

HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES- REVISÃO DE LITERATURA

HYPERADRENOOCORTICISM IN DOGS- LITERATURE REVIEW

OLIVEIRA, B. M. M¹., ROMÃO, F. G.²

¹Discente do curso de Medicina Veterinária - Faculdade de Ensino Superior e Formação Integral (FAEF), Garça-SP.

²Professor do curso de Medicina Veterinária – Faculdade G&P (FGP), Pederneiras-SP.

RESUMO

O hiperadrenocorticism, é uma endocrinopatia caracterizada pela liberação excessiva de cortisol e/ou de seus precursores, e acomete principalmente cães de meia idade. Os principais sinais clínicos envolvem poliúria, polidipsia, polifagia, abaulamento do abdômen, ofegância, fraqueza muscular e alopecia. A doença também costuma ocasionar diversas alterações laboratoriais, o diagnóstico definitivo é obtido pela associação dos sinais clínicos e alterações laboratoriais, em conjunto com a confirmação por testes endócrinos, como o teste de supressão por baixa dose de dexametasona e teste de estimulação por ACTH. O protocolo terapêutico envolve o tratamento cirúrgico ou medicamentoso; além disso, as alterações laboratoriais e sinais clínicos, quando possível, devem ser tratados por terapia de suporte. O presente trabalho tem como objetivo esclarecer pontos importantes sobre a doença, evidenciando as alterações clínicas, e as opções diagnósticas e terapêuticas para esta enfermidade.

Palavras-chave: ACTH. Adrenal. Glicocorticoides. Supressão.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism is an endocrinopathy characterized by the excessive release of cortisol and/or its precursors, and mainly affects middle-aged dogs. The main signs involve polyuria, polydipsia, polyphagia, bulging of the abdomen, breathlessness, muscle weakness and alopecia. The disease also usually causes several laboratory changes, the definitive diagnosis is established by the association of clinical signs and laboratory changes, together with confirmation by endocrine testicles, such as the low-dose suppression test of dexamethasone and the ACTH-estimated test. The therapeutic protocol involves surgical or drug treatment; in addition, as laboratory changes and clinical signs, when possible, should be treated by supportive therapy. The present work aims to clarify important points about the disease, showing how clinical changes, and as diagnostic and therapeutic options for this disease.

Keywords: ACTH; Adrenal; Glucocorticoids; Suppression.

Recebido em 17 de fevereiro de 2021

Aceito em 09 de setembro de 2021

E-mail: fgazza_vet@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismismo, ou Síndrome de Cushing, é uma endocrinopatia multissistêmica (Feldman *et al.*, 2015), que ocorre pelo excesso de cortisol circulante, ocasionando alterações físicas e bioquímicas. É uma enfermidade que acomete cães e raramente gatos (Bennaim *et al.*, 2019^a). O hiperadrenocorticismismo é classificado na maioria dos casos em hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente (HHD), hiperadrenocorticismismo adreno-dependente (HAD) e hiperadrenocorticismismo iatrogênico (Herrtage, 2011; Tirosh *et al.*, 2017; Bennaim *et al.*, 2019^b; Lee *et al.*, 2019). Foram relatados ainda casos de síndrome de ACTH ectópico (Galac *et al.*, 2005; Burgener *et al.*, 2007; Behrend, 2015), hiperadrenocorticismismo alimentar (Galac *et al.*, 2008; Behrend, 2015) e hiperadrenocorticismismo atípico (Bennaim *et al.*, 2019^c). É uma doença que acomete geralmente cães de meia-idade a idosos, e as raças mais predispostas são: Poodle, Dachshund, Terrier, Pastor Alemão, Beagle, Labrador, Boxer e Boston Terrier (Carotenuto *et al.*, 2019).

Os sinais clínicos mais comumente observados pelos tutores envolvem poliúria, polidipsia, polifagia, ofegância, distensão abdominal, hepatomegalia, perda de massa muscular, fraqueza, hipertensão sistêmica, letargia, hiperpigmentação de pele, comedões, piodermites e adelgaçamento da pele. Infecções do trato urinário e diabetes mellitus são outras complicações que podem ocorrer (Feldman *et al.*, 2015). O diagnóstico baseia-se nos achados de exame físico, hemograma, urinálise, exames de imagem e teste específicos. Os testes mais empregados para a confirmação do diagnóstico são o teste de supressão por baixa dose de dexametasona e o teste de estimulação por ACTH (Ramsey, 2010; Bennaim *et al.*, 2019^a).

Existem inúmeras opções de tratamento para o hiperadrenocorticismismo, para as quais devem ser levadas em consideração o estado geral do animal, o tipo de hiperadrenocorticismismo, e a contribuição e disponibilidade financeira do tutor, a fim de definir a melhor opção. Todas as práticas de tratamento apresentarão efeitos

colaterais, sendo necessária a monitoração e contribuição do tutor para um resultado satisfatório (De Marco, 2015).

O presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o hiperadrenocorticismismo em cães, evidenciando os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos desta endocrinopatia.

REVISÃO DE LITERATURA

Fisiopatologia da Doença

O hiperadrenocorticismismo é uma endocrinopatia que ocorre pelo aumento da secreção de cortisol e/ou de seus precursores (Lee *et al.*, 2019). O hiperadrenocorticismismo é classificado em ACTH-dependente e ACTH-independente (Benckroun *et al.*, 2010; Rodríguez Piñeiro *et al.*, 2011). O HAC ACTH-dependente inclui como causa o hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente, síndrome do ACTH ectópico e hiperplasia macronodular dependente de ACTH. Apenas casos de hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente e de síndrome do ACTH ectópico foram relatados em cães (Galac *et al.*, 2005; Burgener *et al.*, 2007; Behrend, 2015).

O hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente é responsável por 80% dos casos de hiperadrenocorticismismo em cães (Bolfer *et al.*, 2015). Em torno de 90% dos cães com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente apresentaram tumores hipofisários, que leva a liberação excessiva de ACTH pela hipófise, causando uma hiperplasia bilateral das adrenocorticais e aumento dos níveis de glicocorticoides (Peterson, 2007; Herrtage e Ramsey, 2015). Os 10% restantes ocorrem por um erro no *feedback* negativo do cortisol sobre o ACTH, provocada pela estimulação das células corticotróficas, devido a um distúrbio no hipotálamo e aumento na produção de hormônio liberador de corticotropina (CRH), que por sua vez causa hiperplasia difusa das células corticotróficas da hipófise (Herrtage e Ramsey, 2015).

