



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**HIPERADRENOCORTICISMO CANINO:
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE 7 CASOS CLÍNICOS**

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professora Doutora Rute Teixeira.

Catarina de Pina Canteiro, 21701997
2024

www.ulusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO:
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE 7 CASOS CLÍNICOS

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 08 de Março de 2024, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 730/2024, de 19 de Fevereiro de 2024 com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Mariana Batista

Arguente: Professora Doutora Sabrina Legatti

Orientador: Professora Doutora Rute Teixeira

Catarina de Pina Canteiro, 21701997

2024

www.ulusofona.pt

Ao Petrus,

Por me ter ensinado o amor mais puro e encaminhado para este mundo da Medicina Veterinária. Fica a promessa de fazer um bocadinho melhor todos os dias e de que nunca serás esquecido.

Obrigada.

Agradecimentos

Ao longo destes 6 anos foram inúmeras as pessoas que passaram pela minha vida e contribuíram de forma positiva para quem sou hoje. Assim, nunca é demais expressar a minha profunda gratidão para com todos.

A todos os docentes da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias pela transmissão de conhecimentos e exigência diária ao longo de cada ano letivo.

À Professora Rute Teixeira por ter aceitado ser a minha orientadora e pela dedicação, paciência e disponibilidade que demonstrou ao longo destes meses.

Ao Dr. Rui Neves, que me conhece desde sempre, e permite estagiar e aprender diariamente com ele. É uma referência, uma inspiração, um mestre.

Ao GHVS – Hospital Veterinário e a toda a sua equipa pela paciência, compreensão e carinho que amavelmente demonstraram para comigo durante os 5 meses de estágio curricular. Nomeadamente, um especial agradecimento à Dr.^a Inês Caravana pela orientação no hospital e à Dr.^a Sara Gancho por me ter ensinado tanto e ajudado na realização desta dissertação. A toda a equipa de auxiliares e enfermeiros, o meu maior agradecimento por tudo o que me ensinaram e, em particular, à enfermeira Marta Silva pelas horas de estudo, pelo excelente trabalho que realiza na área da fisioterapia e por acreditar em mim.

À minha mãe por acreditar nos meus sonhos, mesmo quando eu duvido, e apoiar diariamente as minhas ideias. Por ser suporte, segurança e proteção.

Ao meu pai que, à sua maneira, demonstra o maior orgulho em mim.

À minha irmã por ser uma segunda mãe e por me ter dado o melhor presente do mundo: a Carolina, a Beatriz e a Mel – o bem mais precioso da minha vida.

Ao Rúben por ser casa, família e viagem. Por não me deixar desistir e até acreditar mais do que eu. Pela paciência eterna, pela compreensão infinita e pelo apoio incondicional. Obrigada por seres a minha pessoa. O mérito deste curso é tanto meu, quanto teu.

Ao Tomás por ser o melhor amigo que eu alguma vez poderia ter escolhido e por me compreender melhor que ninguém. Crescemos juntos, sonhámos juntos e conseguimos. Que as conversas até de madrugada nunca terminem.

À Camila que acompanhou cada passo desta caminhada com um sorriso, uma piada e uma paciência interminável. Mais perto ou mais longe, que o telemóvel continue sempre a só desligar às 3 horas de chamada.

À Inês, a minha companheira de curso, que ficou uma amiga. A única que percebia verdadeiramente o significado das palavras “pausa pedagógica” e com quem fazer trabalhos de grupo era fácil. Que “juntas continuemos a ter 20” para o resto da vida.

À Malis por ser a certeza que este é o caminho certo a seguir.

Ao João por ser a minha estrelinha.

Ao Petrus por me ter mostrado o mundo da Medicina Veterinária e por me ter dado o privilégio de o ter na minha vida todos estes anos.

E, por fim, à L’amour por ter vindo alegrar a nossa vida e ter sido a maior e melhor companhia durante os anos de confinamento.

Resumo

Esta dissertação foi realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e teve como objetivo o desenvolvimento do tema Hiperadrenocorticismismo Canino. Inclui uma revisão bibliográfica extensa sobre esta doença e uma apresentação, bem como uma discussão de sete casos clínicos acompanhados durante o período de estágio curricular.

O Hiperadrenocorticismismo é a terceira endocrinopatia mais prevalente no cão, particularmente na idade adulta a geriátrica, e ocorre devido à presença de níveis elevados da concentração de cortisol no sangue durante um longo período de tempo. A sua etiologia pode ser espontânea devido a uma hipertrofia corticotrófica ou uma neoplasia hipofisária, resultando no hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente ou devido a neoplasias das glândulas adrenais que, por sua vez, dão origem ao hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente. Pode, ainda, ocorrer de forma iatrogénica, nomeadamente devido à administração exógena excessiva e prolongada de glucocorticoides.

O diagnóstico desta patologia deve ter em consideração a história clínica do animal, bem como os achados clínicos no exame físico e nos exames complementares de diagnóstico, particularmente análises sanguíneas (hemograma, bioquímicas e ionograma), urianálise, meios imagiológicos (ecografia abdominal, tomografia computadorizada e ressonância magnética) e testes da função endócrina. Por sua vez, o tratamento médico, nomeadamente o trilostano, é mais utilizado comparativamente ao tratamento cirúrgico. O prognóstico nestes animais é favorável quando diagnosticados atempadamente e devidamente tratados.

Neste relatório de casos clínicos, são descritos sete casos com apresentações clínicas diferentes. Desta forma, nos casos que foi possível acompanhar o seguimento após o diagnóstico definitivo, verificou-se que todos apresentaram melhorias significativas da sintomatologia, bem como da qualidade de vida. O grande desafio destes animais estará relacionado com a possibilidade e capacidade dos tutores em cumprirem as recomendações médico-veterinárias quer ao nível de tratamentos crónicos, quer ao nível das consultas de seguimento, pois é economicamente dispendioso.

Palavras-chave: Endocrinopatia; Hiperadrenocorticismismo canino; Síndrome de *Cushing*; Glândula adrenal; Glucocorticoides; Mineralocorticoides; Cortisol; Trilostano.

Abstract

This dissertation was written in order to complete the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine of Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias and aimed to develop the theme of canine Hyperadrenocorticism. It includes an extensive bibliographic review about this disease, as well as presentation and discussion of seven case-studies followed during the curricular internship period.

Hyperadrenocorticism is the third most prevalent endocrinopathy in dogs, particularly at an adult or geriatric age, and occur due to high levels of cortisol concentration in blood during a long period of time. The etiology can be spontaneous due to a corticotrophic hypertrophy or a pituitary neoplasm, resulting in pituitary dependent hyperadrenocorticism or due to an adrenal gland neoplasm which, in turn, give rise to adrenal dependent hyperadrenocorticism. This disease can also be iatrogenic, namely due to the excessive and prolonged exogenous administrations of glucocorticoids.

The diagnosis of this pathology must take into consideration the clinical history of the animal, as well as the clinical findings on the physical exam and the complementary diagnostic tests, particularly blood work (complete blood count, biochemistry and ionogram), urinalysis, diagnostic imaging (abdominal ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging) and endocrine function tests. On the other hand, the medical treatment, namely trilostano, is most used comparatively to surgical treatment. The prognosis in these animals is favorable when they are diagnosed in time and properly treated.

In this report, seven cases with different clinical presentations are described. So, in cases that it was possible to follow up after the definitive diagnosis, we report that all of them had significant improvements in symptoms, as well as in quality of life. The big challenge of these animals will be related to the possibility and capacity of the owners to comply with veterinary recommendations both in terms of chronic treatments and in terms of follow-up appointments, because all of this is economically expensive.

Keywords: Endocrinopathy; Canine hyperadrenocorticism; Cushing disease; Adrenal gland; Glucocorticoids; Mineralocorticoids; Cortisol; Trilostane.

Abreviaturas e Siglas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*

ADH – Hormona antidiurética ou vasopressina

ALT – Alanina aminotransferase

ALP – Fosfatase alcalina

BID – Duas vezes por dia, do latim *bis in die*

CAMV(s) – Centro(s) de atendimento médico-veterinário(s)

cPLI – *Canine pancreatic lipase immunoreactivity*

CRH – Hormona libertadora da corticotrofina

DA – Dermatite Alérgica

DAPP – Dermatite Alérgica à Picada de Pulga

DI – Diabetes Insípida

DM – Diabetes Mellitus

DRC – Doença Renal Crónica

Eixo H-H-A – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

GA – Glândula Adrenal

GA/Ao – Rácio glândula adrenal-aorta

GA(s) – Glândula(s) Adrenal(is)

GGT – Gama glutamil transpeptidase

HAC – Hiperadrenocorticismo

HAC-AD – Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

HAC-HD – Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

HAC-Ia – Hiperadrenocorticismo iatrogénico

HS – Hipertensão sistémica

HpAC – Hipoadrenocorticismo

IgE – Imunoglobulina E

IM – Via de administração intramuscular

IR – Intervalo de referência

ITU – Infecção do trato urinário

IV – Via de administração intravascular

MP(s) – Membro(s) pélvico(s)

MT(s) – Membro(s) torácico(s)

