente em cães com condições poliúricas. É mais apropriadamente usado para excluir hipercortisolismo em pacientes com baixa suspeita clínica de SC (Bugbee *et al.*, 2023). A amostra de urina possibilita estimar a excreção de cortisol urinário em um período de 24 horas. Deve-se coletá-la pela manhã, duas ou três amostras, em dias consecutivos (Marco, 2023).

Quanto ao teste de estimulação com ACTH, avalia-se a resposta da glândula adrenal diante de um estímulo gerado por ACTH exógeno. É necessário colher o sangue previamente à administração do hormônio ACTH sintético. Para sua execução, utiliza-se o Acthel (corticotropina), na dose de 1 UI/kg. Uma hora após a aplicação, deve ser realizada uma nova coleta para mensuração do cortisol sérico. Valores de cortisol 1 hora após a aplicação do ACTH superiores ou iguais a 21 mcg/dL são compatíveis com hipercortisolismo (Marco, 2023). O ACTHST parece ser menos impactado pelo estresse do que o LDDST e doenças não-adrenais, particularmente diabetes. O ACTHST deve, também, ser considerado se o LDDST não apoiar um diagnóstico de hipercortisolismo, mas a suspeita clínica permanecer alta (Bugbee *et al.*, 2023). Trata-se do único teste que pode ser utilizado para diagnóstico de SC iatrogênica (Marco, 2023).

De acordo com as diretrizes estabelecidas pela *American Animal Hospital Association* (AAHA), em 2023, o teste de supressão por dexametasona em baixa dose (LDDST) é considerado o teste diagnóstico mais recomendado, podendo distinguir entre hipercortisolismo hipófise-dependente e adrenal-dependente (Bugbee *et al.*, 2023). Se trata do teste escolhido pela maioria na triagem para HC, menos nos casos onde o paciente sugira SC iatrogênica (Bruyette, 2020). Para a realização do LDDST, deve ser administrada 0,01 mg/kg de dexametasona intravenosa (IV), coletando amostras de soro para dosagem de cortisol antes da administração, 4 e 8 horas após (Marco, 2023). O diagnóstico de HC é baseado na ausência de supressão da concentração de cortisol oito horas após a administração de dexametasona (Bruyette, 2020). Após 8 horas, valores de 1,4 mcg/dL é consistente com um diagnóstico de SC. Caso a concentração de cortisol de 8 horas se encontre entre 1,0 e 1,39 mcg/dL, porém a suspeita clínica de SC for alta, considera-se realizar um teste de ACTHST ou repetir o LDDST, em cerca de 2–3 meses (Bugbee *et al.*, 2023).

Os testes endócrinos designados para a diferenciação entre HHD e HAD incluem: LDDST, sendo que a supressão de <50% do cortisol em um cão com a suspeita confirma HHD, a partir da verificação do cortisol basal 4 horas pós-dexametasona; teste de supressão com dexametasona em altas doses (HDDST), podendo ser utilizado caso a ultrassonografia abdominal não seja possível; e dosagem plasmática de ACTH (Behrend, 2015; Nelson e Couto, 2015; Bruyette, 2020). A medição de ACTH se trata do padrão mais preciso para diferenciar HHD de tumor adrenocortical (AT), onde concentrações normais ou elevadas de ACTH são consistentes com HHD e, por outro lado, valores reduzidos são propícios ao AT. O ideal é coletar o sangue em tubo com anticoagulante, centrifugar em até 15 minutos e congelar as amostras, até análise (Bruyette, 2020). A preconização desse exame ocorre

quando a ultrassonografia abdominal sugere uma massa adrenal, entretanto, os resultados LDDS são inconclusivos ou sugerem hipercortisolismo hipófise-dependente (Nelson e Couto, 2015). Diferentes grupos de pacientes, em situações e abordagens distintas, são apresentados no quadro 2.

Quadro 2 - Passo a passo para o diagnóstico de hipercortisolismo canino, de acordo com situações clínicas distintas.

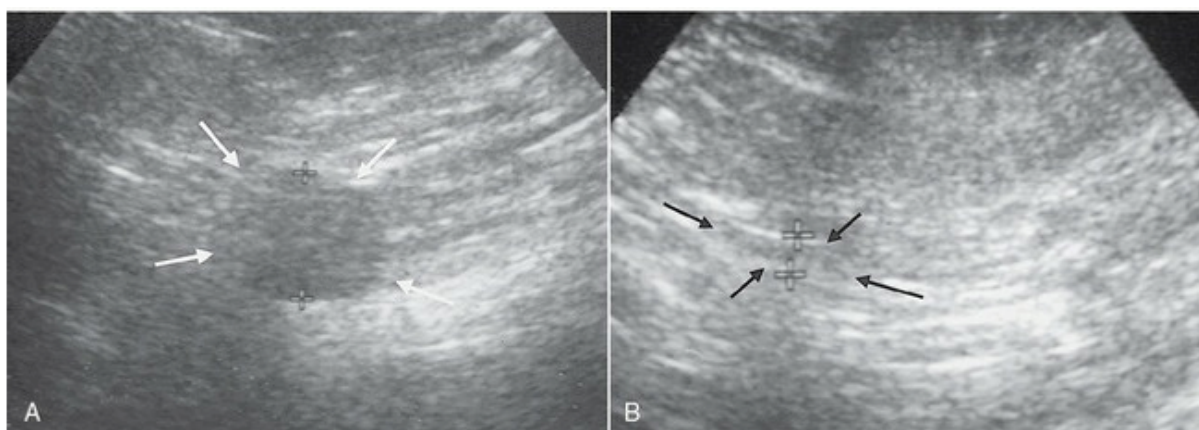
GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
Sinais clínicos clássicos da SC	Anormalidades clinicopatológicas sem sinais clínicos	Sinais clínicos sem anormalidades clinicopatológicas	Pacientes doentes que podem ter SC
Apresentação Clínica:			
Sinais clínicos e achados clinicopatológicos consistentes com SC	- Obter através do histórico com perguntas específicas sobre potencial sinais clínicos e exposição a esteroides - Se sinais clínicos forem identificados, vá para o grupo 1 e siga os próximos passos. - Se sinais clínicos não forem identificados, siga os próximos passos para o grupo 2	Obter através do histórico com perguntas específicas sobre o potencial de exposição a esteroides	Abordar os sinais clínicos apresentados a causa subjacente da doença aguda
Próximos passos:			
Realizar LDDST. Se confirmado, considerar testes para diferenciar HHD e ADH. Se não for confirmatório, realizar ACTHST	- Repita testes para confirmar anormalidades clinicopatológicas. - Considere diagnósticos diferenciais se anormalidades existirem, testagem endócrina não é necessária - A UCCR pode ser realizada para excluir SC se desejado pelo cliente ou veterinário	- Se SC é fortemente suspeitada, testes endócrinos específicos são recomendados - Se SC não é uma suspeita forte, considere diagnóstico diferencial para os sinais clínicos	Não realizar testes endócrinos até 3-4 semanas após a resolução da doença aguda

Fonte: adaptada de Bugbee *et al.*, 2023.