O tumor que mais predispõe o HHD é o adenoma das células corticotróficas. (Peterson, 2007; Herrtage e Ramsey, 2015). Os adenomas são classificados em microadenomas e

macroadenomas (Peterson, 2007; De Fornel *et al.*, 2007), geralmente os cães iram apresentar microadenomas menores que 3mm. O hiperadrenocorticismo hipófise-dependente apresenta prognóstico reservado, pois os macroadenomas podem comprimir as estruturas adjacentes, devido ao tamanho do tumor (Nelson e Couto, 2015).

A síndrome do ACTH ectópico ocorre por meio de tumores malignos, sendo eles; carcinoma pulmonar, carcinoides bronquiais, carcinoides pancreáticos e feocromocitoma. Esses tumores produzem ACTH e CRH ectopicamente, ou seja, fora das glândulas adrenais (Aniszewski *et al.*, 2001; Alexandraki e Grossman, 2010). A síndrome do ACTH ectópico ocorre com pouca frequência em humanos e raramente em cães (Galac *et al.*, 2005; Castillo *et al.*, 2014).

Já o HAC ACTH-independente é provocado por tumores adrenocorticais funcionais, hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH (pode-se incluir hiperadrenocorticismo alimentar) (Galac *et al.*, 2008). Em cães, já foram relatados casos de tumores adrenocorticais e hiperadrenocorticismo alimentar (Galac *et al.*, 2008; Behrend, 2015). Aproximadamente 85% dos casos são de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, enquanto os 15% restantes são de tumor adrenocortical funcional (Cho *et al.*, 2014).

O hiperadrenocorticismo adreno-dependente é ocasionado por tumores adrenocorticais, unilaterais ou bilaterais (Herrtage e Ramsey, 2015), que provocam a produção excessiva de cortisol, causando um *feedback* negativo no hipotálamo e glândulas pituitárias, e supressão na liberação de ACTH (Gould *et al.*, 2001; Rodríguez Piñeiro *et al.*, 2009). Os tumores que mais predispõe o HAD são os adenomas e os carcinomas (Peterson, 2007). Cães diagnosticados com HAD apresentaram prognóstico positivo. Entretanto, o prognóstico se torna negativo na presença de carcinomas com ação metastática (Nelson e Couto, 2015).

Outras formas relatadas de hiperadrenocorticismo, embora ainda bastante

incomuns, é o hiperadrenocorticismo alimentar, o iatrogênico e o atípico. O hiperadrenocorticismo alimentar apresenta sinais clínicos característicos de hiperadrenocorticismo e aumento da relação cortisol:creatinina urinária (RCCU) (Galac *et al.*, 2008). Foram observados baixos níveis de concentrações de ACTH e CRH, sem confirmar a presença de um tumor adrenal. O aumento de RCCU e cortisol plasmático foi maior que 50% devido a resposta à alimentação e produção excessiva de GLP (peptídeo semelhante ao glucagon), devido à expressão adrenocortical de receptores deste hormônio (Bennaim *et al.*, 2019^a).

O HAC iatrogênico ocorre devido à administração excessiva de glicocorticoides. Os medicamentos são administrados na forma injetável, tópica, oral e oftálmica (Nelson e Couto, 2015). Pela exposição prolongada, as concentrações de cortisol exógeno irão aumentar, causando um *feedback* negativo que afeta o hipotálamo e a hipófise. Com isso, ocorrerá diminuição na liberação do CRH pelo hipotálamo e do ACTH pela hipófise. O córtex adrenal não é estimulado a liberar cortisol, pois este já está em excesso no organismo, o que leva à atrofia bilateral das glândulas adrenais. É comum o hiperadrenocorticismo iatrogênico em cães, enquanto em gatos é considerado incomum, pelo fato de serem mais resistentes ao uso prolongado de glicocorticoides (Ferasin, 2001).

Outra forma da doença ainda debatida é o hiperadrenocorticismo atípico, causado por um desequilíbrio nos hormônios esteroides adrenocorticais, que são essenciais para produção de cortisol. Ocorre uma deficiência nas enzimas 21 β -hidroxilase ou 11 β -hidroxilase, que são fundamentais para síntese de cortisol, gerando assim um acúmulo de precursores esteroidais, onde esse acúmulo pode causar sinais clínicos semelhantes ao hiperadrenocorticismo natural (Nelson e Couto, 2015). Nestes casos, é comum o paciente apresentar resultados dentro dos padrões normais de supressão por dexametasona ou estimulação pelo ACTH com sinais clínicos característicos da doença (Bennaim *et al.*, 2019^c).

Alterações de exame físico e sinais clínicos

O HAC acomete animais de meia idade a idosos, promovendo impactos negativos para qualidade de vida (Behrend, 2015). Alguns exemplos de sinais clínicos envolvem poliúria e polidipsia, provavelmente devido à inibição da ação do hormônio antidiurético (ADH) pela ação do cortisol e consequente aumento da ingestão hídrica compensatória (Herrtage, 2011; Kooistra e Galac, 2012). Devido ao efeito anti-insulinico gerado pelo cortisol, é esperado que o paciente apresente também polifagia (Herrtage, 2004).

De acordo com Feldman (2004), a hepatomegalia é um achado comum, provocada pelo acúmulo de gordura e carboidratos no fígado. Isso se deve ao efeito dos glicocorticoides no metabolismo de lipídeos e carboidratos. A distensão abdominal ocorre pela hepatomegalia e fraqueza dos músculos abdominais, causada pelo aumento do processo de catabolismo de proteico, acompanhada muitas vezes da telangiectasia (Fig. 1) (Herrtage, 2011; Bennaïm et al., 2019^a).

Sinais de fraqueza muscular, atrofia muscular e letargia resultam do aumento de glicocorticoides, que param a síntese proteica e beneficiam o catabolismo proteico (Pérez-Alenza, 2011). A presença de alterações dermatológicas é frequente em cães com HAC (Behrend et al., 2013). O adelgaçamento da pele é observado em cães, devido ao efeito antiproliferativo dos glicocorticoides em fibroblasto e bloqueio na produção de colágeno, causando atrofia epidérmica (Behrend, 2015). Devido ao bloqueio da síntese de colágeno e fibroblastos a cicatrização de feridas será comprometida, e a ação de imunossupressão provocada pelo cortisol deixa a pele mais vulnerável a infecções secundárias, como piodermites e dermatofitoses (Herrtage, 2004). Outros sinais dermatológicos incluem hiperpigmentação, calcinose cutânea e presença de comedões (Bennaïm et al.^b).



Figura 1. Cadela, da raça Poodle, 9 anos de idade, com telangiectasia (vasos cutâneos abdominais bem evidentes), em decorrência de hiperadrenocorticismismo. Fonte: Arquivo pessoal.