PF – Polifagia

PU/PD – Poliúria/polidipsia

PO – Por via oral, do latim *Per Os*

QUOD – Dia sim, dia não

RER – Retículo endoplasmático rugoso

stACTH – Teste de estimulação pela ACTH

SC – Via de administração subcutânea

SID – Uma vez por dia, do latim *semel in die*

TC – Tomografia computadorizada

TID – Três vezes por dia, do latim *ter in die*

TSDDA – Teste de supressão com dexametasona em dose alta

TSddb – Teste de supressão com dexametasona em dose baixa

T4 – Tiroxina

TSH – Tirotrófina ou hormona estimuladora da tireoide

TRC – Tempo de repleção capilar

UCCR – Rácio cortisol/creatinina urinária

UPCR – Rácio proteína/creatinina urinária

Lista de Unidades e Símbolos

cm – Centímetros

g/dl – Gramas por decilitro

°C – Graus Celsius

L – Litros

> – Maior

± – Mais ou menos

® – Marca registada

< – Menor

≤ – Menor ou igual

µg/dL – Micrograma por decilitro

mm – Milímetros

mg/dL – Miligrama por decilitro

mg/kg – Miligrama por quilograma

nmol/L – Nanomol por litro

ng/mL – Nanograma por mililitro

% – Percentagem

kg – Quilograma

U/L – Unidade internacional por quilograma

Índice Geral

1. Estágio Curricular.....	26
2. Introdução.....	32
2.1. Anatomia e fisiologia	32
2.1.1. Hipófise e hipotálamo	32
2.1.2. Glândulas adrenais	34
2.1.2.1. Córtex adrenal	35
2.1.2.2. Medula adrenal	36
2.1.3. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	36
2.1.4. Síntese de hormonas	37
2.1.5. Produção, regulação e função dos corticosteroides	37
2.1.5.1. Glucocorticoides	38
2.1.5.2. Mineralocorticoides	38
2.2. Hiperadrenocorticismo	39
2.2.1. Nota histórica	39
2.3. Etiologia e fisiopatologia.....	39
2.3.1. Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente	40
2.3.2. Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente	40
2.3.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico.....	41
2.3.4. Outras possíveis causas de hiperadrenocorticismo	41
2.4. Epidemiologia	42
2.4.1. Idade.....	42
2.4.2. Sexo.....	42
2.4.3. Raça.....	42
2.4.4. Peso	43
2.5. Apresentação clínica	43
2.5.1. Anamnese.....	43

2.5.2. Exame físico.....	43
2.5.3. Sinais clínicos	44
2.6. Meios complementares de diagnóstico.....	45
2.6.1. Análises laboratoriais	45
2.6.1.1. Hemograma	45
2.6.1.2. Bioquímicas sanguíneas e ionograma	45
2.6.1.3. Urianálise	46
2.6.2. Imagiologia	46
2.6.2.1. Radiografia.....	46
2.6.2.2. Ecografia abdominal	47
2.6.2.3. Tomografia computadorizada e ressonância magnética	48
2.6.3. Testes da função endócrina	49
2.6.3.1. Teste de supressão com dexametasona em dose baixa	49
2.6.3.2. Concentração de cortisol basal.....	50
2.6.3.3. Rácio cortisol/creatinina urinário	50
2.6.3.4. Teste de estimulação pela ACTH	50
2.6.3.5. Teste de supressão com dexametasona em dose alta	51
2.6.3.6. Medição de ACTH endógena.....	52
2.7. Tratamento	52
2.7.1. Tratamento médico	53
2.7.1.1. Mitotano	53
2.7.1.2. Trilostano	54
2.7.1.3. Cetoconazol	54
2.7.1.4. Outros tratamentos	55
2.7.2. Tratamento cirúrgico	55
2.7.2.1. Adrenalectomia	55
2.7.2.2. Hipofisectomia	56

2.7.2.3. Outros tratamentos	56
2.8. Seguimento	57
2.9. Prognóstico	58
2.10. Complicações do hiperadrenocorticismismo	59
2.10.1.1. Hipoadrenocorticismismo iatrogénico	59
2.10.1.2. Diabetes Mellitus	59
2.10.1.3. Hipertensão sistémica	60
2.10.1.4. Alterações renais	60
2.10.1.5. Miotonia	61
2.10.1.6. Tromboembolismo	61
3. Materiais e Métodos	62
4. Casos clínicos	63
4.1. Caso clínico 1 – Matias	63
4.1.1. Paciente	63
4.1.2. História clínica	63
4.1.3. Exame de estado geral	64
4.1.4. Lista de problemas	64
4.1.5. Diagnósticos diferenciais	64
4.1.6. Plano	64
4.1.7. Meios complementares de diagnóstico	65
4.1.8. Diagnóstico definitivo	66
4.1.9. Tratamento	66
4.1.10. Seguimento	66
4.2. Caso clínico 2 – Kika	67
4.2.1. Paciente	67
4.2.2. História clínica	67
4.2.3. Exame de estado geral	68

4.2.4. Lista de problemas	68
4.2.5. Diagnósticos diferenciais	68
4.2.6. Plano	68
4.2.7. Exames complementares de diagnóstico	69
4.2.8. Diagnóstico definitivo	70
4.2.9. Tratamento	70
4.2.10. Seguimento	70
4.3. Caso clínico 1 – Brisa	72
4.3.1. Paciente	72
4.3.2. História clínica	72
4.3.3. Exame de estado geral	73
4.3.4. Lista de problemas	73
4.3.5. Diagnósticos diferenciais	73
4.3.6. Plano	74
4.3.7. Exames complementares de diagnóstico	74
4.3.8. Diagnóstico definitivo	75
4.3.9. Tratamento	75
4.3.10. Seguimento	75
4.4. Caso clínico 4 – Bigodes	76
4.4.1. Paciente	76
4.4.2. História clínica	76
4.4.3. Exame de estado geral	77
4.4.4. Lista de problemas	77
4.4.5. Diagnósticos diferenciais	77
4.4.6. Plano	77
4.4.7. Exames complementares de diagnóstico	78
4.4.8. Diagnóstico definitivo	78

4.4.9. Tratamento	79
4.4.10. Seguimento	79
4.5. Caso clínico 5 – Mel	82
4.5.1. Paciente	82
4.5.2. História clínica	82
4.5.3. Exame de estado geral	82
4.5.4. Lista de problemas	83
4.5.5. Diagnósticos diferenciais	83
4.5.6. Plano	83
4.5.7. Exames complementares de diagnóstico	84
4.5.8. Diagnóstico definitivo	84
4.5.9. Tratamento	85
4.5.10. Seguimento	85
4.6. Caso clínico 6 – Sissi	88
4.6.1. Paciente	88
4.6.2. História clínica	88
4.6.3. Exame de estado geral	88
4.6.4. Lista de problemas	89
4.6.5. Diagnósticos diferenciais	89
4.6.6. Plano	89
4.6.7. Exames complementares de diagnóstico	89
4.6.8. Diagnóstico definitivo	90
4.6.9. Tratamento	90
4.6.10. Seguimento	90
4.7. Caso clínico 7 – Toti	93
4.7.1. Paciente	93
4.7.2. História clínica	93

4.7.3. Exame de estado geral	95
4.7.4. Lista de problemas	95
4.7.5. Diagnósticos diferenciais	95
4.7.6. Plano	95
4.7.7. Exames complementares de diagnóstico	96
4.7.8. Diagnóstico definitivo	96
4.7.9. Tratamento	96
4.7.10. Seguimento	97
5. Discussão	102
6. Conclusão	120
7. Referência bibliográficas	122
8. Anexos	I
8.1. Anexo A – Caso clínico 1	I
8.2. Anexo B – Caso clínico 2	V
8.3. Anexo C – Caso clínico 3	VIII
8.4. Anexo D – Caso clínico 4	XIII
8.5. Anexo E – Caso clínico 5	XIX
8.6. Anexo F – Caso clínico 6	XXV
8.7. Anexo G – Caso clínico 7	XXVIII
8.8. Anexos – Discussão	XLII

Índice de Figuras

Figura 1 – Sistema hipotálamo-hipófise com a sua vascularização e locais de produção, armazenamento e libertação de hormonas. (Adaptado de Junqueira & Carneiro, 2013).	32
Figura 2 – Topografia das Glândulas Adrenais (GAs) nos cães. 1, 1', GA direita e esquerda; 2, Rim esquerdo; 3, Aorta; 4, Veia cava caudal; 5, Vasos frenicoabdominais; 6, Vasos renais; 7, Veia ovárica; 8, Útero; 9, Bexiga (Adaptado de Dyce <i>et al.</i> , 2017)	35
Figura 3 – Mecanismo de controlo de secreção de ACTH e de glucocorticoides. (Junqueira & Carneiro, 2013).....	36
Figura 4 – Esquema do local de ação dos inibidores da esteroidogénese. (Sanders <i>et al.</i> , 2018).....	53
Figura 5 – Matias na primeira consulta de seguimento	63
Figura 6 – Radiografia torácica, projeção laterolateral direita, onde se visualiza a estenose da traqueia (círculo). Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	63
Figura 7 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 7,6mm no polo cranial e 6,8mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	65
Figura 8 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 6,2mm no polo cranial e 4,8mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	65
Figura 9 – Kika na primeira consulta de seguimento	67
Figura 10 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 3,8mm no polo cranial e 4,7 mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	69
Figura 11 – Kika na primeira consulta de seguimento com hiperpigmentação no abdómen	70
Figura 12 – Kika na primeira consulta de seguimento com abdómen pendular	70
Figura 13 – Brisa na primeira consulta de seguimento	72

Figura 14 – Brisa na primeira consulta de endocrinologia com alopecia simétrica e bilateral na região dorsal.....	73
Figura 15 – Brisa na primeira consulta de endocrinologia com “cauda de rato”	73
Figura 16 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 7,2 mm. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário	74
Figura 17 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 6,9mm no polo cranial e 6,5mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	74
Figura 18 – Bigodes na última consulta de seguimento em Dezembro de 2022.....	76
Figura 19 – Bigodes na consulta de seguimento em Dezembro de 2022, sem lesões aparentes	81
Figura 20 – Mel na última consulta de seguimento em Janeiro de 2023.....	82
Figura 21 – Mel na consulta em Abril de 2022 com alopecia simétrica e bilateral (flanco direito)	83
Figura 22 – Mel na consulta em Abril de 2022 com alopecia simétrica e bilateral (flanco esquerdo)	83
Figura 23 – Mel na consulta em Abril de 2022 com calcinose cutânea na região perineal	83
Figura 24 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 9,0mm no polo cranial e 10,8 mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	84
Figura 25 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 7,5mm no polo cranial e 9,9mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	84
Figura 26 – Mel na consulta de seguimento em Janeiro de 2023 com melhorias significativas na calcinose cutânea da região perineal	87
Figura 27 – Mel na consulta de seguimento em Janeiro de 2023 com melhorias significativas na alopecia simétrica e bilateral (flanco esquerdo)	87