A ultrassonografia (US) abdominal e diagnóstico por imagem avançado, sendo eles a tomografia computadorizada e ressonância magnética, também se constituem como ferramentas de diagnóstico diferencial entre HHD e HAD (Behrend, 2015). Na ultrassonografia abdominal, é possível avaliar o tamanho e o formato das adrenais, além de mostrar outras anormalidades no abdome. Adrenais bilateralmente simétricas, de tamanho

normal ou grande, se trata de uma evidência de hiperplasia adrenal em consequência de HHD, pois no casos de AT, a assimetria dos tamanhos das adrenais é evidente, além de ser possível visualizar a presença de massas adrenais na glândula acometida (Nelson e Couto, 2015), (figura 16). Adrenomegalia bilateral, com leve assimetria entre as adrenais, também podem ocorrer em casos de HHD (Behrend, 2015). Quanto à tomografia computadorizada e ressonância magnética, é possível a avaliação da hipófise em relação à constatação de um macroadenoma, além de determinar o tamanho e simetria das adrenais (Nelson e Couto, 2015).

Figura 16 - Imagens ultrassonográficas das adrenais de um Golden Retriever de 11 anos, com hiperadrenocorticismismo dependente de adrenal. (A), tumor na adrenal direita (setas), diâmetro máximo de 1,6 cm. (B), adrenal esquerda com extensa atrofia (setas e cruzes), em decorrência da supressão hipofisária da liberação de ACTH, após a inibição por feedback negativo, resultante do tumor adrenocortical secretor de cortisol. Diâmetro máximo de 0,2 cm.



Fonte: Nelson e Couto, 2015.

4.2.3.3 Diagnóstico diferencial

Entre os possíveis diagnósticos diferenciais para o hipercortisolismo canino, incluem-se: insuficiência renal crônica, diabetes mellitus, neoplasias, hipotireoidismo, dermatoses de hormônios sexuais, acromegalia, atopia, entre outros, de acordo com o sistema orgânico acometido (Behrend e Melian, 2013).

4.2.3.4 Tratamento

Na instauração da terapia do HC, objetiva-se diminuir ou eliminar os sinais clínicos ligados ao hipercortisolismo, reduzir as possíveis complicações clínicas ao longo do tempo,

estabelecer uma melhor qualidade de vida e, também, sempre que estiver ao alcance, eliminar a fonte responsável pela secreção excessiva de cortisol e/ou ACTH (Marco, 2023).

A estratégia mais eficaz para o tratamento da HHD concentra-se, idealmente, no tratamento direto do tumor hipofisário. Porém, diante dos riscos inerentes e limitações quanto a acessibilidade, resulta em um método inadequado para alguns pacientes, logo, a farmacoterapia tornou-se a estratégia mais recorrente para tratamento dos sintomas (Teshima *et al.*, 2009), porém, por não se tratar de uma correção de causa base, a massa tumoral pode continuar se desenvolvendo, afetando o cérebro, podendo causar danos neurológicos (Hanson *et al.*, 2005).

Para o tratamento do hipercortisolismo canino, o trilostano se trata de um medicamento eficaz, especialmente no hipercortisolismo hipófise-dependente (Ramsey, 2010; Bennaim *et al.*, 2019), substituindo o mitotano como primeira linha de tratamento (Reine, 2012). Ele bloqueia a síntese de hormônios esteróides adrenais, como o cortisol e a aldosterona. Deve ser administrado via oral (VO) juntamente com o alimento (Bruyette, 2020). O tratamento, porém, pode culminar em um quadro indesejado e grave de hipocortisolismo (Ramsey, 2010), sendo aconselhado iniciar a terapia com doses baixas e fracionadas (Vaughan *et al.*, 2008; Bruyette, 2020). Entretanto, a maioria dos pacientes, ocasionalmente, necessitam do aumento da dose para controlar a doença (Feldman, 2011).

O trilostano se trata de um inibidor competitivo do sistema enzimático 3-beta sistema desidrogenase hidroxisteroide, sendo o fármaco mais utilizado para tratar SC (Potts *et al.*, 1978; Sanders *et al.*, 2018). Atualmente, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 1–2 mg/kg a cada 12 (BID) ou 24 horas (SID) e, dependendo da resposta do animal, aumentar ou diminuir a dose (Bruyette, 2020). Geralmente, o pico de concentração sérica desse fármaco acontece nas primeiras duas horas depois da sua administração, sendo inteiramente metabolizado de 10 a 18 horas (Pérez-Alenza e Melián, 2017). Por essa razão, administrações SID podem não exercer bons resultados em alguns cães, sendo preconizada a administração BID (Bell *et al.*, 2006; Vaughan *et al.*, 2008). Bons resultados já foram relatados com o uso de doses iniciais baixas de 0,2-1,1 mg/kg, a cada 12 horas, apresentando eficácia no tratamento de HC, com menos efeitos adversos em comparação a doses mais altas (Feldman, 2011; Cho *et al.*, 2013).

Quanto ao monitoramento, ele deve ser regular. O passo inicial é a avaliação dos sintomas, independentemente do método de monitoramento selecionado (Behrend *et al.*, 2013; Macfarlane *et al.*, 2016). O teste com ACTHST é historicamente utilizado no monitoramento de animais tratados com trilostano e mitotano. O objetivo principal para o seu

uso é descartar a supressão excessiva da produção de cortisol, o que poderia levar ao hipoadrenocorticismo (Bugbee *et al.*, 2023).

Outro método recentemente utilizado baseia-se na mensuração do cortisol basal pré-trilostano e pós-trilostano, correlacionando-o com o estado clínico do animal através do depoimento dos tutores (Macfarlane *et al.*, 2016). Assim, a concentração mensurada após a redução dos efeitos do trilostano fornece dados quanto à dosagem e frequências ideais para o tratamento (Behrend, 2015). Quando o tratamento atinge o controle da doença, a monitorização passa a ser feita a cada três ou quatro meses (Feldman, 2011; Ettinger *et al.*, 2016; White, 2019; Bugbee *et al.*, 2023).

Os efeitos colaterais do trilostano são comumente leves e possuem baixa incidência (13% a 19%) (Lemetayer e Blois, 2018). Letargia e redução do apetite podem surgir nos primeiros dias após o início da administração (Pérez-Alenza e Melián 2017). Efeitos colaterais mais preocupantes poderão se desenvolver, e incluem: anorexia, vômitos, depressão, diarreia, tremores, perda de peso (Feldman, 2011; Cho *et al.*, 2013; White, 2019).

O mitotano se trata de um fármaco derivado do inseticida dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), sendo um potente agente adrenocorticolítico, provocando necrose progressiva da zona fasciculada e reticular glandular (Nelson e Couto, 2015). O seu tratamento é dividido em duas fases: de indução, na dose 25mg/kg/BID, de 7 a 10 dias; e de manutenção, com administração semanal, na dose de 50mg/kg, com 2 ou 3 doses ao longo da semana. Ajustes da dose podem ocorrer, de acordo com os sinais clínicos apresentados pelo animal (Marco, 2023). O fármaco deve ser triturado e misturado a pequenas quantidades de óleo vegetal, fornecido junto com o alimento (Nelson e Couto, 2015). Além disso, deve-se prescrever e orientar o tutor quanto à necessidade de dar glicocorticóide, como a prednisolona, em caso de reação ao medicamento, caracterizada por redução do apetite, depressão, diarreia ou vômito (Bruyette, 2020). Animais tratados com o mitotano comumente apresentam efeitos colaterais, estando presente em cerca de 25% e 33% dos cães com HHD (Behrend e Melian, 2013).