A hipertensão arterial sistêmica é um dos efeitos adversos provocados pelo excesso de cortisol, que coloca em risco a sobrevivência do animal (Martirena et al., 2007; Smets et al., 2010; Shibata e Fujita, 2012), ocorre pela ativação do cortisol nos receptores dos mineralocorticoides (Ulick et al., 1992; Funder e Mihailidou, 2009; Shibata e Fujita, 2012). Tais efeitos induzem quadros de cegueira em cães, devido a hemorragias intraoculares e descolamento da retina (Peterson e Kintzer, 2008; Herrtage e Ramsey, 2015), além de efeitos cardiovasculares, como possível hipertrofia ventricular esquerda concêntrica (Acierno et al., 2018).

Outros sinais clínicos menos comuns incluem manifestações neurológicas, como neuropatias periféricas (principalmente paralisia de nervo facial) (Fig. 2) e musculares, como a pseudomiotonia (Bennaim et al., 2019^a).



Figura 2. Cão, da raça Beagle, 8 anos de idade, diagnosticado com hiperadrenocorticismismo pelo teste de supressão por dexametasona. Além do abdome abaulado, o paciente apresentou quase de ptose facial do lado direito, evidente principalmente pela ptose labial do mesmo lado.

Alterações Laboratoriais

No hemograma, é comum ser observado leucograma de estresse, caracterizado por leucocitose por neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia. A neutrofilia e monocitose surgem devido à liberação exacerbada dos mesmos para vasos sanguíneos e pela diminuição do seu transporte para tecidos específicos. A linfopenia é resultado da lise dos linfócitos, pela ação tóxica nas membranas ou pela sua redistribuição aos compartimentos linfoides não vasculares, sendo eles os linfonodos e o baço. Já a eosinopenia é resultado do sequestro de eosinófilos pela medula óssea. Por causa dos estímulos que os glicocorticoides exercem sobre a medula óssea é visualizado ainda leve policitemia, apesar das contagens de glóbulos vermelhos serem sempre normais (Feldman et al., 2015; Herrtage e Ramsey, 2015).

Nos exames bioquímicos, é comum observar aumento de atividade sérica de fosfatase alcalina (FA), devido ao aumento da produção de isoenzima de fosfatase alcalina induzida por cortisol, além do quadro de colestase comum nesses pacientes, e de alanina aminotransferase (ALT), ocasionada pela hepatopatia vacuolar. Outra enzima hepática que costuma ter aumento da atividade sérica nestes animais é a gama-glutamil transferase (GGT), provavelmente devido ao estímulo ao sistema microssomal dos hepatócitos (Abdou et al., 2013). A dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) pela lipólise induzida por esteroides, a hiperglicemia surge pelo estímulo à gliconeogênese hepática e redução do uso de glicose e a diminuição da concentração de ureia se dá pela maior excreção renal por conta da poliúria ocasionada pelo aumento da taxa de filtração glomerular (Behrend et al., 2015; Bennaim et al., 2019a).

Na urinálise, a densidade urinária diminui (<1015), sendo observado quadros de hipostenúria. Quadros de glicosúria foram relatados (Bennaim et al., 2018), a glicosúria é observada em situações que o diabetes mellitus vem acompanhado (Herrtage e Ramsey, 2015) ou em casos de doenças renais e danos tubulares (Rees e Boothe, 2004). Casos de proteinúria

estão presentes devido a comorbidades como glomerulopatias, hipertensão arterial sistêmica ou infecções do trato urinário (Bennaim et al., 2019a).

O hiperadrenocorticismismo está associado também à hipercoagulabilidade em decorrência possivelmente de um estado pró-trombótico relacionado provavelmente ao aumento da atividade do fator VIII e do fator de von Willebrand (COELHO et al., 2014). Também há indícios de aumento da atividade de outros fatores pró-coagulantes, diminuição dos níveis plasmáticos de antitrombina, e aumento da concentração de fibrinogênio (KOL et al., 2013). Em seres humanos, estudos apontaram a via intrínseca como a mais afetada pelos efeitos do hipercortisolismo, conforme demonstrado pela diminuição do TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) e valores normais de TP (tempo de protrombina), em pacientes com síndrome de Cushing. A incidência e o risco exatos destes eventos tromboembólicos em cães acometidos pela síndrome de Cushing ainda não foram definidos, e a patogenia deste processo ainda é compreendida de forma incompleta. Sabe-se, porém, que animais e seres humanos tratados e com normalização dos níveis de cortisol permanecem em estado de hipercoagulabilidade mesmo após terapia com este medicamento (PARK et al., 2013).

Diagnóstico por Imagem

O diagnóstico por imagem é fundamental, pois ajuda a identificar as causas de hiperadrenocorticismismo e ver a dimensão do tumor. Porém, devem ser interpretados junto com os sinais clínicos e resultados de exames laboratoriais (Herrtage e Ramsey, 2015). A ultrassonografia abdominal é muito empregada rotineiramente na maioria dos pacientes (Barthez et al., 1998; Benckroun et al., 2010). Na ultrassonografia, é possível ver a glândula adrenal com formato achatado, bilobulada e hipoecoica, sendo que o lobo cranial é maior e em forma de espátula (Herrtage e Ramsey, 2015). Por meio da ultrassonografia é possível em alguns casos diferenciar hiperadrenocorticismismo

hipófise-dependente de hiperadrenocorticismismo adreno-dependente (Behrend et al., 2013). Se na ultrassonografia for visualizado aumento adrenal bilateral, é sugestivo de HHD; porém a dimensão da hipófise não é fornecida. Em casos de tumor adrenocortical, preconiza-se a realização de tomografia computadorizada de tórax, de preferência, ou radiografia torácica, a fim de pesquisar possíveis metástases (Greco et al., 1999; Beatrice et al., 2018).

A espessura máxima da menor glândula adrenal, pela ultrassonografia abdominal, em aferições menores do que 5 milímetros, foi associada a uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% a fim de identificar tumores adrenais funcionais. Outros exames, como a ultrassonografia contrastada, podem fornecer informações adicionais para determinação da origem do HAC (Bennaim et al., 2019^c).

A tomografia computadorizada é utilizada na análise das glândulas adrenais. Para analisar as glândulas utiliza-se o contraste iodado, que por meio da corrente sanguínea passa pela hipófise e chega ao interstício, sendo possível observar o tamanho do tumor, presença de edema peritumoral e identificar estruturas neurais adjacentes. Porém, em alguns casos não é possível observar o aumento das glândulas pituitárias. Tumores pequenos passam despercebidos, entretanto, essa ausência não afirma que o animal não tenha HHD (Behrend, 2015; Herrtage e Ramsey, 2015).