Figura 28 – Sissi na terceira consulta de seguimento	88
Figura 29 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 4,6mm no polo cranial e 5,7mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	89
Figura 30 – Sissi na terceira consulta de seguimento com melhoria da qualidade do pelo e da hipotricose na região dorsal	91
Figura 31 – Toti na sétima consulta de seguimento	93
Figura 32 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 4,8mm no polo cranial e 4,2mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	97
Figura 33 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 3,5mm no polo cranial e 3,2mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.	97
Figura 34 – Toti com pequenas pápulas crostosas em cicatrização na região dorsal	101

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição dos dias de estágio consoante a área atribuída.....	26
Tabela 2 – Distribuição da casuística cirúrgica consoante o tipo de intervenção	27
Tabela 3 – Distribuição casuística clínica por especialidade	29
Tabela 4 – Células secretoras da <i>pars distalis</i> da hipófise e respetivas hormonas produzidas. (Adaptado de Junqueira & Carneiro, 2013).....	33
Tabela 5 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, ao Matias, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.	65
Tabela 6 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Matias, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia	66
Tabela 7 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Kika, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital....	69
Tabela 8 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Kika, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	71
Tabela 9 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Brisa, 6 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital	75
Tabela 10 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, ao Bigodes, na primeira consulta de endocrinologia no hospital, consequente ao internamento, em Dezembro de 2021	78
Tabela 11 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.....	79
Tabela 12 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	80
Tabela 13 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	80
Tabela 14 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	80

Tabela 15 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na quinta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	81
Tabela 16 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Mel, 2 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital	84
Tabela 17 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	85
Tabela 18 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	85
Tabela 19 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	86
Tabela 20 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	86
Tabela 21 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Sissi, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital....	90
Tabela 22 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.....	91
Tabela 23 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	91
Tabela 24 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	92
Tabela 25 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	92
Tabela 26 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, ao Toti, 12 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital	96
Tabela 27 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.....	97
Tabela 28 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	98

Tabela 29 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	98
Tabela 30 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	99
Tabela 31 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na quinta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	100
Tabela 32 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na sexta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital	100
Tabela 33 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH e do doseamento do fenobarbital realizado, ao Toti, na sétima consulta de seguimento de endocrinologia, no hospital	101
Tabela A1 – Resultados do hemograma realizado, ao Matias, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	I
Tabela A2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, ao Matias, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.	II
Tabela A3 – Resultados da análise de urina tipo II realizada, ao Matias, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.	III
Tabela A4 – Relatório da ecografia abdominal realizada, ao Matias, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	IV
Tabela B1 – Resultados do hemograma realizado, à Kika, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	V
Tabela B2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Kika, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	VI
Tabela B3 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Kika, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	VII
Tabela C1 – Resultados do doseamento de TSH e T4 realizado, à Brisa, na consulta de dermatologia, em Janeiro de 2021 no hospital	VIII
Tabela C2 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Brisa, na consulta de dermatologia, em Janeiro de 2021 no hospital.	IX

Tabela C3 – Resultados do hemograma realizado, à Brisa, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	X
Tabela C4 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Brisa, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	XI
Tabela C5 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Brisa, 15 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital	XII
Tabela D1 – Resultados do doseamento de TSH e T4 realizado, ao Bigodes, na consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.....	XIII
Tabela D2 – Relatório da ecografia abdominal realizada, ao Bigodes, na consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital	XIV
Tabela D3 – Resultados do hemograma realizado, ao Bigodes, durante o internamento após a consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital	XV
Tabela D4 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, ao Bigodes, durante o internamento após a consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital	XVI
Tabela D5 – Resultados do ionograma realizado, ao Bigodes, durante o internamento após a consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital	XVII
Tabela D6 – Resultados do doseamento de anticorpos anti-tireoglobulina realizado, ao Bigodes, após o internamento decorrente da consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital	XVIII
Tabela E1 – Resultados do hemograma realizado, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital	XIX
Tabela E2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital.....	XX
Tabela E3 – Resultados da análise de urina tipo II realizada, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital.....	XXI
Tabela E4 – Resultados da urocultura realizada, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital	XXII

Tabela E5 – Resultados do hemograma realizado, à Mel, na primeira consulta de endocrinologia no hospital, um mês após a consulta de medicina interna, em Março de 2022	XVIII
Tabela E6 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Mel, na primeira consulta de endocrinologia no hospital, um mês após a consulta de medicina interna, em Março de 2022	XXIV
Tabela F1 – Resultados do hemograma realizado, à Sissi, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	XXV
Tabela F2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Sissi, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	XXVI
Tabela F3 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Sissi, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.....	XXVII
Tabela G1 – Resultados do hemograma e análises bioquímicas realizadas, ao Toti, na consulta de urgência, em Julho de 2016, no hospital	XXVIII
Tabela G2 – Resultados do doseamento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais realizado, ao Toti, 3 dias após a consulta de urgência, em Julho de 2016, no hospital	XXIX
Tabela G3 – Resultados do hemograma e análises bioquímicas realizadas, ao Toti, 6 meses após a consulta de urgência, em Julho de 2016, no hospital	XXX
Tabela G4 – Resultados do perfil de convulsões, composto por hemograma e alguns parâmetros bioquímicos, realizado, ao Toti, na consulta de urgência, em Maio de 2020, no hospital	XXXI
Tabela G5 – Resultado do doseamento do cálcio realizado, ao Toti, 3 dias após a consulta de urgência, em Maio de 2020, no hospital.....	XXXIII
Tabela G6 – Resultado do doseamento do fenobarbital realizado, ao Toti, na consulta de seguimento, em Fevereiro de 2021, no hospital	XXXIV
Tabela G7 – Resultado das análises bioquímicas realizadas, ao Toti, na consulta de seguimento, em Fevereiro de 2021, no hospital	XXXV
Tabela G8 – Resultados do doseamento de TSH e T4 realizado, ao Toti, na primeira consulta de endocrinologia no hospital	XXXVI

Tabela G9 – Resultado das análises bioquímicas, particularmente dos parâmetros hepáticos, realizadas, ao Toti, na primeira consulta de endocrinologia no hospital	XXXVII
Tabela G10 – Resultados do teste <i>screening</i> para alérgenos ambientais realizado, ao Toti, na consulta de seguimento de dermatologia, em Outubro de 2022, no hospital veterinário	XXXVIII
Tabela G11 – Resultados do teste para identificação exata dos alérgenos envolvidos no aumento da IgE realizado, ao Toti, na consulta de seguimento de dermatologia, em Novembro de 2022, no hospital.....	XXXIX
Tabela G12 – Esquema de imunoterapia - <i>artuvetrin therapy</i> ®	XLI
Tabela 34 – “ <i>Vetoryl® Capsules (trilostane) – Monitoring Form</i> ”. Formulário gentilmente cedido pela Dechra Veterinary Products	XLII
Tabela 35 – “ <i>CushQol-pet: Cushing’s quality-of-life questionnaire</i> ”. Questionário gentilmente cedido pela Dechra Veterinary Products	XLIII
Tabela 36 – “Pontuação Clínica da Síndrome de <i>Cushing</i> ”. Formulário gentilmente cedido pela Dechra Veterinary Products	XLV

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição casuística clínica por espécie animal	28
Gráfico 2 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico realizados e/ou observados	30

1. Estágio Curricular

O estágio curricular, no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, decorreu no GHVS – Hospital Veterinário, na Sobreda, entre os dias 3 de Outubro de 2022 e 28 de Fevereiro de 2023, perfazendo um total de 927 horas em turnos rotativos de 9 horas que abrangiam manhãs, tardes e noites.

Ao longo destes 5 meses, foi possível acompanhar vários médicos veterinários de diversas especialidades e passar por áreas diferentes (tabela 1), nomeadamente consultas, cirurgias e internamento, realizando e auxiliando nos exames complementares de diagnóstico, sempre sob a orientação da Dr.^a Maria Inês Caravana, diretora clínica, e a tutoria da Dr.^a Sara Gancho, chefe de equipa médica.

Adicionalmente, por mês era definido um dia de estudo cujo objetivo era aprofundar os conhecimentos sobre uma patologia de felinos e outra de caninos realizando um trabalho que, posteriormente, era apresentado e discutido com a orientadora e as restantes estagiárias. As patologias atribuídas eram tendencialmente sobre casos clínicos que estavam a ser acompanhados no internamento como, por exemplo, triadite felina, cardiomiopatia hipertrófica, hipoadrenocorticismo, doença mixomatosa da válvula mitral, entre outros.

Tabela 1 – Distribuição dos dias de estágio consoante a área atribuída.

Área atribuída	Quantidade de dias
Consultas	50
Internamento	43
Cirurgia	6
Dia de estudo	4

Houve ainda a oportunidade de participar em diversos *Lunch and Learn*, onde foram apresentados novos produtos de diversas marcas e laboratórios, nomeadamente desparasitantes, vacinas, rações, anti-inflamatórios e produtos dermatológicos.

Relativamente ao serviço de cirurgia estavam definidos dois dias por semana para a realização de cirurgias eletivas, nos quais foi permitido acompanhar o médico-cirurgião, participando desde a preparação do paciente, a anestesia, o procedimento cirúrgico e o pós-cirúrgico até à alta clínica do animal. Foi, ainda, permitida a realização de

orquiectomia em felinos e higienização da cavidade oral em caninos de forma autónoma, sempre com a supervisão do médico-cirurgião e do enfermeiro-chefe.