O cetoconazol se trata de um antifúngico imidazol, possuindo ação semelhante ao trilostano, sendo usado para o tratamento de SC, porém, apresentando mais efeitos colaterais (Feldman *et al.*, 1992; Lien e Huang 2008), não devendo ser escolhido a menos que o trilostano ou o mitotano não tenham funcionado, ou que não seja possível a aquisição desses fármacos (Behrend, 2015). A dose inicial é de 5mg/kg, VO, BID, por 7 dias. Na ausência de efeitos colaterais, deve ser aumentada para 10mg/kg, BID, por 14 dias, realizando teste de resposta ao ACTH para determinar os próximos passos do tratamento. Cerca de 25% dos animais não respondem adequadamente (Behrend, 2015).

Quanto ao tratamento cirúrgico, tem-se que a ressecção do adenoma é o tratamento escolhido para hipercortisolismo ACTH-dependente em humanos, e a hipofisectomia foi relatada como bem-sucedida em cães. Porém, a extensão da glândula pituitária, acima da sela túrcica, e o aumento do tamanho da hipófise resultam em uma cirurgia desafiadora, promovendo chances altas de complicações. Por essa razão, a hipofisectomia não é comumente executada em cães (Meij *et al.*, 1998; Hanson *et al.*, 2005, 2007).

4.2.3.5 Prognóstico

O prognóstico de cães com SC depende do estado geral do animal e as possíveis complicações associadas à síndrome, assim como do comprometimento do tutor quanto a perpetuação do tratamento e devida monitorização periódica do paciente (Marco, 2023). Quando não tratado, se trata de uma doença progressiva, cujo prognóstico é ruim. Animais com HHD, quando tratados, geralmente possuem um prognóstico bom (Behrend e Melian, 2013).

5 HIPERCORTISOLISMO (SÍNDROME DE CUSHING) EM CÃO: RELATO DE CASO

Foi atendida no Hospital Veterinário Popular de Mossoró, uma cadela castrada, sem raça definida (SRD), pelagem branca e preta, com 14 anos de idade e pesando 16,6 Kg, com queixa principal de poliúria e polidipsia há alguns meses. Com relação a doenças anteriores, a paciente já havia removido uma cadeia mamária decorrente de neoplasia. Alimentava-se de ração premium, acrescida de arroz e frango. Apresentava somente a vacinação anti-rábica no período correto. Demais esquemas de vacinação estavam atrasados.

No exame físico, foram constatados linfonodos poplíteos levemente reativos, mucosas rosadas, frequência cardíaca e respiratória com valores dentro da normalidade, normohidratada, acúmulo de cálculo dentário, temperatura corporal de 38.9°C e nódulos em mamas inguinais esquerdas. Foram solicitados exames complementares: hemograma, bioquímicos, glicemia em jejum, ultrassonografia abdominal e cistocentese guiada, para a realização da urinálise e sedimentoscopia.

Os achados da anamnese levaram à suspeita diagnóstica para diabetes mellitus, hipercortisolismo ou doença renal crônica. A tutora recebeu instrução de encaminhamento, juntamente com os resultados dos exames, para a endocrinologista.

Os achados mais importantes dos exames solicitados foram: eritrocitose leve (quadro 3), e alterações das enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT). Constatou-se, também, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia. Nas observações, constatou-se soro lipêmico (quadro 4). Quanto à urinálise, observou-se raras bactérias e leucócitos por campo, e uma pequena redução da densidade urinária (quadro 5). Os resultados da mensuração da glicemia em jejum estavam dentro da normalidade (figura 17).

Na ultrassonografia abdominal e pélvica, pode-se observar: paredes espessadas do estômago, sugerindo gastropatia inflamatória, fígado com múltiplas estruturas de aspecto nodular e dimensões aumentadas em relação ao gradil costal, sendo sugestivo de hiperplasia nodular, não descartando cronicidade/neoplasia infiltrativa/processo metastático. As adrenais apresentavam dimensões aumentadas, com a adrenal esquerda medindo 3,65 x 1,22 x 1,57cm (figura 18); e a direita com 1,83 x 0,72 x 0,54 cm (figura 19); sendo imagens compatíveis com adrenopatia bilateral. Mineralização renal discreta e presença de sedimento em bexiga urinária foi constatada.

Quadro 3 - Resultados do hemograma.

Hemograma		
Eritrograma	Resultado	Valor de Referência
Hemácias	8,98	5,5 – 8,5/milhões/mm ³
Hematócrito (HCT)	60	37 – 55 / %
Hemoglobina (HB)	19,3	12 – 18 / g/dL
VCM	67	60 – 77 // fL
CHCM	32	31 – 34 / g/dL
Observações:	Sem alterações morfológicas. Não foram visualizados hemoparasitas.	
Leucograma	Resultado	Valor de referência
Leucócitos	13,5	6 – 18 /mil/mm ³
% Neutrófilos	79	35 – 75 %
% Bastonetes	1	0 - 3
% Linfócitos	9	20 – 55 / %
% Monócitos	9	3 – 10 / %
% Eosinófilos	2	2 – 10 / %
Neutrófilos	10665	3600 – 13800/mil/mm ³
Bastonetes	135	0 – 500/mil/mm
Linfócitos	1215	720 – 5400/mil/mm ³
Monócitos	1215	180 – 1800/mil/mm ³
Eosinófilos	270	120 – 1800/mil/mm ³
Plaquetograma	Resultado	Valor de Referência
Plaquetas	382	180 – 500 / mil/mm ₃
VPM	7,4	8,7 – 13,2 / fL
PCT %	0,28	0,14 – 0,46 / %
Observações	Macroplaquetas(+1)	

Fonte: arquivo pessoal.

Quadro 4 - Resultados bioquímicos.

Bioquímicos	Resultado	Valor de referência
ALT	243 UI/L	21,0 – 45,0 UI/L
AST	55 UI/L	21,0 – 73,0 UI/L
Creatinina	0,98 mg/dL	0,5 – 1,5 mg/dL
Ureia	32 mg/dL	15,0 – 65,0 mg/dL
Fosfatase Alcalina	1134 U/I	9,4 – 249,0 U/I
GGT	19,7 U/I	0,0 – 10,0 U/I
Proteínas Totais	6,79 g/Dl	5,8 – 7,9 g/dL
Albumina	3,49 g/dL	2,4 – 4,3 g/dL
Globulinas	3,3 g/dL	2,7 – 4,4 g/dL
Relação A/G	1,0	0,59 – 1,1
Glicose	64 mg/dL	70 – 110 mg/dL
Triglicerídeos	577 mg/dL	27 – 115 mg/dL
Colesterol	275 mg/dL	125 – 300 mg/dL
Observações:	Soro lipêmico (+++)	

Fonte: arquivo pessoal.

Quadro 5 - Resultados da urinálise.