Em cães, a hipófise possui uma posição mais horizontal do que em seres humanos. A adeno-hipófise está localizada como um aro ao redor da neuro-hipófise; esta recebe suprimento sanguíneo arterial de ramos da artéria carótida interna, enquanto a adeno-hipófise é suprida com sangue oriundo de vasos portais que se originam na rede capilar na eminência mediana. Assim, o sangue na artéria carótida interna chega à hipófise por duas vias, sendo uma via arterial curta conectada diretamente à neuro-hipófise e outra mais longa sobre o hipotálamo e veias portais que conectam com a rede capilar sanguínea secundária na pars distalis da adeno-

hipófise. Esses fluxos sanguíneos separados explicam o forte e precoce ganho de contraste da neuro-hipófise e subsequente lento ganho centrifugo da adeno-hipófise, que reflete a fase capilar secundária (van der Vlugt-Meijer et al., 2003).

A tomografia computadorizada não é utilizada com frequência para o diagnóstico do hiperadrenocorticismismo, pois exames mais simples e baratos, como a ultrassonografia, conseguem fornecer informações importantes para este fim (Bennaim et al., 2019^c).

A ressonância magnética é empregada para detecção de microadenomas hipofisários, edema, necrose, cistos e hemorragias (De Marco, 2015). Em situações que cães apresentam sintomas neurológicos, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são fundamentais, pois auxiliam no planejamento cirúrgico de uma provável adrenalectomia (Behrend, 2015). Tanto a tomografia computadorizada como a ressonância magnética são mais utilizadas em casos de suspeita de tumores hipofisários ou quando há a possibilidade de realização da hipofisectomia como forma de tratamento da doença (Bennaim et al., 2019^c).

A radiografia é sugerida em casos de suspeita ou confirmação de quadros de hiperadrenocorticismismo; mesmo com algumas limitações, pode ser viável para detecção de alterações decorrente da doença, como hepatomegalia e presença de massas adrenais (Ramsey e Ristic, 2007; Herrtage, 2011). Pode ser visualizado na radiografia presença de mineralização nas glândulas adrenais, indicando uma possível neoplasia adrenal (Behrend e Kemppainen, 2001; Herrtage e Ramsey, 2015). A radiografia torácica é introduzida somente quando o animal demonstra sintomatologia respiratória ou cardíaca, devido ao hiperadrenocorticismismo (Pérez-Alenza, 2011).

Exames Endócrinos

O diagnóstico do hiperadrenocorticismismo é baseado em alterações nos achados de exames físicos e laboratoriais (Behrend et al., 2013);

todavia, só isso não é suficiente. Para confirmação do diagnóstico, são recomendados testes endócrinos específicos, sendo os testes de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD) e o testes de estimulação de ACTH (ACTHST) os mais indicados (Behrend et al., 2002). O teste de supressão por baixa dose de dexametasona foi recomendado pelo *American College of Veterinary Internal Medicine - ACVIM* como teste de triagem por ter alta sensibilidade comparado ao teste de estimulação de ACTH (Behrend et al., 2013; Bennaim et al., 2018). O teste é realizado pela coleta de sangue para dosagem do cortisol sérico e posterior administração de dexametasona na dose de 0,015 mg/kg, por via intravenosa ou intramuscular; três a quatro horas, e oito horas após a administração, novas coletas devem ser feitas para mensuração do cortisol (Behrend, 2015; Bennaim et al., 2019^c).

Em cães sadios, é possível ver a inibição de ACTH nas primeiras 3 a 4 horas após administração de dexametasona, o que causa diminuição nos níveis de cortisol circulantes. Se a aplicação da dexametasona não suprimir adequadamente os níveis de cortisol após 4 e 8 horas, é confirmado o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo (Behrend, 2015). O TSBDD apresenta diversos padrões de resposta para a confirmação do HAC, os padrões são descritos como: falta de supressão, supressão parcial, supressão completa, escape e inverso. Em resumo, além da avaliação dos níveis séricos de cortisol basal e após administração da dexametasona, é avaliada também a intensidade da resposta, como por exemplo se o cortisol pós-dexametasona caiu a níveis abaixo de 50% dos níveis iniciais, por exemplo (Fig. 3) (Bennaim et al., 2019^c).

O valor preditivo positivo dos resultados do teste é de 94%, 73% e 37% nos padrões de ausência de supressão, supressão parcial e escape/inverso, respectivamente, enquanto no padrão de supressão completa o valor preditivo negativo é de 96%, sendo o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo considerado bastante improvável (Bennaim et al., 2019^c).