Para além das cirurgias eletivas, uma vez que o GHVS disponibiliza serviço de urgências 24 horas, foi também possível assistir e auxiliar em cirurgias de urgência, nomeadamente gastropexias secundárias a torções gástricas, esplenectomias devido a hemangiossarcoma com hemorragia intra-abdominal e endoscopias, gastrotomias, enterotomias e enterectomias subsequentes à ingestão de corpos estranhos.

Assim, na tabela 2 estão descritos os vários procedimentos cirúrgicos que a autora teve a oportunidade de assistir e, por vezes, auxiliar. Constata-se que os tipos de intervenção com maior prevalência foram a orquiectomia, a ovariectomia, a exérese de massa cutânea, a higienização da cavidade oral e a sutura de lacerações. Por sua vez, a laparotomia exploratória, a resolução de hérnias, a gastrotomia, a gastropexia, a esplenectomia, a enterotomia e a enterectomia são procedimentos com uma prevalência inferior, pois maioritariamente ocorriam em situações de urgência, contrariamente às restantes cirurgias eletivas.

Tabela 2 – Distribuição da casuística cirúrgica consoante o tipo de intervenção.

Tipo de intervenção	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Orquiectomia	19	12%
Sutura de lacerações	19	12%
Exérese de massa cutânea	18	12%
Ovariectomia	17	11%
Higienização da cavidade oral	15	10%
Colocação de sonda esofágica	14	9%
Ortopedia	12	8%
Endoscopia	9	6%
Mastectomia total ou parcial	8	5%
Gastrotomia	6	4%
Esplenectomia	5	3%
Enterotomia	3	2%
Gastropexia	3	2%
Laparotomia exploratória	3	2%

Enterectomia	2	1%
Resolução de hérnia inguinal	1	1%
Resolução hérnia do hiato	1	1%
Total	155	100%

No que diz respeito às consultas foi possível acompanhar os médicos nas diversas especialidades, aprendendo diferentes formas de abordagem clínica, discutindo cada caso com o médico, nomeadamente a terapêutica e os exames complementares de diagnóstico necessários. Foi também permitido realizar consultas de forma autónoma, sob supervisão do médico responsável, particularmente consultas de medicina preventiva. Assim, foi desenvolvida a capacidade de comunicação com o tutor, a abordagem ao animal e foi possível colocar em prática os conhecimentos obtidos.

Casuística de consultas por espécie

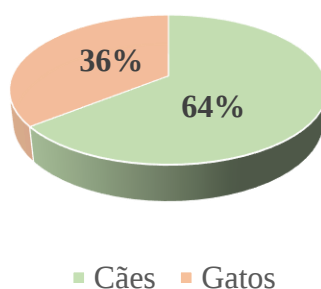


Gráfico 1 – Distribuição casuística clínica por espécie animal.

No gráfico acima (gráfico 1) verifica-se que houve uma maior casuística de cães em consulta quando comparado com os gatos durante o período de estágio. Assim, foi possível presenciar 256 consultas de cães (64%) e 142 de gatos (36%), perfazendo um total de 398 consultas, em diversas especialidades.

Por sua vez, na tabela 3 encontram-se discriminadas a frequência absoluta e relativa das consultas consoante as diferentes especialidades. Verifica-se que a medicina preventiva tem uma prevalência significativamente superior às restantes especialidades, seguida das consultas de acompanhamento pós-cirúrgico, urgências e gastroenterologia. De seguida, já com uma prevalência inferior encontram-se as consultas de nefrologia, onde se constatou que a maioria da casuística eram gatos, predominantemente obstruídos e com indicação de internamento. Com uma prevalência semelhante encontram-se as consultas de dermatologia, ortopedia, oncologia e endocrinologia. Por fim, com uma prevalência significativamente inferior destacam-se as consultas de pneumologia,

pediatria, otorrinolaringologia, cardiologia, oftalmologia, reprodução e obstetrícia, infecciosas, neurologia e odontologia.

Por vezes, os animais apresentavam-se à consulta com patologias concomitantes de diferentes especialidades realizando-se, assim, um trabalho de equipa e multidisciplinar.

Tabela 3 – Distribuição casuística clínica por especialidade.

Especialidade	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Medicina Preventiva	106	27%
Pós-cirúrgico	58	15%
Urgências	39	10%
Gastroenterologia	39	10%
Nefrologia	27	7%
Dermatologia	25	6%
Ortopedia	23	6%
Oncologia	17	4%
Endocrinologia	15	4%
Pneumologia	10	3%
Pediatria	10	3%
Otorrinolaringologia	7	2%
Cardiologia	5	1%
Oftalmologia	5	1%
Reprodução e Obstetrícia	5	1%
Infecciosas	3	0,8%
Neurologia	3	0,8%
Odontologia	1	0,3%
Total	398	100%

No serviço de internamento foi possível acompanhar muitos casos desde o momento da sua entrada, solicitar exames complementares de diagnóstico e interpretá-los, definir pautas terapêuticas e adaptá-las consoante a evolução dos animais até ao momento da sua alta clínica. Assim, foi possível praticar a contenção dos animais, a colocação e remoção de cateteres, a colheita de sangue, a colocação de algálias, a sutura

de lacerações, a medição da pressão arterial, a medição da glicémia e do lactato, a limpeza de feridas, a colocação de pensos com e sem tala, a alimentação forçada e por sonda esofágica, a administração de fármacos, a entubação e a colocação de *microchips*.

Foi também permitido auxiliar em situações de urgência, nomeadamente reanimações cardiorrespiratórias, procedimentos como pericardiocentese, toracocentese, abdominocentese, cistocentese, transfusões de sangue, inseminação artificial e colheita de sémen com avaliação macro e microscópica.

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico foi possível realizar e auxiliar a equipa médica e de enfermagem nos exames radiográficos e ecográficos, bem como na realização de tomografia computadorizada (TC), no processamento de amostras sanguíneas no laboratório interno e nas requisições, quando era necessário enviar as amostras para laboratório externo, nos testes rápidos de diagnóstico, nomeadamente de Leishmaniose, Parvovirose, Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Vírus da Leucemia Felina (FeLV), nas culturas fúngicas (DTM), na realização de punções aspirativas por agulha fina (PAAF) de massas e citologias dermatológicas e/ou auriculares (gráfico 2).

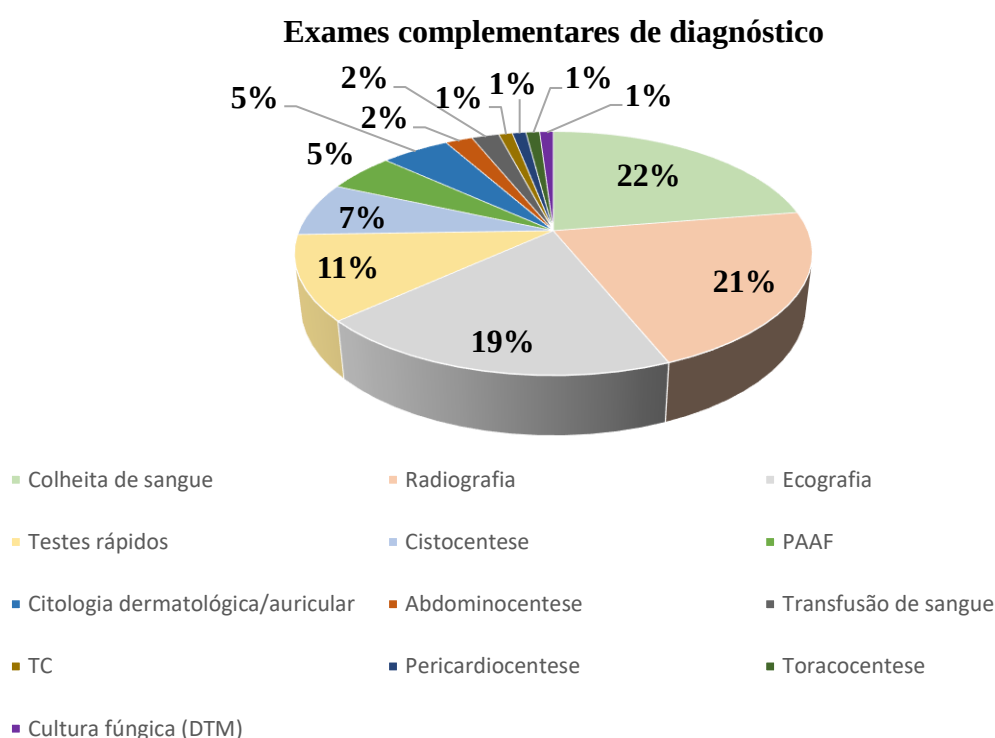


Gráfico 2 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico realizados e/ou observados.

Por fim, foi possível ter uma participação ativa em 45 sessões de fisioterapia cujo objetivo passava pela reabilitação de animais que tinham sido submetidos a intervenção cirúrgica para resolução de hérnias discais ou animais que apresentavam tetraparesia sem indicação cirúrgica e para melhorar a qualidade de vida de animais seniores com dores osteoarticulares.

As sessões de fisioterapia estavam adaptadas às necessidades de cada animal e eram constituídas por electroestimulação, laser, passadeira terrestre, passadeira aquática, exercícios de equilíbrio, de estimulação da sensibilidade e da propriocepção, bem como alongamentos.

O estágio foi uma etapa de grande aprendizagem, não só de conhecimentos científicos como também de desenvolvimento do pensamento crítico, da necessidade de adaptação às diferentes abordagens aos animais consoante o seu temperamento, da capacidade de comunicação com os tutores e relação com os restantes profissionais. A rotação pelos diferentes turnos permitiu desenvolver a capacidade de resiliência e conhecer a realidade da medicina veterinária aplicando e adaptando os conhecimentos teórico-práticos ao panorama atual.