Urinálise		
Físico	Resultado	Valor de Referência
Volume	10 ml	ml / 10
Colheita	Cistocentese	
Aspecto	Límpido	/ límpido
Cor	Amarelo citrino	/ Amarelo citrino
Odor	Sui generis	/ Sui generis
Densidade	1012	1015 - 1045
Químico	Resultado	Valor de referência
PH	6,5	5,5 – 7,0
Proteínas	30 mg/dL	mg/dL / Ausente
Glicose	Negativo mg%	mg% / Ausente
Corpos cetônicos	Negativo	/ negativo
Leucócitos	Negativo	
Bilirrubina	Negativo	/ negativo
Urobilinogênio	Negativo	/ negativo
Sangue oculto	Negativo	/ negativo
Nitritos	Negativo	/ negativo
Sedimentoscopia	Resultado	Valor de Referência
Hemácias	01 por campo	/ Ausente
Leucócitos	Raros por campo	/ Ausente
Cilindros	Ausentes	
Células descamativas	01 por campo	
Cristais	Ausentes	
Células transitórias	Ausentes	
Bactérias	Raras por campo	/ Ausente
Células renais	Ausentes	

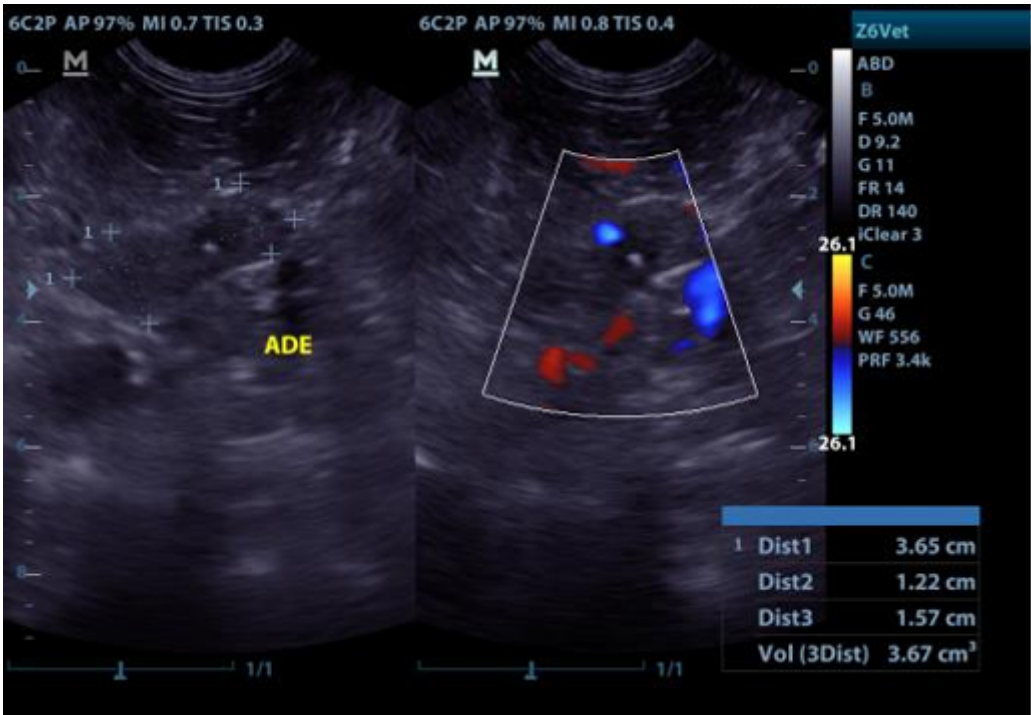
Fonte: arquivo pessoal.

Figura 17 - Resultados glicemia em jejum.

	Resultado	Referência
Glicose	89 mg/dL	70 - 110 mg/dL
Observações:	Soro lipêmico (++)	

Fonte: arquivo pessoal.

Figura 18 - Ultrassonografia abdominal de cadela com suspeita de endocrinopatia, evidenciando a adrenal esquerda, medindo 3,65 x 1,22 x 1,57cm



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 19 - Ultrassonografia abdominal de cadela com suspeita de endocrinopatia, adrenal direita, medindo 1,83 x 0,72 x 0,54 cm.

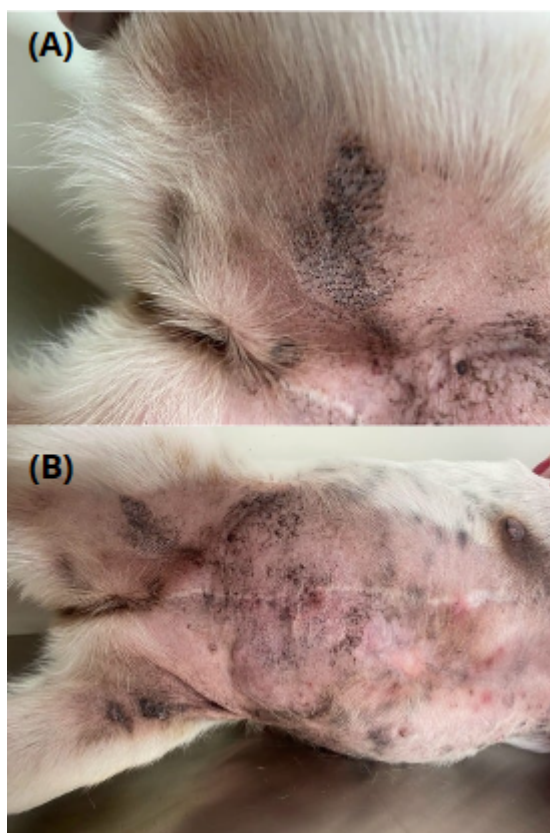


Fonte: arquivo pessoal.

Na consulta endocrinológica, cerca de um mês após atendimento inicial, foram relatados os sintomas supracitados e, também, polifagia. A tutora também mencionou que os sinais clínicos tiveram início em novembro de 2023. Quanto à prática de exercícios físicos, foi mencionado pela tutora que a cadela só saía para defecar e urinar. O uso exacerbado de corticóides exógenos foi descartado. O animal apresentava escore corporal 5/9.

No exame físico, foram observadas mucosas rosadas, temperatura 38,5 °C, olhos levemente opacos, cavidade oral com presença de tártaro, taquipneia, abdome rígido e abaulado. Apresentou, também, pele delgada na região abdominal, com presença de comedões (figura 20). Foi constatada pequena mudança no peso, com 16,5kg. Considerando o histórico oncológico e a presença de tumores nas mamas, foi solicitado radiografia de tórax e consulta com o oncologista para avaliação detalhada.

Figura 20 - (A), pele com presença de comedões e hiperpigmentação; (B), distensão abdominal, pele avermelhada e fina, com presença de comedões e hiperpigmentação.



Fonte: arquivo pessoal.

Com base no exame físico e exames complementares realizados anteriormente a consulta endocrinológica, a partir do aumento das enzimas ALT, FA, GGT, colesterol e triglicerídeos, foi prescrita s-adenosil-metionina (SAME) 20 mg/kg/SID, por 45 dias; silimarina 30 mg/kg/SID, por 45 dias; e bezafibrato 2,5 mg/kg/BID, durante 30 dias.