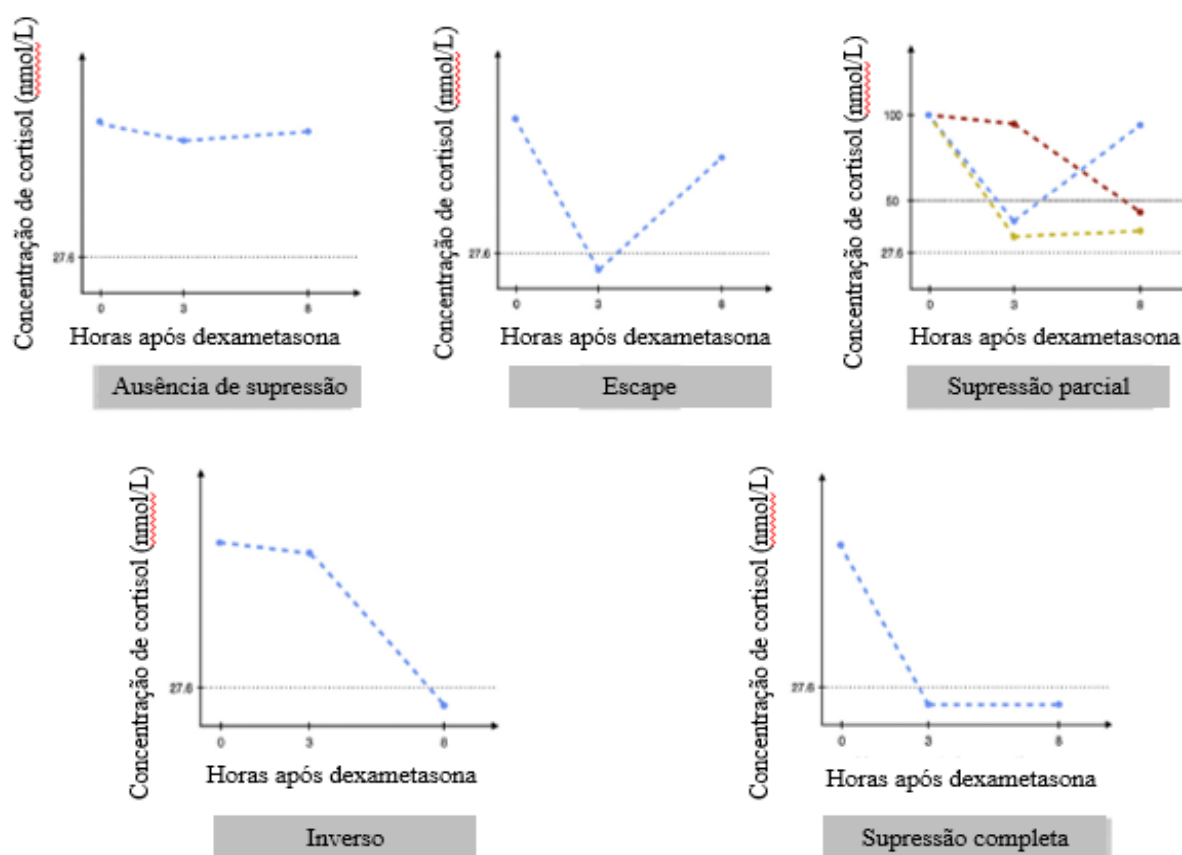


Figura 3. Padrões de resposta ao teste de supressão por dexametasona (Adaptado de Bennaim et al., 2019^c).

O teste de estimulação do ACTH é interpretado por meio do resultado das concentrações de cortisol pós-estimulação (Behrend *et al.*, 2013). O procedimento é realizado pela coleta de sangue para mensurar o cortisol basal; após administrar-se ACTH sintético, por via intramuscular ou intravenosa, na dosagem de 125 µg, para cães com peso inferior a 5 kg e 250 µg para cães com mais de 5 kg, e depois de uma hora é realizada nova coleta para aferição dos níveis séricos de cortisol. Resultados com concentrações de cortisol maiores que 22 mg/dl é positivo para hiperadrenocorticism espontâneo. Já em casos de hiperadrenocorticism iatrogênico a

mensuração de cortisol basal será extremamente baixa (Pöppel, 2009; Herrtage e Ramsey, 2015).

O teste de relação cortisol urinário: creatinina urinária é realizado por meio da coleta da urina durante a manhã, fornecendo assim uma dosagem correta de cortisol em 24 horas (Peterson e Kintzer, 2008). Recomenda-se ao proprietário que ele efetue a coleta das amostras, com o intuito de diminuir o estresse do animal e prevenir alterações nas concentrações de cortisol. A urina deve ser coletada durante cinco dias consecutivo e no mesmo horário, as amostras devem ser colocadas em um recipiente seco com antisséptico e refrigeradas a 4°C e encaminhadas para ao laboratório (De Marco, 2015).

A aferição da concentração plasmática de ACTH endógeno é usada na identificação da etiologia do hiperadrenocorticismo, e em casos que os resultados da ultrassonografia abdominal são inconclusivos (Herrtage e Ramsey, 2015). Para a realização do teste, a amostra de sangue deve ser coletada de manhã e armazenada no tubo de EDTA, que contém o ácido etileno diaminotetracético. A centrifugação é iniciada rapidamente, pois a molécula de ACTH é instável e degrada facilmente. Depois da centrifugação, o plasma deve ser congelado e encaminhado ao laboratório em um recipiente coberto de gelo, para evitar a degradação do ACTH (De Marco, 2015). As concentrações de ACTH endógeno em cães saudáveis variam de 2,91 pmol/L a 11 pmol/L; nos casos de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente o valor se encontra aumentado, geralmente em níveis maiores que 6 pmol/L, enquanto resultados menores que <1,1 pmol/L são encontrados em cães com hiperadrenocorticismo adreno-dependente (Herrtage e Ramsey, 2015; Bennaïm et al., 2019^c).

Tratamento

Tratamento cirúrgico

Em alguns casos, a implementação do tratamento em um paciente é complicada, por causa de falha no comprometimento e pelos riscos presentes nas técnicas (Reine, 2007). O melhor tratamento é aquele que expressa menos efeitos adversos, enquanto diminui os sinais clínicos presentes relacionados ao hiperadrenocorticismo (Behrend et al., 2013). As técnicas cirúrgicas empregadas atualmente são a hipofisectomia e adrenalectomia. A hipofisectomia utiliza uma técnica transesfenoidal para remoção da glândula pituitária, fazendo uma abordagem completa da mesma (Meij, 2001; Meij et al., 2002). Após a realização da hipofisectomia, é empregada terapia de reposição, que consiste na administração prolongada de glicocorticoides e tiroxina, e administração passageira de desmopressina, uma vasopressina sintética

(Meij, 2001; Hanson et al., 2005; Galac et al., 2010).

As complicações mais frequentes após a execução da hipofisectomia são: óbito perioperatório, hipernatremia pós-operatória, diminuição ou pausa na produção de lágrimas, diabetes insipidus e recidiva do hipercortisolismo (Meij, 2001; Meij et al., 2002). O tamanho da hipófise, idade avançada, pré-operatório e altas concentrações de ACTH circulante são alguns dos fatores que interferem no prognóstico (Hanson et al., 2007; Van rijm et al., 2016). Mesmo tendo o comprometimento do prognóstico, a hipofisectomia continua sendo uma ótima ferramenta de tratamento para grandes tumores hipofisários (Fracassi et al., 2014; Van Rijn et al., 2016).

A adrenalectomia é realizada ventralmente ou por meio de laparotomias abertas paracostais. As complicações que mais se destacam são hemorragia leve a grave, hipotensão, taquicardia e morte perioperatória (Van Sluijs et al., 1995; Lang et al., 2011; Massari et al., 2011; Mayhew et al., 2014). A adrenalectomia é contraindicada em animais que apresentam casos de metástase ou invasão vascular extensa, motivo pelo qual o diagnóstico por imagem pré-cirúrgica é indispensável. A presença de invasão vascular não descarta o animal do processo de adrenalectomia, pois estudos afirmam que a invasão do tumor na veia cava não age sobre a mortalidade perioperatória (Kyles et al., 2003; Lang et al., 2011).