De um modo geral, o estágio foi um período de valorização e realização pessoal que permitiu a perceção das áreas de maior interesse, nomeadamente a endocrinologia, o que levou à realização deste relatório de casos clínicos.

2. Introdução

2.1. Anatomia e Fisiologia

2.1.1. Hipófise e hipotálamo

A hipófise ou glândula pituitária é um pequeno órgão localizado na *sella turcica* que se liga ao hipotálamo através de um pedículo. Possui uma dupla origem embrionária: nervosa e ectodérmica. A porção nervosa desenvolve-se a partir do diencéfalo numa direção caudal e constitui o pedículo da glândula que é responsável por manter a continuidade com o sistema nervoso. A porção ectodérmica desenvolve-se a partir da ectoderme oral embrionária numa direção cranial, formando a bolsa de *Rathke* (Perez-Castro, Renner, Haedo, Stalla, & Arzt, 2012). Tendo por base a sua origem embrionária, a hipófise pode ser dividida em duas glândulas, nomeadamente a neuro-hipófise e a adeno-hipófise que se encontram unidas anatomicamente (Figura 1), porém possuem funções diferentes (Yeung, Chana, Leung & Chenga, 2006).

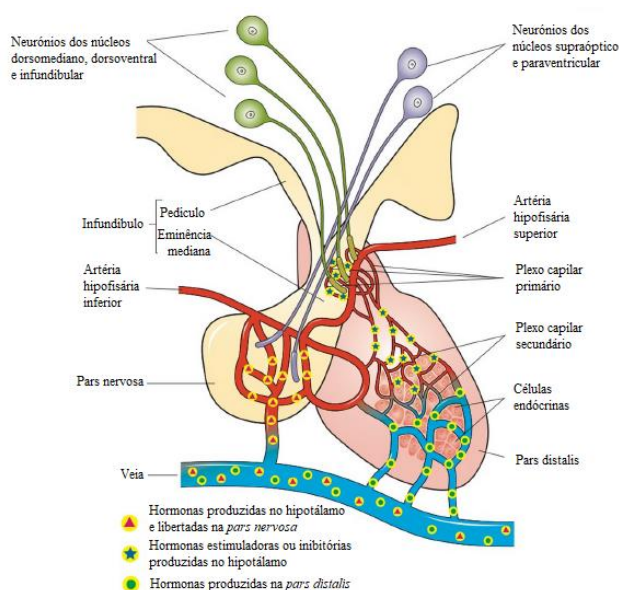


Figura 1 – Sistema hipotálamo-hipófise com a sua vascularização e locais de produção, armazenamento e libertação de hormonas. (Adaptado de Junqueira & Carneiro, 2013).

A neuro-hipófise, porção de origem nervosa, é constituída pela *pars nervosa* e pelo infundíbulo, pedículo de fixação e conexão ao hipotálamo (Perez-Castro *et al.*, 2012). Nesta glândula destacam-se os neurónios neurosecretores, pois estes produzem substâncias que são libertadas diretamente na corrente sanguínea e que vão atuar em órgãos-alvo afastados do local onde foram produzidas (Dyce, Sack & Wensing, 2017). Ressalva-se ainda que, contrariamente às hormonas secretadas pela adeno-hipófise que

influenciam outros tecidos a produzir hormonas, as substâncias secretadas pela neuro-hipófise provocam diretamente uma resposta nos tecidos (Cunningham, 2004).

Assim, as duas hormonas produzidas pela neuro-hipófise, particularmente nos núcleos supra-ótico e paraventricular, são a vasopressina ou hormona antidiurética (ADH) e a ocitocina (Rosso & Mienville, 2009). A ADH tem como principal efeito a antidiurese, ou seja, promove o aumento da retenção de água pelos rins e, consequentemente, tem um papel no controlo do equilíbrio hídrico do organismo. Tem, ainda, um efeito na contração do músculo liso do sistema vascular, influenciando também a pressão sanguínea (Schwartz & Reid, 1983). Por sua vez, a ocitocina influencia a contração das células mioepiteliais que envolvem os alvéolos da glândula mamária e o miométrio uterino (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

A adeno-hipófise, porção com origem na ectoderme, não tem ligação com o sistema nervoso e pode ser dividida em três porções, mais concretamente a *pars distalis*, a *pars tuberalis* e a *pars intermedia* (Perez-Castro *et al.*, 2012).

Relativamente à *pars distalis* sabe-se que constitui cerca de 80% da massa da hipófise e é formada por células epiteliais cuboides ou poligonais, responsáveis por produzir hormonas, fatores de crescimento e citoquinas que, por sua vez, ficam armazenadas em grânulos de secreção. Através de técnicas de imunocitoquímica e de hibridação *in situ*, é possível distinguir os cinco principais tipos de células secretoras (Tabela 4). As células da *pars distalis* são controladas por diversos mecanismos, particularmente por hormonas produzidas no hipotálamo que, após a sua libertação, são transportadas pelo plexo capilar até à *pars distalis* (Yeung *et al.*, 2006; Rizzoti, 2010; Perez-Castro *et al.*, 2012).

Tabela 4 – Células secretoras da *pars distalis* da hipófise e respetivas hormonas produzidas. (Adaptado de Junqueira & Carneiro, 2013).

Célula	Hormona produzida	Principais atividades fisiológicas
Somatotróficas	Hormona de crescimento (GH)	Promove o crescimento dos ossos longos e atua no metabolismo em vários locais do organismo através de somatomedinas (IGF-1) sintetizadas no fígado e noutros locais.

Lactotróficas	Prolactina (PRL)	Promove o desenvolvimento da glândula mamária durante a gestação e estimula a secreção de leite.
Gonadotróficas	Hormona folículo-estimulante (FSH) Hormona luteinizante (LH)	FSH – Promove o crescimento dos folículos ovários e a secreção de estrogênio no caso das mulheres; nos homens estimula a espermatogênese. LH – Promove a ovulação e secreção de progesterona nas mulheres; nos homens estimula as células de <i>Leydig</i> e a secreção de androgênios.
Tireotróficas	Hormona estimuladora da tireoide (TSH)	Estimula a síntese e secreção da hormona tirotrófina.
Corticotróficas	Produtos da clivagem pró-opiomelanocortina (POMC): hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e hormona melanotrófica	ACTH – Estimula a secreção de glucocorticoides no córtex adrenal; MSH – Estimula a produção de melanina.

Considera-se, assim, que o hipotálamo é uma área do diencefalo que forma o assoalho do terceiro ventrículo e detém a importante função de controlar a hipófise e, por conseguinte, várias atividades do organismo, com o objetivo de manter o animal vivo (Rizzoti, 2010). Assim, atribui-se ao hipotálamo o controlo do ritmo biológico, do apetite, da temperatura corporal, da *performance* cardiovascular, do comportamento sexual, do sono e das emoções (Dyce *et al.*, 2017).

2.1.2. Glândulas adrenais (GAs)

As GAs localizam-se no espaço retroperitoneal e craniomedialmente ao rim ipsilateral (Figura 2) (Alkhazraji, Zghair & Naser, 2023). Considera-se que a glândula adrenal (GA) esquerda tem um formato semelhante a um amendoim, enquanto a GA direita se assemelha a uma vírgula com um ângulo acentuado na sua porção medial (Barberet & Saunders, 2010).

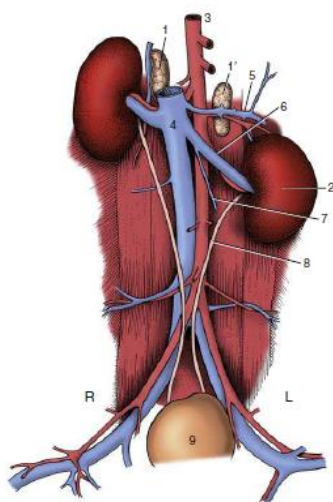


Figura 2 – Topografia das Glândulas Adrenais (GAs) nos cães. 1, 1', GA direita e esquerda; 2, Rim esquerdo; 3, Aorta; 4, Veia cava caudal; 5, Vasos frenicoabdominais; 6, Vasos renais; 7, Veia ovárica; 8, Útero; 9, Bexiga (Adaptado de Dyce *et al.*, 2017).

A GA direita localiza-se ventralmente ao processo transversal da última vértebra torácica e dorsolateral à veia cava caudal. Por sua vez, a GA esquerda está localizada ventralmente ao processo transversal da segunda vértebra lombar, imediatamente caudal à origem da artéria mesentérica cranial e da artéria celíaca (Barberet & Saunders, 2010). O tamanho das GAs varia com a idade, a raça e as condições fisiológicas de cada animal (Konig & Liebich, 2016).

Morfológicamente é possível identificar diferentes estruturas, nomeadamente a cápsula fibrosa que envolve toda a glândula, o córtex, camada mais externa, e a medula, camada mais interna que envolve a veia central (Mitani, 2014).

2.1.2.1. Córtex adrenal

O córtex adrenal pode ser subdividido em três camadas concêntricas, sendo a *zona glomerulosa* a mais externa, seguida da *zona fasciculata* e da *zona reticularis* (Mitani, 2014).

Consoante a sua função fisiológica principal, as hormonas esteroides secretadas pelo córtex adrenal podem ser divididas em três grupos, nomeadamente os glucocorticoides, os mineralocorticoides e os androgénios. A *zona glomerulosa* é responsável por secretar o principal mineralocorticoide, a aldosterona, enquanto as células da *zona fasciculata*, bem como as da *zona reticularis*, porém com menor relevância, são responsáveis por secretar os glucocorticoides. Por sua vez, a *zona*

reticularis produz os androgénios que vão ter um papel ativo na formação e desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos (Rosol, Yarrington, Latendresse, & Capen, 2001).