O quadro clínico levou a suspeita de hipercortisolismo, sendo, então, solicitado o teste de supressão com a dexametasona em dose baixa. Para tanto, foram colhidas as amostras de 2 ml de sangue total, em tubo sem anticoagulante, antes da aplicação de dexametasona, na dose de 0,015 mg/kg, intravenosa; e 8 horas após a sua aplicação. O resultado do teste constatou o cortisol pós-supressão acima do valor de referência, confirmando a suspeita clínica (quadros 6 e 7), sendo o diagnóstico de hipercortisolismo estabelecido. Assim, foi prescrito o trilostano 0,5 mg/kg/BID, uso contínuo, com recomendação de retorno com 60 dias, para a verificação da necessidade de ajuste da dose, com o intuito de estabelecer, após isso, o acompanhamento da paciente a cada 6 meses. Entretanto, a tutora retornou apenas 3 meses após o início do tratamento, para realização da mensuração do cortisol basal.

Quadro 6 - 1º dosagem, teste de supressão com dexametasona em dose baixa (LDDST).

Cortisol – Supressão com Dexametasona	
2 dosagens - Radioimunoensaio	
	Valor de referência
Resultado ... Cortisol basal: 3,23 mcg/dL	Canino - basal: 1,0 a 4,6 mcg/dL
Horário da 2º coleta: 08:40	Felino - basal: 0,8 a 5,0 mcg/dL
Material utilizado: soro	
Método: radioimunoensaio	

Fonte: arquivo pessoal.

Quadro 7 - 2º dosagem, teste de supressão com dexametasona em dose baixa (LDDST).

Cortisol Pós – Supressão com Dexametasona – 2º dosagem	
Resultado ... Cortisol (Pós-Dexa – 2º dosagem): 2,25 mcg/dL	
Horário da 2º coleta: 16:50	
Material utilizado: soro	
Método: radioimunoensaio	
Interpretação de resultados:	
Cães: < 0,9 mcg/dL	4h/8h pós-dexametasona - Normal
0,9 a 1,4 mcg/dL	4h/8h pós-dexametasona - Suspeito para Hiperadrenocorticismo
> 1,4 mcg/dL	4h/8h pós-dexametasona - Sugestivo para Hiperadrenocorticismo

Fonte: arquivo pessoal.

Após três meses, na consulta endocrinológica de acompanhamento, foi relatado pela tutora que, com 15 dias após o início da terapia com o trilostano, a paciente reduziu a poliúria, polidipsia e a polifagia, voltando a apresentar seu apetite normal. Apresentava comportamento ativo, permanecendo com o peso anterior, entretanto, apresentava hematuria. No exame físico, pode-se observar o abdome menos abaulado, mucosas normocoradas, temperatura de 38,5 °C, olhos opacos, pele um pouco vermelha, presença de hiperpigmentação em região abdominal, pele ressecada e ainda delgada. Tempo de preenchimento capilar de 2 segundos.

No mesmo dia da consulta, as coletas de sangue para mensuração do cortisol basal pré e pós-trilostano foram efetuadas (quadros 8 e 9). A primeira coleta foi realizada às 6:50 horas, e a segunda coleta 4 horas após, às 10:00 horas.

Com relação a hematúria, foi prescrito meloxicam 0,1 mg/kg, SID, por 5 dias. Foram solicitados novamente os exames hematológicos e bioquímicos. Em decorrência da presença de tal sintoma, foi solicitado, também, a realização da ultrassonografia abdominal, urinálise e urocultura com antibiograma. Tais exames não foram realizados, entretanto, na consulta subsequente, cerca de um mês depois, com um clínico geral, ocasionada em decorrência da presença de carrapatos no animal, sem haver queixa com relação a endocrinopatia, a paciente já não apresentava tal sintoma.

Os resultados da mensuração do cortisol basal pré e pós-trilostano constatarem a manutenção do cortisol dentro dos parâmetros adequados, fomentando a manutenção da dose aplicada do trilostano, sem a necessidade de alteração. Assim, a paciente continuou com o tratamento, com a indicação de retorno endocrinológico a cada 6 meses.

Quadro 8 - Cortisol basal pré-trilostano.

Cortisol – Radioimunoensaio

Material utilizado: soro

Método: radioimunoensaio

Resultado: 1,75 mcg/dL

Horário da coleta: 6:50

Interpretação de resultados:

Cães: 1,0 a 4,6 mcg/dL Cortisol basal

Fonte: arquivo pessoal.

Quadro 9 - Cortisol basal pós-trilostano.

Cortisol – Radioimunoensaio

Material utilizado: soro

Método: radioimunoensaio

Resultado: 1,44 mcg/dL

Horário da coleta: 10:00

Interpretação de resultados:

Cães: 1,0 a 4,6 mcg/dL Cortisol basal

Fonte: arquivo pessoal.

6 DISCUSSÃO

Este relato descreve um caso de hipercortisolismo em uma cadela, castrada, com idade de 14 anos. Tais características apoiam a hipótese epidemiológica proposta por Kooistra e Galac (2012), a qual afirma que o hipercortisolismo endógeno acomete principalmente cães de meia-idade a mais velhos; assim como a constatação proposta por Carotenuto e colaboradores (2019), acerca da existência de uma maior predisposição para fêmeas castradas e, também, no desenvolvimento de HHD em animais com menos de 20kg (Marco, 2023).

O animal apresentava queixa inicial de poliúria e polidipsia que, inclusive, levaram à suspeita de outras endocrinopatias. A PU/PD, quando se trata dos casos de HC, decorre do aumento da taxa de filtração glomerular, da inibição da secreção do hormônio antidiurético (ADH), assim como uma resposta insuficiente ao ADH, a nível de ductos coletores renais (Marco, 2023). A polifagia também foi relatada, por ação dos glicocorticóides, cujo efeito é único em cães (Behrend, 2015).

A elevada lipólise do tecido adiposo, pela ação dos glicocorticóides (Petroff e Greco, 2021) resultam na redistribuição de gordura no mesentério e no fígado (Gilor e Graves, 2011; Bennaim *et al.*, 2019) juntamente com a fraqueza dos músculos abdominais, culminam na distensão abdominal e abdome pendular, característicos nos animais com HC (Herrtage e Ramsey, 2012), sendo constatado na paciente.

A taquipneia apresentada pela cadela, relatada na consulta endocrinológica, pode estar presente em consequência do efeito direto do cortisol no centro respiratório, localizado no tronco cerebral, com agravamento em momentos de excitação ou exercício (Ramsey e Ristic, 2007). O aumento abdominal também pode influenciar com relação a respiração ofegante (Behrend e Melian, 2013).

Pele fina e ressecada se desenvolve por conta da atrofia dos tecidos conjuntivos dérmicos. Ocorre descamação superficial excessiva da pele, o que resulta em obstrução folicular e formação dos comedões, principalmente ao redor do mamilo (Herrtage e Ramsey, 2012), modificações essas que foram visualizadas no animal em questão. Alterações cutâneas são observadas em 60 a 90% dos casos, as quais podem, também, ser os primeiros sintomas em animais com SC (Marco, 2023). A inibição glicocorticoide da síntese de colágeno dificulta processos de cicatrização e, também, deixa a pele suscetível à formação de hematomas sob pequenos estímulos (Herrtage e Ramsey, 2012), o que pode explicar a presença de diversos

pontos de vermelhidão pela pele, no caso supracitado, em conjunto com uma maior fragilidade cutânea, resultantes da SC.