Terapia Medicamentosa

Trilostano

A terapia medicamentosa tem como opção a utilização do trilostano, que bloqueia a enzima esteroideogênica 3 β -hidroxiesteroide, a qual é essencial para a produção de hormônios adrenocorticais (Marfarlane et al., 2016). Portanto, o trilostano impede a produção de cortisol, resultando na perda do *feedback* negativo, aumento das concentrações de ACTH (Witt e Neiger, 2004), diminuição da produção de aldosterona e produção de androstenediona (Sieber-Ruckstuhl et al., 2006). O trilostano é

fundamental para o tratamento de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente e hiperadrenocorticismo adreno-dependente. Em casos de tumor adrenocortical, o trilostano controla os níveis de cortisol, preparando o animal para a realização da adrenalectomia ou para uso terapêutico prolongado (Arenas *et al.*, 2013; Lemetayer e Blois, 2018).

O trilostano manifesta efeitos adversos como hipocortisolismo transitório, provocado pela deficiência nas concentrações de glicocorticoides, sendo acompanhado por quadros de hipoadrenocorticismo, resultado da falta de glicocorticoides e mineralocorticoides (King e Morton, 2017); em muitos casos, os efeitos adversos são solucionados depois da suspensão do medicamento. Em alguns casos, é recomendado diminuir a dose de trilostano quando os sinais surgem, mas quando os sinais de hipoadrenocorticismo continuam, podem haver indícios de necrose da adrenal (Chapman *et al.*, 2004; Ramsey *et al.*, 2008; King e Morton, 2017).

Uma administração bem-sucedida de trilostano em casos de HHD necessita de excelente monitoramento, que é realizado com o auxílio do teste de estimulação por ACTH, tendo como princípio observar a capacidade de armazenamento das glândulas adrenais de secretar cortisol (Neiger *et al.*, 2002; Ruckstuhl *et al.*, 2002). É recomendado que o teste de estimulação de ACTH seja executado quando o trilostano está no pico de ação máxima, geralmente 2 a 4 horas após a administração (Griebsch *et al.*, 2014). O trilostano controla eficientemente os quadros clínicos dos cães com HHD, mas não afeta o desenvolvimento de tumores hipofisários (Van Rijn *et al.*, 2016).

Outro teste que vem sendo estudado para o monitoramento da terapia com o trilostano é a aferição dos níveis de cortisol pré- e três horas após a administração do trilostano, método que foi tido como mais confiável e mais correlato ao acompanhamento clínico-laboratorial do paciente do que o teste de estimulação por ACTH. Ademais, não haveria a necessidade da administração do ACTH, que tem custo elevado

em determinados países e é pouco acessível (Macfarlane *et al.*, 2016).

O controle considerado bom dos sinais clínicos variou entre 50% e 100% em cães tratados com trilostano após algumas semanas de tratamento. Entretanto, após vários meses de tratamento, o a terapia com controle parcial ou completa dos sinais clínicos ocorrem em 75% dos casos (Lemetayer e Blois, 2018).

Mitotano

O mitotano é conhecido por ser um agente adrenocorticolítico que provoca necrose adrenocortical e atrofia, pelo bloqueio das enzimas esteroidogênicas do citocromo P-450, contribuindo para o cancelamento da síntese de cortisol (Young *et al.*, 1973; Veytsman *et al.*, 2009). Também estimula a enzima 3A4 do citocromo P-450 a aumentar a depuração metabólica de glicocorticoides (Kroiss *et al.*, 2011). No tratamento de cães com HHD, o mitotano foi substituído pelo trilostano (Galac *et al.*, 2010), devido ao fácil manuseio e controle eficaz dos efeitos adversos, do que o mitotano (Clemente *et al.*, 2007; Ramsey, 2010). No entanto, em cães com tumor adrenocortical o mitotano é uma excelente opção, pois tem como vantagem destruir as células do tumor adrenocortical e diminuir a produção de cortisol (Kintzer e Peterson, 1997; Galac *et al.*, 2010).

Efeitos adversos podem ocorrer no tratamento com mitotano, e incluem anorexia, letargia, fraqueza e diarreia (Kintzer e Peterson *et al.*, 1997). Cães que apresentando quadros de efeitos adversos devem ter provisoriamente o uso de mitotano suspenso, deixando apenas a terapia de substituição. Se prosseguirem os efeitos adversos por descuido do proprietário, o cão pode ter crise de hipoadrenocorticismo fatal em casos mais severos. Quando o tutor recebe informações esclarecedoras, isso dificilmente ocorre e o mitotano pode ser administrado depois de um tempo (Galac *et al.*, 2010).

Um dos métodos para confirmação da destruição completa do tumor adrenocortical envolve a mensuração do cortisol urinário no período da manhã e depois a cada 6 meses. Antes

de realizar a coleta pela manhã, as doses noturnas de mineralocorticoides e glicocorticoides não devem ser administradas. Quando ocorre a destruição definitiva dos tumores adrenocorticais os níveis de cortisol urinários ficam indetectáveis. Além da aferição dos níveis de cortisol urinário, é necessário avaliar também as concentrações sódio e potássio no sangue, para determinar de forma precisa as doses de mineralocorticoides (Galac *et al.*, 2010).

Prognóstico

O prognóstico de hiperadrenocorticismismo é negativo, quando se depara com cães de idade avançada, aumento das concentrações de hormônio pós-adrenocorticotrópico, aumento dos níveis de cortisol e aumento do escore de condição corporal (Clemente *et al.*, 2007; Arenas *et al.*, 2014; Fracassi *et al.*, 2015). Porém, Peterson e Kintzer (2008) afirmam que o prognóstico é reservado nos casos de hiperadrenocorticismismo, pois a doença vem acompanhada por comorbidades. Muitas vezes, cães que sobrevivem a essas complicações geralmente vem a óbito devido a outros distúrbios. Um estudo na Inglaterra afirmou que o tempo de sobrevida médio para pacientes com hiperadrenocorticismismo foi de 510 dias, sem diferenças significativas entre pacientes acometidos pelo tipo hipófise-dependente e adreno-dependente. Os animais tratados com o

trilostano tiveram sobrevida média de 521 dias (Schofield *et al.*, 2020).

Conclusão

O hiperadrenocorticismismo é uma endocrinopatia ocasionada pelo aumento dos níveis séricos do cortisol e/ou de seus precursores, caracterizado pela incapacidade de supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, ou hiperestimulação. O diagnóstico envolve a associação dos sinais clínicos, alterações laboratoriais e confirmação por testes endócrinos, notadamente o teste de supressão por baixa dose de dexametasona é o mais indicado devido a sua alta especificidade para diagnosticar cães com hiperadrenocorticismismo. O tratamento deve ser empregado de forma consciente, sendo que atualmente a melhor escolha medicamentosa é o trilostano, que costuma causar menos efeitos colaterais que outras opções, como o mitotano. O tratamento cirúrgico pela adrenalectomia envolve casos de tumores adrenais, mas muitos tutores optam pela não realização do procedimento, em vista do custo e das complicações trans- e pós-cirúrgicas. O prognóstico costuma ser bom, desde que o tratamento seja realizado de forma adequada e monitorado corretamente, e que possíveis comorbidades sejam diagnosticadas e tratadas.