2.1.2.2. Medula adrenal

A medula adrenal é constituída por células poliédricas organizadas em cordões ou aglomerados arredondados e por células ganglionares parassimpáticas. No interior do citoplasma destas células encontram-se grânulos que contêm epinefrina e norepinefrina, substâncias que pertencem à classe das catecolaminas (Mitani, 2014). A epinefrina tem como função estimular o sistema nervoso simpático, enquanto a norepinefrina tem influência na pressão sanguínea (Hjemdahl, Belfrage & Daleskog, 1979). Assim, juntamente com o sistema nervoso autónomo, a medula adrenal é responsável por coordenar a reação do organismo a situações de *stress* agudo (Mitani, 2014).

2.1.3. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (H-H-A)

O hipotálamo produz a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) que é transportada até à *pars distalis* da hipófise, onde estimula as células corticotróficas a secretarem a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) que, por sua vez, estimula o córtex adrenal a produzir as hormonas esteroides (Figura 3) (Yeung *et al.*, 2006; Perez-Castro *et al.*, 2012).

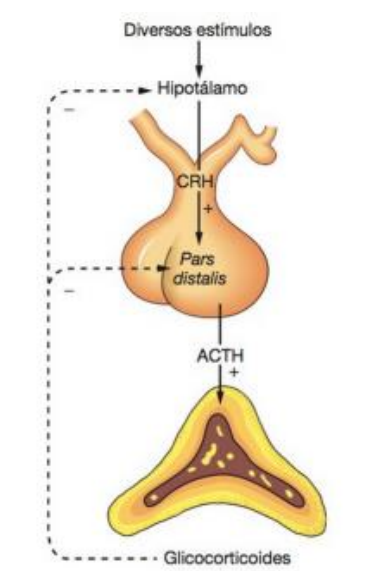


Figura 3 – Mecanismo de controlo de secreção de ACTH e de glucocorticoides. (Junqueira & Carneiro, 2013).

2.1.4. Síntese de hormonas

As hormonas são definidas como substâncias químicas produzidas por glândulas endócrinas específicas. Estas substâncias são transportadas pelo sistema vascular e, mesmo em baixas concentrações, vão atuar em órgãos-alvo distantes. Assim, pode-se dividir as hormonas em várias classes, nomeadamente as proteínas e os peptídeos, as aminas e os esteroides (Vala *et al.*, 2013).

A síntese das hormonas proteicas e peptídicas começa nos ribossomas através de proteínas precursoras denominadas como pré-pró-hormonas. Inicialmente a porção “pré” adere ao retículo endoplasmático rugoso (RER) e a pré-pró-hormona é transportada para o seu interior, onde se encontra uma peptidase responsável por remover a porção “pré”. A pró-hormona é libertada do RER dentro de vesículas secretoras que se deslocam para o complexo de Golgi, onde se formam grânulos secretores que se mantêm armazenados no interior de glândulas.

Contrariamente às hormonas proteicas, as esteroides são lipofílicas e a sua síntese ocorre através de moléculas de acetado de dois carbonos dentro das células ou, maioritariamente, a partir do colesterol sintetizado no fígado (Cunningham, 2004).

2.1.5. Produção, regulação e função dos corticosteroides

Através de um recetor da membrana das células produtoras de hormonas esteroides, as lipoproteínas de baixa densidade conseguem passar para o interior da célula por endocitose, onde ocorre a sua degradação pelas enzimas lisossomais. Desta forma, o colesterol é libertado e pode ser utilizado de imediato para a síntese de hormonas esteroides ou ficar armazenado dentro de grânulos, na forma de éster, dentro da célula.

Por sua vez, no interior das mitocôndrias ocorre a clivagem da cadeia lateral do colesterol para a forma de pregnenolona. De seguida, dependendo dos diferentes compartimentos da célula e da presença de enzimas específicas, ocorre a síntese de cada tipo de hormona esteroide. No caso particular das hormonas adrenocorticais, a sua síntese termina nas células do córtex adrenal, pois é onde se encontra a enzima hidroxilase. Imediatamente a seguir à sua formação, estas hormonas são excretadas por difusão simples através da membrana celular, uma vez que não é possível o seu armazenamento no interior das células (Cunningham, 2004; Kishimoto *et al.*, 2004).

As hormonas esteroides subdividem-se em duas categorias: hormonas adrenocorticais (glucocorticoides e mineralocorticoides) e hormonas sexuais (estrogénios, progesterona e androgénios) (Syme *et al.*, 2001; Javadi *et al.*, 2006).

A regulação da secreção dos glucocorticoides ocorre maioritariamente através de um mecanismo de *feedback* negativo exercido sobre o eixo H-H-A, ou seja, o aumento da concentração destas hormonas, particularmente do cortisol, vai influenciar o hipotálamo e a hipófise a diminuir a produção de CRH e ACTH, respetivamente. As hormonas CRH e ACTH têm uma secreção pulsátil, o que resulta numa oscilação da concentração plasmática do cortisol ao longo do dia (Bamberger, Schulte & Chrousos, 1996; Taves, Gomez-Sanchez & Soma, 2011; Yamanaka, Okuda & Mizuno, 2019).

Por sua vez, a regulação da secreção dos mineralocorticoides, particularmente da aldosterona, é pouco influenciada pela ação da ACTH, tendo o sistema renina-angiotensina e a concentração plasmática de potássio um maior impacto na sua regulação (Goy-Thollot, Péchereau, Kéroack, Dezempte, & Bonnet, 2002).

2.1.5.1. Glucocorticoides

Os glucocorticoides têm um papel fundamental no organismo, uma vez que são responsáveis por regular o metabolismo dos hidratos de carbono, das proteínas e dos lípidos através da gluconeogénese, bem como suprimir a resposta imune e influenciar o comportamento (Taves *et al.*, 2011).

Considera-se que o cortisol é a hormona responsável pela resposta do organismo em períodos de *stress* prolongado, nomeadamente fome, inflamação crónica e infeção. Assim, o cortisol evita que, perante estas situações, ocorra uma reação pró-inflamatória exagerada e prejudicial para o organismo, atuando como anti-inflamatório e imunossupressor, bem como mantendo a normoglicemia e prevenindo a hipertensão arterial (Bamberger *et al.*, 1996; Vassiliou *et al.*, 2021).

2.1.5.2. Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides, em particular a aldosterona, têm como função manter o equilíbrio do sódio, do potássio e da água no organismo, tendo, por isso, um impacto direto na pressão arterial (Rosol *et al.*, 2001). Esta hormona atua ao nível dos túbulos contornados distais dos rins, da mucosa gástrica, das glândulas salivares e sudoríparas, contribuindo para a absorção de sódio (Agarwal & Mirshahi, 1999; Taves *et al.*, 2011).

Os mineralocorticoides também apresentam alguma atividade idêntica aos glucocorticoides, porém esta é mais evidente quando se aplica uma terapêutica com estas substâncias numa dose superior aos níveis endógenos normais (Reece, 2017).

2.2. Hiperadrenocorticism (HAC)

O HAC ou Síndrome de *Cushing* é uma das principais patologias endócrinas diagnosticadas no cão (Zur & White, 2011), sendo considerada a terceira mais prevalente, precedida do Hipotireoidismo e da Diabetes Mellitus (DM) (O'Neill *et al.*, 2016). Ocorre devido à presença de níveis elevados da concentração de cortisol no sangue durante um período de tempo prolongado, provocando um conjunto de alterações físicas e bioquímicas e, consequentemente, afetando a qualidade de vida dos animais (Kooistra & Galac, 2012; Carotenuto *et al.*, 2019).

2.2.1. Nota histórica

Harvey Cushing foi um neurocirurgião nascido em 1869 na cidade de Cleveland, no estado de Ohio. Contribuiu de forma exímia para o conhecimento e identificação de neoplasias cerebrais, manifestando um especial interesse pela hipófise e consequentes doenças endócrinas (Ellis, 2012).

Desta forma, Harvey Cushing contribuiu de forma substancial para o conhecimento sobre o funcionamento dos diferentes lobos da hipófise e, em 1932, publicou um artigo sobre “Adenomas basófilos da glândula pituitária e as suas manifestações clínicas” em 12 humanos, associando pela primeira vez estas neoplasias com a Síndrome de *Cushing* (Birchall, English & Tacconi, 2002; Grossman, 2004).

Assim, Harvey Cushing foi o primeiro médico e cientista a identificar corretamente as manifestações clínicas do HAC, bem como a sua fisiopatologia, contribuindo, em 1939, para a identificação desta síndrome nos cães (Grossman, 2004).

2.3. Etiologia e Fisiopatologia

No HAC existem três principais etiologias, nomeadamente o excesso de secreção de ACTH pela hipófise, originando o hiperadrenocorticism hipófise-dependente (HAC-HD), as neoplasias adrenocorticais secretoras de cortisol, resultando no hiperadrenocorticism adrenal-dependente (HAC-AD) e, por fim, o hiperadrenocorticism iatrogénico (HAC-Ia) que decorre da administração exógena

prolongada de glucocorticoides (Peterson, 2007; Caragelasco, Kogika, Martorelli, Kanayama & Simões, 2017).

2.3.1. Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

O HAC-HD é a causa mais comum nos cães, tendo uma prevalência de 80 a 85% nos casos de HAC espontâneo (Owens & Drucker, 1977). Ocorre devido à presença de uma hiperplasia corticotrófica ou de neoplasias como microadenomas, macroadenomas ou adenocarcinomas da hipófise, sendo estes últimos considerados raros (Peterson, 2007). Como consequência destas alterações, ocorre uma secreção excessiva de ACTH que, por sua vez, resulta numa hiperplasia bilateral das GAs, levando à produção excessiva de cortisol (Bruyette, 2015).