O aumento de FA no hipercortisolismo ocorre, principalmente, devido a existência de uma isoforma específica da FA, induzida pelo cortisol endógeno ou exógeno, exclusivamente na espécie canina (Marco, 2023), podendo ser o teste de triagem bioquímica mais sensível para SC, entretanto, menos específico (Herrtage e Ramsey, 2012). O dano exercido pelo acúmulo de glicogênio nos hepatócitos e pela esteatose hepática resulta em leve aumento da ALT (Marco, 2023). A hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se desenvolvem em decorrência da lipólise (Behrend, 2015).

Cerca de metade dos cães com HC apresentam infecção do trato urinário na primeira consulta. Cães com HC podem ter infecção do trato urinário (ITU) persistente ou reinfeção, propiciada pela urina mais diluída (Behrend, 2015) e, também, devido aos efeitos imunossupressores do cortisol (Nelson e Couto, 2015). No resultado da urinálise, obtido a partir da solicitação na primeira consulta, apresentou-se a possibilidade de uma infecção inicial, sendo encontradas raras bactérias e leucócitos por campo. Após 3 meses, na consulta endocrinológica de acompanhamento, diante da hematúria apresentada, a suspeita para evolução de uma ITU se mostrou mais consistente, não sendo, porém, confirmada, em decorrência da não realização da urinálise, com urocultura e antibiograma, a partir das condições da tutora. Quanto à densidade urinária, $<1,015$ é apresentada em 90% dos pacientes, resultante do processo de poliúria e polidipsia (Behrend, 2015), sendo identificada uma densidade de $<1,012$ na paciente em questão.

Condições de supressão do sistema imune, sejam elas esporádicas ou passageiras, cursam com o desenvolvimento de cistite bacteriana esporádica (Ruberti e Kogika, 2023). Considerando que os sintomas desenvolvidos, no caso desse tipo de ITU, resultam de um processo inflamatório, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), podem ser utilizados no tratamento, sem necessitar do uso conjunto de antimicrobiano, enquanto aguarda-se os resultados da urocultura (quando é realizada). Caso os sinais clínicos se mantenham, a associação com antimicrobianos é executada (Ruberti e Kogika, 2023). Como a paciente em questão não apresentou persistência da hematúria, supõe-se que a resposta ao uso apenas do meloxicam foi satisfatória, não havendo a necessidade de prescrição adjunta do antimicrobiano.

A paciente constatou hepatomegalia, condição frequente em 80-90% dos cães com hipercortisolismo (Behrend e Melian, 2013), a qual pode ocorrer em decorrência da esteatose hepática, edema e vacuolização hepatocelular, resultantes do acúmulo de glicogênio no

interior dos hepatócitos, característicos da hepatopatia esteróide (Marco, 2023). Entretanto, as alterações hepáticas relatadas no caso podem não ter causa unicamente endócrina, levando em consideração que se tratava de uma paciente geriátrica, com múltiplas estruturas de processos nodulares, visualizadas na US.

Na consulta inicial, a partir do exame clínico do animal, chegou-se aos seguintes diagnósticos diferenciais: diabetes mellitus, doença renal crônica e hipercortisolismo. Levando tais possibilidades em consideração, a ultrassonografia foi um dos exames solicitados, a qual exerceu um importante papel para elucidação do caso, visto que a US fornece informações para diferenciação entre HHD e HAD, havendo recomendação para que seja um dos exames complementares realizados quando há suspeita para HC e, partir dos achados, reforçando ou não a necessidade da realização do exame endócrino de triagem (Nelson e Couto, 2015).

Após estabelecida a suspeita do hipercortisolismo canino, o teste endócrino de triagem escolhido para confirmar o diagnóstico foi o teste de supressão por dexametasona em dose baixa, visto que ele apresenta sensibilidade entre 85% e 100%, ao qual se trata do teste de triagem de eleição para HC (Bruyette, 2020). O teste foi escolhido levando em consideração o histórico da paciente, a qual não fazia uso exacerbado de corticóides exógenos, pois o teste em questão não deve ser utilizado em casos onde suspeita-se de hipercortisolismo iatrogênico (Bugbee *et al.*, 2023).

Quanto à especificidade, o teste LDDST varia entre 44% a 73% (Bruyette, 2020), podendo resultar em falso-positivo no caso de enfermidade não adrenal ou estresse. Assim, a literatura estabelece que, independentemente do teste de triagem escolhido, deve-se levar em consideração os sinais clínicos apresentados pelo animal, com a presença de duas ou mais anormalidades clínicas ou bioquímicas (Bugbee *et al.*, 2023). No caso da paciente, esta surgiu com fortes indícios para SC, com acometimento de mais de um sistema orgânico, como PU/PD e alterações cutâneas, acompanhadas de marcantes alterações laboratoriais, características da doença, sendo a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de FA e ALT.

Para descartar a suspeita concomitante de diabetes mellitus, assim como para avaliar os possíveis efeitos inibitórios do cortisol sobre a insulina e metabolismo da glicose pelas células (Herrtage e Ramsey, 2015; Petroff e Greco, 2021), foi requisitada, durante a primeira consulta, a realização da glicemia em jejum. Os cães com HC, em pelo menos 10% dos casos, desenvolvem diabetes mellitus marcante, com a glicose comumente na extremidade alta do intervalo de referência (Herrtage e Ramsey, 2012). Os resultados do exame, no caso descrito

(89 mg/dL), encontravam-se dentro dos parâmetros aceitáveis, sendo o intervalo glicêmico ideal de referência, para a espécie canina, entre 60 e 120 mg/dL (Kaneko, Harvey e Bruss, 2008), descartando DM, visto que o animal também não constatou glicosúria, presente em 10% dos casos de diabetes mellitus evidente (Herrtage e Ramsey, 2012).

Com o resultado pós-supressão com dexametasona em dose baixa, aliado a sintomatologia existente, pode-se confirmar o hipercortisolismo pois, de acordo com a bibliografia, valores de cortisol basal a partir de 1,4 mcg/dL, após 8 horas, consiste com o diagnóstico de SC (Bugbee *et al.*, 2023). Quanto à diferenciação entre HHD e HAD, o resultado do teste LDDST não pode comprovar o hipercortisolismo hipófise-dependente, visto que não foi realizada a mensuração do cortisol basal com 4 horas pós-dexametasona (Marco, 2023). Entretanto, pode-se confirmar HHD a partir das imagens ultrassonográficas das adrenais, as quais, nesse caso, apresentam-se bilateralmente aumentadas (Nelson e Couto, 2015), em decorrência do excesso de ACTH.

Na consulta de acompanhamento, 3 meses após o trilostano, foi realizada a coleta de sangue para avaliação de possíveis ajustes na dose utilizada, a partir da mensuração do cortisol basal. Cook e Bond (2010) e Woolcock *et al.* (2016) afirmam que o valor de referência do cortisol basal $>1,3$ mcg/dL, medido 4 - 6 horas pós-trilostano, descarta a supersupressão e, conseqüentemente, o hipoadrenocorticism. Cook e Bond (2010) relatam, também, que o valor de corte para supressão inadequada é $> 2,9$ mcg/dL. De acordo com tais informações, a concentração de cortisol basal de 1,44 mcg/dL pós trilostano, juntamente com a melhora dos principais sinais clínicos, fomentou a manutenção da dose do fármaco em 0,5 mg/kg/BID.