Referências

ABDOU, O.A.; KELANY, W.M.; TORAD, F.A.; YEHA, S.G. Ultrasonographic, morphologic and biochemical alterations in experimentally induced steroid hepatopathy in dogs. **Global Veterinaria**, v.11, p.123-130, 2013.

ACIERNO, M.J., et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.32, n.6, p.1803-1822, 2018.

ALEXANDRAKI, K.I.; GROSSMAN, A.B. The ectopic ACTH syndrome. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v.11, n.2, p.117-126, 2010.

ANISZEWSKI, J.P.; YOUNG, W.F.; THOMPSON, G.B., *et al.* Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. **World Journal of Surgery**, v.25, n.7, p.934-940, 2001.

ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ- ALENZA, M.D. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. **Journal of**

Veterinary Internal Medicine, v.28, n.2, p.473-480, 2014.

ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M.D. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.27, n.6, p.1478-1485, 2013.

BARTHEZ, P.Y.; NYLAND, T.G.; FELDMAN, E.C. Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat, and ferret. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.28, n.4, p.869-885, 1998.

BEATRICE, L.; BORETTI, F.S.; SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., *et al.* Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004-2014). **Veterinary Record**, v.182, n.11, p.323-326, 2018.

BEHREND, E.N.; KEMPPAINEN, R.J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.985-1003, 2001.

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.; KEMPPAINEN, R.J.; CLARK, T.P., *et al.* Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.220, n.11, p.1643-1649, 2002.

BEHREND, E.M. Canine hyperadrenocorticism. In: **Canine and Feline Endocrinology**. 4.ed. Eds FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.E.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R. St. Louis: WB Saunders, 2015, p.377-451.

BENCHEKROUN, G.; DE FORNEL-THIBAUD, P.; RODRÍGUEZ PIÑEIRO, M.I., *et al.* Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, n.5, p.1077-1085, 2010.

BENNAIM, M.; SHIEL, R.E.; FORDE, C.; MOONEY, C.T. Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring

hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.32, n.3, p.967-977, 2018.

BENNAIM, M.; SHIEL, R.E.; MOONEY, T.C. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. **The Veterinary Journal**, v.252, 2019.^a

BENNAIM, M.; CENTOLA, S.; RAMSEY, I.; SETH, M. Clinical and Clinicopathological Features in Dogs with Uncomplicated Spontaneous Hyperadrenocorticism Diagnosed in Primary Care Practice (2013-2014). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.55, n.4, p.178-186, 2019.^b

BENNAIM, M.; SHIEL, R.E.; MOONEY, T.C. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. **The Veterinary Journal**, v.252, 2019.^c

BOLFER, L.H.G.; SILVA, E.C.M; LANZA, C.M.E.S., *et al.* Hiperadrenocortismo em cães - Revisão de literatura. **Research Gate**, p.1-6, 2015.

BURGENER, L.A.; GEROLD, A.; TOMEK, A.; KONAR, M. Empty sella syndrome hyperadrenocorticism and megaesophagus in a dachshund. **The Journal of Small Animal Practice**, v.48, n.10, p.584-587, 2007.

CAROTENUTO, G.; MALERBA, E.; DOLFINI, C., *et al.* Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. **Open Veterinary Journal**, v.9, n.1, 27-32, 2019.

CASTILLO, V.A.; PESSINA, P.P.; GARCIA, J..D., *et al.* Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumour: a case report. **Veterinarni Medicina**, v.59, p.352-358, 2014.

CHAPMAN, P.S.; KELLY, D.F.; ARCHER, J., *et al.* Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**, v.45, n.6, p.307-310, 2004.

CHO, K.D.; PAEK, J.; KANG, J.H., *et al.* Serum adipokine concentrations in dogs with naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, n.2, p.429-436, 2014.

- CLEMENTE, M.; DE ANDRÉS, P.J.; ARENAS, C., *et al.* Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent. **Veterinary Record**, v.161, n.24, p.805-809, 2007.
- COELHO, M.C.A.; VIEIRA NETO, L.; KASUKI, L., *et al.* Rotation thromboelastometry and the hypercoagulable state in Cushing's syndrome. **Clinical Endocrinology**, v.81, n.5, p.657-664, 2014.
- DE FORNEL, P.; DELISLE, F.; DEVAUCHELLE, P.; ROSENBERG, D. Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. **The Canadian Veterinary Journal**, v.48, n.5, p.481-486, 2007.
- DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo canino. In: JERICO, M.M.; KOGIKA, M.M.; ANDRADE, J.P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015, p.1691-1703.
- 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, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C. *et al.* **Canine and Feline Endocrinology**. St. Louis: WB Saunders, 2015.
- FERASIN, L. Iatrogenic Hyperadrenocorticism in a Cat following a Short Therapeutic Course of Methylprednisolone Acetate. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.3, n.2, p.87-93, 2001.
- FRACASSI, F.; CORRADINI, S.; FLORIANO, D., *et al.* Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. **Veterinary Record**, v.176, n.2, p.49-54, 2015.
- FRACASSI, F.; MANDRIOLI, L.; SHEHDULA, D., *et al.* Complete surgical removal of a very enlarged pituitary corticotroph adenoma in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.50, n.3, p.192-197, 2014.
- FUNDER, J.W.; MIHAILIDOU, A. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: Clinical studies and basic biology. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.301, n.1-2, p.2-6, 2009.
- GALAC, S.; KARS, V.J.; VOORHOUT, G., *et al.* ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in dog: a case report. **The Veterinary Journal**, v.177, n.1, p.141-143, 2008.
- GALAC, S.; KARS, V.J.; VOORHOUT, G., *et al.* Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. **Domestic Animal Endocrinology**, v.28, n.3, p.388-48, 2005.
- GALAC, S.; REUSCH, C.; KOOISTRA, H.; RIJNBERK, A. Adrenals. In: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.S., eds. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. Hannover: Schlutersche, 2010, p.93-154.
- GOULD, S.M.; BAINES, E.A.; MANNION, P.A., *et al.* Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. **The Journal of Small Animal Practice**, v.42, n.3, p.113-121, 2001.
- GRECO, D.S.; PETERSON, M.E.; DAVIDSON, A.P., *et al.* Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.214, n.9, p.1349-1353, 1999.
- GRIEBSCH, C.; LEHNERT, C.; WILLIAMS, G.J., *et al.* Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, n.1, p.160-165, 2014.
- HANSON, J.M.; TESKE, E.; VOORHOUT, G., *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.
- HANSON, J.M.; HOOFD MARTINE, M.V.; VOORHOUT, G., *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.
- HERRTAGE, M.E. Canine Hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **Canine and Feline Endocrinology**. 3.ed. Dorset: British Small Animal Veterinary Association, 2004, p.150-180.
- HERRTAGE, M. E. Diagnosing canine hyperadrenocorticism. In: World small animal

veterinary congress, 36., 2011, Jeju. **Proceedings...** Jeju: 2011.