A neoplasia mais comum, nestes casos, é o adenoma das células corticotróficas da *pars distalis* e da *pars intermedia*. Contudo, a detecção destas neoplasias é muito difícil, principalmente devido ao seu tamanho reduzido, à necessidade de material especializado, e de um médico veterinário experiente. Existe uma maior prevalência para os microadenomas, neoplasias com um tamanho inferior a 10 mm, pelo que apenas 10 a 15% dos animais apresentam macroadenomas (Ford, Feldman & Nelson, 1993). Ressalva-se, ainda, que estes tumores têm um crescimento lento e podem não causar sintomatologia neurológica (Peterson, 2007).

2.3.2. Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

O HAC-AD tem uma prevalência de aproximadamente 15 a 20% dos casos de HAC espontâneo (Ford *et al.*, 1993). Surge devido à presença de neoplasias nas GAs que podem ser bilaterais, contudo maioritariamente são unilaterais (Peterson, 2007). Estas neoplasias podem, ainda, apresentar um carácter benigno (adenomas) ou maligno (carcinomas). Ocorrem com a mesma frequência e histologicamente são difíceis de distinguir (Labelle, Kyles, Farver & De Cock, 2004).

Os adenomas normalmente têm um tamanho reduzido, são bem circunscritos, não metastizam e são não invasivos. Por sua vez, os carcinomas apresentam um tamanho superior a 2 cm, são invasivos, hemorrágicos, necróticos, com fibrose na periferia e têm um padrão de crescimento trabecular, podendo ocorrer calcificação em 50% dos casos (Labelle *et al.*, 2004). Principalmente quando estes tumores ocorrem na GA direita tendem a metastizar, nomeadamente para o fígado, pulmão, rim, veia frénico-abdominal

e veia cava caudal. Estas neoplasias secretam cortisol de forma independente da ACTH produzida pela hipófise. Devido ao mecanismo de *feedback* negativo, este excesso de cortisol libertado pelas GAs de forma crónica inibe a secreção de ACTH endógena, o que vai provocar uma atrofia da GA contralateral (Peterson, 2007).

Alguns destes tumores, embora raros, podem secretar também aldosterona (Machida *et al.*, 2008).

2.3.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico

O HAC-Ia ocorre secundariamente à administração excessiva ou prolongada de glucocorticoides para o tratamento de diversas patologias, nomeadamente de etiologia alérgica, autoimune, inflamatória ou neoplásica. Provoca sintomatologia clínica e alterações ao exame físico semelhantes às que são observadas no HAC espontâneo (Peterson, 2007), podendo persistir desde semanas até meses após o fim do tratamento com glucocorticoides. No entanto, o desenvolvimento desta sintomatologia vai depender da duração, da frequência e das doses a que o animal esteve sujeito, bem como da sensibilidade individual que apresenta ao cortisol (Kooistra & Galac, 2012).

Estes glucocorticoides exógenos vão, através do mecanismo de *feedback* negativo exercido sobre a hipófise, provocar uma diminuição na produção de ACTH endógena e, consequentemente, ocorre atrofia do córtex das GAs (Peterson, 2007).

2.3.4. Outras possíveis causas de HAC

Apesar de pouco documentado, existem ainda alguns casos reportados de cães que apresentam HAC-HD e concomitantemente neoplasias adrenais (Greco, Peterson, Davidson, Feldman & Komurek, 1999).

Outra possível etiologia para o HAC é a secreção ectópica de ACTH que, nos humanos está descrita como uma síndrome, na qual neoplasias neuroendócrinas produzem e libertam ACTH (Aniszewski *et al.*, 2001). Galac *et al.* (2005) reportou um caso, no qual apresentou vários argumentos sobre a existência desta síndrome nos cães e sobre o facto da mesma não dever ser excluída nos diagnósticos diferenciais de HAC. Porém, é necessária mais investigação para se poder compreender esta etiologia.

2.4. Epidemiologia

2.4.1. Idade

De acordo com Carotenuto *et al.* (2019), o HAC é diagnosticado em animais com, em média, $9,8 \pm 2,5$ anos, sendo que, dos 91 animais em que foi possível saber a idade no referido estudo, apenas 5,5% apresentavam uma idade inferior a 5 anos. Assim, este estudo corrobora a literatura existente, pois esta considera que o HAC é uma doença que é maioritariamente diagnosticada em animais adultos/geriátricos com idade entre 8 e 11 anos (O'Neill *et al.*, 2016).

2.4.2. Sexo

As fêmeas apresentam uma maior predisposição do que os machos, sendo que quando se encontram em estado reprodutivo fértil apresentam menor prevalência do que as que estão num estado não fértil. Por sua vez, os machos não demonstram diferença quanto ao risco conforme o estado reprodutivo (Carotenuto *et al.*, 2019). Porém, o estado reprodutivo é um fator bastante controverso, pois para se poder tirar uma conclusão seria necessário avaliar, em cada animal, a idade com que foram esterilizados, pois essa condição influencia a análise deste fator (Hoffman, Lourenço, Promislow & Creevy, 2018).

Contudo, O'Neill *et al.* (2016) sugerem que apenas no HAC-AD há uma maior predisposição por parte das fêmeas e que durante o período de tempo do estudo realizado houve uma maior mortalidade nos machos do que nas fêmeas. Porém, consideram que é necessário realizar mais estudos sobre este fator de risco.

2.4.3. Raça

Segundo diversos autores está comprovado que existe uma predisposição racial, principalmente nas raças miniatura e terrier. As raças que apresentam uma maior predisposição são: *Standard Schnauzer*, *Bichon Frise*, *Fox Terrier*, *Cavalier King Charles Spaniel*, *Boxer*, *ShihTzu*, *Bolognese*, *Pit bull*, *Jack Russell Terrier*, *Maltese*, *Miniature Dachshund*, *Miniature Poodle* e *Yorkshire Terrier* (O'Neill *et al.*, 2016; Carotenuto *et al.*, 2019; Schofield *et al.*, 2022). Pelo contrário, as raças *Labrador Retriever* (O'Neill *et al.*, 2016), *Border Collie*, *Dobermann pinscher*, *Rottweiler* e *Dogue Alemão* apresentam uma menor predisposição (Hoffman *et al.*, 2018).

2.4.4. Peso

A condição corporal elevada e/ou mesmo a obesidade configuram fatores de risco para esta patologia (Schofield *et al.*, 2022). Uma vez que o aumento dos níveis de glucocorticoides vai influenciar o centro regulador do apetite no hipotálamo, os animais acometidos por esta patologia vão ingerir um maior aporte calórico e, conseqüentemente, aumentar a sua condição corporal. No entanto, o excesso de glucocorticoides também causa um efeito catabólico no músculo-esquelético provocando, assim, uma perda de massa muscular e de peso (Schotanus, Meij, Vos & Everts, 2006; Schofield *et al.*, 2022).

2.5. Apresentação clínica

2.5.1. Anamnese

O HAC é uma doença crônica que, na maioria dos casos, se inicia de forma lenta, discreta e progressiva durante meses ou anos. Uma vez que ocorre em animais de meia-idade, os tutores tendem a desconsiderar o início da sintomatologia, associando-a ao processo natural do envelhecimento como, por exemplo, os animais apresentarem-se mais letárgicos. Normalmente, os sinais clínicos surgem de forma intermitente e, menos frequentemente, de forma abrupta (Peterson, 2007).

Assim, na anamnese é fundamental fazer-se uma recolha o mais detalhada possível da história clínica do animal, bem como do seu estilo de vida, condições de manejo e alterações de comportamento, pois a história clínica e as alterações detetadas no exame físico vão ser o principal indicador para se realizar os testes de despiste desta doença (Bennaim, Shiel & Mooney, 2019a). É primordial questionar os tutores sobre a administração recente de corticosteroides, incluindo por via tópica, para se descartar o HAC-Ia (Peterson, 2007).

2.5.2. Exame físico

No exame de estado geral, os animais devem ser cautelosamente avaliados, primeiramente através de uma observação à distância, na qual se podem observar alterações do estado mental, postura, marcha, atitude, comportamento e condição corporal. De seguida, deve-se realizar um exame físico completo e sistemático, no qual se avalia o animal no seu todo, incluindo parâmetros vitais como: temperatura, mucosas, tempo de repleção capilar (TRC), hidratação, linfonodos, pulso, auscultação cardiopulmonar e palpação abdominal.

Neste exame, as alterações mais frequentemente detetadas são: obesidade, distensão abdominal, hepatomegalia, taquipneia e alterações dermatológicas (Peterson, 2007). Verifica-se, também, que os animais com macrotumores da hipófise apresentam uma temperatura corporal e uma frequência cardíaca (FC) inferiores aos animais com microtumores, devido à compressão exercida pela neoplasia sobre o hipotálamo (Bennaim *et al.*, 2019a).

2.5.3. Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais comuns são: poliúria, polidipsia (PU/PD), polifagia (PF), obesidade, taquipneia, distensão abdominal e/ou abdômen pendular, alopecia endócrina (bilateral e simétrica), hepatomegalia, fraqueza muscular e hipertensão sistêmica (HS) (Behrend, Kooistra, Nelson, Reusch & Scott-Moncrieff, 2013; Martins, Carvalho, Jesus, Poppl & González, 2019).

A hiperpigmentação, os comedões, a fragilidade cutânea, as piodermites, a calcinose cutânea, o atraso no crescimento do pelo, a “cauda de rato”, as perdas de urina e as infecções do trato urinário (ITU) são alguns dos sinais clínicos menos comuns, porém ainda com alguma frequência (Zur & White, 2011; Behrend *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2019). A calcinose cutânea considera-se patognomônica do excesso de glucocorticoides pelo que é um ótimo indicador de HAC (Bennaim *et al.*, 2019a). Mais raro, sendo normalmente associado a complicações do HAC não diagnosticado, ocorre tromboembolismo, rutura de ligamentos, paralisia do nervo facial, pseudomiotonia, atrofia testicular e anestro persistente (Behrend *et al.*, 2013).