Para o tratamento voltado ao fígado, foi utilizado s-adenosilmetionina (SAME), por contribuir para a reposição da glutathione hepática, auxiliando na recuperação dos danos oxidativos, possuindo importante ação antioxidante, desempenhando papel hepatoprotetor (Center *et al.* 2005). Quanto à silimarina, ela também possui efeito antioxidante, inibindo a peroxidação lipídica e a oxidação da glutathione (Papich, 2012). Assim, ambas as medicações foram prescritas por sua ação hepatoprotetora. Diante do quadro de hipertrigliceridemia, receitou-se o bezafibrato, visto que esse fármaco tem ação de degradação de ácidos graxos livres, reduzindo a síntese de triglicérides, diminuindo os níveis de colesterol e triglicérides na corrente sanguínea (Jericó e Maschietto, 2003).

O fármaco de escolha para o tratamento do hipercortisolismo hipófise-dependente foi o trilostano, sendo o medicamento de primeira linha nos casos de SC (Reine, 2012), cuja ação é bloquear a síntese do cortisol (Bruyette, 2020). No caso em questão, foi preconizada a

administração BID, visto que, de acordo com a literatura, as administrações SID podem não apresentar bons resultados (Bell *et al.*, 2006; Vaughan *et al.*, 2008). A dose utilizada de 0,5 mg/kg foi escolhida, levando em consideração que bons resultados podem ser observados com o uso de doses iniciais baixas de 0,2-1,1 mg/kg, BID, sendo eficaz no tratamento de HC, apresentando menos efeitos adversos em comparação a doses mais altas (Feldman, 2011; Cho *et al.*, 2013). No caso supracitado, com apenas 15 dias de trilostano em dose baixa, já foi possível observar redução da PU/PD e polifagia. De acordo com a bibliografia, essas manifestações clínicas comuns tendem a melhorar gradualmente nos meses iniciais de tratamento com trilostano, enquanto a resolução de irregularidades dermatológicas pode exigir meses adicionais, situação presente ao retorno com 3 meses, na consulta endocrinológica (Behrend, 2015).

De acordo com a literatura, o prognóstico de cães com SC depende do comprometimento do tutor quanto à perpetuação do tratamento e quanto à devida monitorização periódica do paciente (Marco, 2023). Considerando a resposta adequada do animal ao tratamento, com a remissão dos principais sintomas clínicos apresentados, como a PU/PD e a polifagia, em apenas 15 dias; além dos valores do cortisol basal dentro dos limites esperados, foi estabelecido um prognóstico bom.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que o Estágio Supervisionado Obrigatório possui papel indispensável para a formação do médico veterinário, possibilitando a integração teórico-prática, crescimento pessoal e profissional, a partir da troca de conhecimentos com a equipe, culminando na evolução do raciocínio crítico e desenvolvimento de habilidades sociais dentro da veterinária, essencial no âmbito da clínica médica de pequenos animais, a qual têm-se o contato direto veterinário/tutor.

A complexidade das doenças endócrinas resultam em um processo diagnóstico laborioso, podendo ser necessário o uso de uma ampla gama de ferramentas diagnósticas para obter o diagnóstico definitivo, não substituindo, entretanto, uma boa anamnese e um exame físico detalhado.

O comprometimento do tutor com o tratamento, assim como a monitorização periódica, é fundamental para que um bom prognóstico seja estabelecido, influenciando diretamente na sobrevida do paciente.

O tratamento com o trilostano no hipercortisolismo hipófise-dependente é eficaz, proporcionando a resolução dos principais sintomas clínicos apresentados, em poucos dias de tratamento, havendo baixa incidência de efeitos colaterais, promovendo melhora no quadro clínico e na qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- BEHREND, E. N. Canine hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. (Eds.). *Canine and Feline Endocrinology*. 4. ed. St. Louis: W.B. Saunders, 2015. p. 377-451.
- BEHREND, E. N. et al. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, n. 6, p. 1292–1304, 2013.
- BEHREND, E. N.; KOOISTRA, H. S.; NELSON, R.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, n. 6, p. 1292-1304, 2013.
- BEHREND, E. N.; MELIAN, Carlos. Hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical endocrinology of companion animals*, p. 43-64, 2013.
- BENEDITO, Geovanna Santana; ROSSI, Eduardo Morro; CAMARGO, Mauro Henrique Bueno. Hiperadrenocorticismo em cães-revisão de literatura. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, v. 4, n. 1, p. 127-138, 2017.
- BELL, R. et al. Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotrophic hormone in hyperadrenocorticoid dogs. *The Veterinary Record*, v. 159, n. 9, p. 277–281, 2006.
- BENNAIM, M.; SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Veterinary Journal* (London, England: 1997), v. 252, n. 105342, p. 105342, 2019.
- BERTOY, E. H. et al. One-year follow-up evaluation of magnetic resonance imaging of the brain in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 208, n. 8, p. 1268–1273, 1996.
- BRUYETTE, D. S. Pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. In: BRUYETTE, D. S. (Ed.). *Clinical Small Animal Internal Medicine*. [s.l.] John Wiley & Sons, 2020. p. 49–63.
- BUGBEE, A. et al. 2023 AAHA selected endocrinopathies of dogs and cats guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 59, n. 3, p. 113–135, 2023.
- CAROTENUTO, G. et al. Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Veterinary Journal*, v. 9, n. 1, p. 27, 2019.
- CASTILLO, V. A. et al. Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumour: a case report. *Veterinarni Medicina*, v. 59, n. 7, p. 352–358, 2014.

CENTER, S. A. et al. Evaluation of the influence of S-adenosylmethionine on systemic and hepatic effects of prednisolone in dogs. *Am J Vet Res*, v. 66, n. 2, p. 330–341, 2005.

CHO, K.-D. Efficacy of low-and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, n. 1, p. 91–98, 2013.

COOK, A. K.; BOND, K. G. Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 237, n. 7, p. 801–805, 2010.

DYCE, K. M. Tratado de Anatomia Veterinária. 4. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2010.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. [s.l.] Elsevier - Health Sciences Division, 2016.

FELDMAN, E. C. et al. Comparison of mitotane treatment for adrenal tumor versus pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 200, n. 11, p. 1642–1647, 1992.

FELDMAN, E. C. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 238, n. 11, p. 1441–1451, 2011.

FELDMAN, Edward C. et al. *Canine and Feline Endocrinology-e-book*. Elsevier Health Sciences, 2014.

GALAC, S. et al. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 28, n. 3, p. 338–348, 2005.

GALAC, S. et al. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *Veterinary Journal* (London, England: 1997), v. 177, n. 1, p. 141–143, 2008.

GILOR, C.; GRAVES, T. K. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 26, n. 2, p. 98–108, 2011.