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

KING, J.B.; MORTON, J.M. Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. **The Veterinary Journal**, v.230, p.24-29, 2017.

KINTZER, P.P.; PETERSON, M.E. Diagnosis and management of canine cortisol-secreting adrenal tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.27, n.2, p.299-307, 1997.

KOL, A.; NELSON, R.W.; GOSSELIN, R.C.; BORJESSON, D.L. Characterization of thromboelastography over time in dogs with hyperadrenocorticism. **Veterinary Journal**, v.197, n.3, p.675-681, 2013.

KOOISTRA, H.S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, n.2, p.259-267, 2012.

KROISS, M.; QUINKLER, M.; LUTZ, W.K.; ALLOLIO, B., et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. **Clinical Endocrinology**, v.75, n.5, p.585-591, 2011.

KYLES, A.E.; FELDMAN, E.C.; DE COCK, H.E.V., et al. Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.223, n.5, p.654-662, 2003.

LANG, J.M.; SCHERTEL, E.; KENNEDY, S., et al. Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). **Journal of the American Hospital Association**, v.47, n.6, p.428-435, 2011.

LEE, S.; KWEON, O.K.; KIM, W.H. Relationship of serum leptin concentration with pituitary-dependent hyperadrenocorticism and cholestatic disease in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.60, p.601-606, 2019.

LEMETAYER, J.; BLOIS, S. Update on the use of trilostane in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.59, p.397-407, 2018.

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, 2016.

MARTIARENA, B.; MADALENA, L.; MIRA, G., et al. Evaluación de la proteinuria en perros con Enfermedad de Cushing, previo y posterior al tratamiento con Ácido Retinoico y Ketoconazol. **Anales de veterinaria de Murcia**, v.23, p.45-54, 2007.

MASSARI, F.; NICOLI, S.; ROMANELLI, G., et al. Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.239, n.2, p.216-221, 2011.

MAYHEW, P.D.; CULP, W.T.N.; HUNT, G.B., et al. Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.245, n.9, p.1028-1035, 2014.

MEIJ, B.P. Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.1015-1041, 2001.

MEIJ, B.P.; VOORHOUT, G.; RIJNBERK, A. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.197, n.1-2, p.89-96, 2002.

NEIGER, R.; RAMSEY, I.; O'CONNOR, J., et al. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v.150, n.26, p.799-804, 2002.

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

PARK, F.M.; BLOIS, S.L.; ABRAMS-OGG, A.C.G., et al. Hypercoagulability and ACTH-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.27, n.5, p.1136-1142, 2013.

- PÉREZ-ALENZA, M.D. Hyperadrenocorticism: Are we over-diagnosing it? In: Southern European Veterinary Conference, 2011, Barcelona. **Proceedings...** Barcelona: 2011.
- PETERSON, M.E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.22, p.2-11, 2007.
- PETERSON, M.E.; KINTZER, P.P. Doenças da Glândula Adrenal. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008, p.363-380.
- RAMSEY, I.K. Trilostane in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, n.2, p.269-283, 2010.
- RAMSEY, I.K.; RICHARDSON, J.; LENARD, Z., *et al.* Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane. **Australian Veterinary Journal**, v.86, n.12, p.491-495, 2008.
- REES, C.A.; BOOTHE, D.M. Evaluation of the effect of cephalixin and enrofloxacin on clinical laboratory measurements of urine glucose in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.224, n.9, p.1455-1458, 2004.
- REINE, N.J. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Mitotane versus trilostane. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.22, n.1, p.18-25, 2007.
- SCHOFIELD, I.; BRODBELT, D.C.; WILSON, A.R.L., *et al.* Survival analysis of 219 dogs with hyperadrenocorticism attending primary care practice in England. **The Veterinary Record**, v.186, n.11, p.348, 2020.
- SHIBATA, S.; FUJITA, T. Mineralocorticoid receptors in the pathophysiology of chronic kidney diseases and the metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.350, n.2, p.273-280, 2012.
- SIEBER-RUCKSTUHL, N.; NETT, C.; REUSCH, C.E. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, n.4, p.506-512, 2002.
- SIEBER-RUCKSTUHL, N.S.; BORETTI, F.S.; WENGER, M., *et al.* Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. **Domestic Animal Endocrinology**, v.31, n.1, p.63-75, 2006.
- SMETS, P.; MEYER, E.; MADDENS, B.; DAMINET, S. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. **General and Comparative Endocrinology**, v.169, n.1, p.1-10, 2010.
- TIROSH, A.; LODISH, M.; LYSSIKATOS, C., *et al.* Coagulation profile in patients with different etiologies for Cushing syndrome: a prospective observational study. **Hormone and Metabolic Research**, v.49, n.5, p.365-371, 2017.
- ULICK, S.; WANG, Z.; BLUMENFELD, D.; PICKERING, T.G. Cortisol inactivation overload: A mechanism of mineralocorticoid hypertension in the Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.74, n.5, p.963-967, 1992.
- VAN DER VUGT-MEIJER, R.H., *et al.* Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17, p.773-780, 2003.
- VAN RIJN, S.J.; GALAC, S.; TRYFONIDOU, M.A., *et al.* The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohort of dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.30, n.4, p.989-995, 2016.
- VAN SLUIJS, F.J.; SJOLLEMA, B.E.; VOORHOUT, G., *et al.* Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adreno-cortical tumour. **The Veterinary Quarterly**, v.17, n.3, p.113-116, 1995.
- VEYTSMAN, I.; NIEMAN, L.; FOJO, T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v.27, n.27, p.4619-4629, 2009.
- WITT, A.L.; NEIGER, R. Adrenocorticotrophic hormone levels in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism following trilostane therapy. **Veterinary Record**, v.154, n.13, p.399-400, 2004.
- YOUNG, R.B.; BRYSON, M.J.; SWEAT, M.L.; STREET, J.C. Complexing of DDT and o, p' DDD with adrenal cytochrome P-450 hydroxylating systems. **Journal of Steroid Biochemistry**, v.4, n.6, p.585-591, 1973.