GOLINELLI, S.; DE MARCO, V.; LEAL, R. O.; et al. Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 35, n. 6, p. 2616–2627, 2021. doi:10.1111/jvim.16269.

HANSON, J. M. et al. Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 19, n. 5, p. 687–694, 2005.

HANSON, J. M. et al. Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Neurosurgery*, v. 107, n. 4, p. 830–840, 2007.

HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K. *Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos*. p. 254–289, 2015.

HERRTAGE, Michael E.; RAMSEY, Ian K. Canine hyperadrenocorticism. In: BSAVA Manual of canine and feline endocrinology. BSAVA Library, 2012. p. 167-189.

HOFFMAN, J. M. et al. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals: Sex, breed and comorbidity in canine HAC. *The Journal of Small Animal Practice*, v. 59, n. 11, p. 681–690, 2018.

JAFFEY, Jared A. et al. Effect of clinical signs, endocrinopathies, timing of surgery, hyperlipidemia, and hyperbilirubinemia on outcome in dogs with gallbladder mucocele. *The Veterinary Journal*, v. 251, p. 105350, 2019.

JERICÓ, M. M.; MASCHIETTO, L. A. Emprego do bezafibrato no tratamento da hipertrigliceridemia primária em Schnauzer. Relato de dois casos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 40, p. 193–193, 2003.

JERICÓ, Márcia Marques. Introdução à Endocrinologia Clínica em Cães e Gatos. In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery (Eds.). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. p. 1718.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. [s.l.] Elsevier, 2008.

KEMPPAINEN, Robert. Principles of Endocrinology. In: BRUYETTE, David (Ed.). *Clinical Small Animal Medicine*. 1. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2020. p. 32.

KLEIN, Bradley G. Cunningham *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 6ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. E-book. pág. 402. ISBN 9788595158085. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158085/>. Acesso em: 18 out. 2024.

KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 27, n. 1, p. 21–24, 2012.

LANDIM, C. P. Doença do trato urinário inferior em gatos domésticos: estudo de casos. Trabalho de conclusão de curso (Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido. [s.l.: s.n.].

LEMETAYER, J.; BLOIS, S. Update on the use of trilostane in dogs. *The Canadian Veterinary Journal. La Revue Veterinaire Canadienne*, v. 59, n. 4, p. 397–407, 2018.

LIEN, Y.-H.; HUANG, H.-P. Use of ketoconazole to treat dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 233, n. 12, p. 1896–1901, 2008.

MACFARLANE, L.; PARKIN, T.; RAMSEY, I. Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *The Veterinary Record*, v. 179, n. 23, p. 597, 2016.

MARCO, Viviane de. Síndrome de Cushing em Cães, Hiperadrenocorticismo. In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery (Eds.). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. p. 1804-1817.

MARRAN, A. L.; LIMA, P. G.; BAGNATO, M. H. S. As políticas educacionais e o estágio curricular supervisionado no curso de graduação em enfermagem. *Trabalho Educação e Saúde*, v. 13, n. 1, p. 89–108, 2015.

MEIJ, B. P. Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Surgery*, v. 27, p. 246–261, 1998.

NAM, S. et al. Acompanhamento de longo prazo da miotonia refratária associada à hiperadrenocorticismo em um cão maltês. *J Vet Clin*, v. 37, p. 273–277, 2020.

NEIGER, R. et al. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record*, v. 150, n. 26, p. 799–804, 2002.

NELSON, Richard; COUTO, C. Guillermo. *Medicina interna de pequenos animais*. Elsevier Brasil, 2015.

NUNES, M. F.; COBUCCI, G. C. Hiperadrenocorticismo hipófise dependente em cão- relato de caso. *Anais VII SIMPAC*. p. 114–119, 2015.

O'NEILL, D. G. et al. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. ***Journal of Small Animal Practice***, v. 57, n. 7, p. 365-373, 2016.

PAPICH, Mark G. *Manual Saunders de terapia veterinária*. Elsevier Health Sciences Brazil, 2012.

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

PETROFF, Brian K.; GRECO, Deborah S. Sistema endócrino. In: KLEIN, Bradley G. Cunningham *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. E-book. p. 402-436. ISBN 9788595158085. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158085/>. Acesso em: 18 out. 2024.

PÉREZ-ALENZA, Dolores; MELIÁN, Carlos. Hyperadrenocorticism in dogs. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. St. Louis, MO: Elsevier, p. 1795-1811, 2017.

POTTS, G. O. et al. Trilostano, um inibidor oralmente ativo da biossíntese de esteroides. *Steroids*, v. 32, n. 2, p. 257–267, 1978.

RAMSEY, I. K. Trilostane in dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v. 40, n. 2, p. 269–283, 2010.

RAMSEY, Ian; RISTIC, Jelena. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **In Practice**, v. 29, n. 8, p. 446-454, 2007.

RAPASTELLA, S. et al. Effect of pituitary-dependent hypercortisolism on the survival of dogs treated with radiotherapy for pituitary macroadenomas. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 37, n. 4, p. 1331–1340, 2023.

REINE, N. J. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Topics in companion animal medicine*, v. 27, n. 1, p. 25–30, 2012.

REECE, William O. Dukes | *Fisiologia dos Animais Domésticos*, 13ª edição. Rio de Janeiro: Roca, 2017. E-book. pág. 575. ISBN 9788527731362. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527731362/>. Acesso em: 18 out. 2024.

ROMÃO, F. G.; LEITÃO, L. M. M.; MACHADO, L. H. A.; LOURENÇO, M. L. G.; MAMPRIM, M. J.; et al. Hiperadrenocorticismo em Cães– Revisão. *Clínica Veterinária*. a. 16, n. 91, p. 86-92, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/137037>>.

RUBERTI, Bruna; KOGIKA, Márcia Mery. Infecção do Trato Urinário, Classificação e Tratamento. In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery (Eds.). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. p. 1590-1592.

RUCKSTUHL, N. S.; NETT, C. S.; REUSCH, C. E. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res*, v. 63, p. 506–512, 2002.

SANDERS, K.; KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Tratamento da síndrome de Cushing canina: opções atuais e perspectivas futuras. *Vet J*, v. 241, p. 42–51, 2018.

SCHOFIELD, Imogen et al. Frequency and risk factors for naturally occurring Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care practices. **Journal of Small Animal Practice**, v. 63, n. 4, p. 265-274, 2022.

SQUIRES, E. James. **Applied animal endocrinology**. Cabi, 2024.

TESHIMA, T. et al. Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domestic animal endocrinology*, v. 36, n. 1, p. 32–44, 2009.

VAUGHAN, M. A. et al. Evaluation of twice-daily, low dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, v. 232, n. 9, p. 1321–1328, 2008a.

WATSON, P. J.; BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e do pâncreas exócrino. [s.l.] Elsevier, 2010.

WHITE, C. N. Taming trilostane: past and future. *Companion animal*, v. 24, n. 9, p. 458–465, 2019.

WOOD, F. D. et al. 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*, v. 231, n. 7, p. 1081–1085, 2007.

WOOLCOCK, A. D.; BUGBEE, A. C.; CREEVY, K. E. Evaluation of baseline cortisol concentration to monitor efficacy of twice-daily administration of trilostane to dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 22 cases (2008-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 248, n. 7, p. 814–821, 2016.