Estes sinais clínicos resultam do excesso de glucocorticoides que provocam um efeito gluconeogénico, lipolítico, catabólico, anti-inflamatório e imunossupressor no organismo (Bennaim, Centola, Ramsey & Seth, 2019b). Desta forma, a presença de um ou mais sinais clínicos comuns deve ser o primeiro indicador para o médico veterinário considerar o HAC como um diagnóstico diferencial (Behrend *et al.*, 2013).

Nos animais com HAC-HD pode também ocorrer sintomatologia neurológica, nomeadamente cegueira e sinais neurológicos centrais, particularmente a síndrome do macrotumor da hipófise, na qual se observa inapetência, anorexia, estupor, *circling*, ataxia e alterações comportamentais (Behrend *et al.*, 2013; Bennaim *et al.*, 2019a). Por sua vez, nos animais com HAC-AD podem surgir sinais clínicos relacionados com a rutura da massa adrenal, nomeadamente fraqueza aguda, taquicardia, membranas mucosas pálidas,

hemorragia retroperitoneal, anemia, dor abdominal, formação de trombos e, consequentemente, ascite ou paresia dos membros pélvicos (MPs).

2.6. Meios complementares de diagnóstico

2.6.1. Análises laboratoriais

As seguintes alterações laboratoriais não são patognomónicas do HAC pelo que devem ser avaliadas e interpretadas juntamente com a história e sinais clínicos (Behrend *et al.*, 2013).

2.6.1.1. Hemograma

Os achados mais comuns no hemograma são uma moderada eritrocitose e trombocitose devido ao efeito estimulador dos glucocorticoides sobre a medula óssea. Para além destes achados, verifica-se também a presença de um “leucograma de *stress*” caracterizado por linfopenia, eosinopenia, neutrofilia e monocitose (Zur & White, 2011).

2.6.1.2. Bioquímicas sanguíneas e ionograma

Nas análises bioquímicas sanguíneas, a alteração mais comum, que se verifica em 76 a 100% dos casos (Bennaim *et al.*, 2019a), é um aumento da fosfatase alcalina (ALP) entre 5 a 40 vezes superior aos valores do intervalo de referência (IR), sendo, por isso, considerada o parâmetro bioquímico mais sensível para o diagnóstico do HAC. Contudo, este é o menos específico, pois existem outras condições que podem provocar este aumento, incluindo as hepatopatias primárias e a DM, e ainda secundariamente à administração de anticonvulsivos e glucocorticoides (Teske, Rothuizen, Bruijne & Rijnberk, 1989). Estes animais apresentam, ainda, um aumento da alanina aminotransferase (ALT) em 80 a 95% dos casos, hipercolesterolemia, diminuição da concentração da ureia, valores de creatinina no limite inferior do IR e hiperglicemia em 20 a 57% dos casos. Verifica-se também um aumento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais em 11,8 e 37,5% dos casos, respetivamente (Bennaim, Shiel, Forde & Mooney, 2018).

Relativamente ao ionograma, verifica-se que a concentração do sódio, potássio, cálcio e fosfato se encontra normalmente dentro do IR, sendo que a concentração do fosfato poderá estar aumentada quando comparada com animais saudáveis da mesma idade (Ramsey, Tebb, Harris, Evans & Herrtage, 2005).

2.6.1.3. Urianálise

A urianálise é importante para se avaliar a densidade urinária específica, pois estes animais têm, geralmente, uma capacidade reduzida de concentrar a urina. Considera-se que os valores de densidade urinária normais são $<1,012$ e, nestes casos, podem apresentar hipostenúria ($\leq 1,008$), desde que os animais não tenham sido privados do consumo de água (Peterson, 2007).

Estes animais são predispostos para ITU devido à retenção de urina e à imunossupressão (Zur & White, 2011). No entanto, devido ao efeito anti-inflamatório do excesso de cortisol crônico, muitos destes animais não manifestam sinais clínicos, nem alterações na urianálise sugestiva de ITU. Por isso, é recomendada a colheita de urina por cistocentese para urianálise tipo II e urocultura, pois estas infecções podem ascender e dar origem a pielonefrites (Pérez-Alenza & Melián, 2017). Neste exame, é frequente detetar-se células sanguíneas ou inflamatórias no sedimento, piúria e proteinúria.

Deve-se, ainda, avaliar o rácio proteína/creatinina na urina (UPCR), pois em 45% dos casos de HAC está presente proteinúria leve a moderada, possivelmente associada a HS (Behrend *et al.*, 2013). Quando existe proteinúria, o UPCR encontra-se entre 1 e 6 (Cavalcante *et al.*, 2013), sendo que nestes casos não costuma ser superior a 5. Contudo nos cães com HAC-AD, este rácio é significativamente superior ao dos animais com HAC-HD. Nestes animais, normalmente não se verifica glicosúria, no entanto entre 8 a 10,5% dos casos com HAC-HD apresentam concomitante DM e, consequentemente, pode estar presente glicosúria (Miceli, Blatter, Gallelli, Pignataro & Castillo, 2014).

2.6.2. Imagiologia

2.6.2.1. Radiografia

Os sinais radiográficos mais comuns nos animais com HAC são hepatomegalia, aumento de gordura intra-abdominal e distensão da bexiga. Para além disso, é possível visualizar mineralização do interstício brônquico e pulmonar (Berry, Hawkins, Hurley & Monce, 2000), bem como das camadas subcutâneas nos locais predispostos a calcinose cutânea (Behrend *et al.*, 2013). Este exame pode ser útil para diferenciar a causa do HAC, no caso de se visualizar uma massa adrenal ou mineralização da GA, sugestiva de neoplasia (Peterson, 2007).

2.6.2.2. Ecografia abdominal

A ecografia é um exame que auxilia no diagnóstico do HAC, pois permite excluir outras possíveis patologias noutros órgãos. Assim, contribui para a suspeita de HAC através de achados ecográficos como: adrenomegalia uni ou bilateral, hepatomegalia, distensão da bexiga, cálculos urinários e mucocelo na vesícula biliar (Melián *et al.*, 2021).

Neste exame, é possível medir o tamanho das GAs, o que, tendo em conta as alterações de tamanho e de forma, auxilia na distinção da etiologia do HAC. Esta diferenciação é fundamental para a decisão do plano terapêutico e do prognóstico (Bargellini *et al.*, 2013; Soulsby, Holland, Hudson & Behrend, 2014). O tamanho das GAs pode ser variável consoante o tamanho e o peso do animal. Segundo Melián *et al.* (2021), considera-se que a GA esquerda se encontra normodimensionada quando tem uma espessura $\leq 0,51$ cm nos animais entre 2,5 e 5kg, $\leq 0,55$ cm nos animais entre 5 e 10 kg, $\leq 0,64$ cm nos animais entre 10 e 20 kg e, por fim, $\leq 0,73$ cm nos animais entre 20 e 40 kg. Contudo, existem algumas variações nas medidas da GA direita, ou seja, considera-se normodimensionada quando é $\leq 0,53$ cm nos animais entre 2,5 e 5kg, $\leq 0,68$ cm nos animais entre 5 e 10 kg, $\leq 0,75$ cm nos animais entre 10 e 20 kg e, por fim, $\leq 0,87$ cm nos animais entre 20 e 40 kg.

Ressalva-se que estas medições devem ser realizadas no polo caudal da GA num plano sagital, pois é o local onde existem menos variações anatómicas entre a glândula esquerda e a direita (Bento, Center, Randolph, Yeager & Bicalho, 2016) e é o local que melhor permite distinguir entre glândulas normais e patológicas (Pagani *et al.*, 2016). No entanto, deve-se ter em consideração que estes valores podem não ser constantes consoante o médico que executa o exame, pois estes dependem do grau de experiência do profissional (Bento *et al.*, 2016). Posto isto, e tendo em conta a subjetividade deste exame, aquando da classificação de adrenomegalia deve-se ter em atenção, para além do tamanho das GAs, outros achados ecográficos, nomeadamente a presença de contornos irregulares ou pouco definidos, a alteração da forma, a ecotextura ou ecogenicidade heterogénea e possíveis focos de mineralização (Bueno, Rossetto & Romão, 2022).

Uma vez que, o tamanho destas glândulas é influenciado por vários fatores, nomeadamente o sexo, a idade e a condição corporal, foi necessário estabelecer uma nova forma de medição, particularmente, tendo em conta o tamanho de cada animal. Posto isto, Agut *et al.* (2019) realizaram um estudo, em que utilizaram o rácio glândula adrenal-aorta

(GA/Ao) para verificar que, consoante aumenta a condição corporal do animal, o diâmetro da Ao aumenta e, por sua vez, o rácio GA/Ao diminui. Verificaram que os animais até 10kg apresentam um rácio GA/Ao $\leq 1,5$, entre 10 a 20kg um rácio GA/Ao $\leq 1,06$ e com mais de 20kg um rácio GA/Ao $\leq 0,83$. Constataram que o sexo e a idade não influenciam o diâmetro da Ao, nem o rácio GA/Ao. Desta forma, concluíram que o rácio GA/Ao tem uma maior precisão do que a medição da espessura das GAs na ecografia pelo que se deve dar preferência a este rácio na avaliação do HAC.

No caso do HAC-HD, é expectável que as GAs se encontrem simétricas ou com uma ligeira assimetria e normodimensionadas ou com um aumento bilateral. Por sua vez, no HAC-AD é possível visualizar-se uma assimetria moderada devido à hipertrofia de uma das glândulas com atrofia da glândula contralateral e destruição da arquitetura do tecido normal. No entanto, através da ecografia, é difícil diferenciar entre a hiperplasia macronodular e uma neoplasia adrenal (Behrend *et al.*, 2013). Deve ser, ainda, realizada uma biópsia ecoguiada da lesão, pois a visualização ecográfica de uma massa adrenal não permite distinguir as neoplasias adrenocorticais funcionais secretores de cortisol de outros tipos, nomeadamente os feocromocitomas, os granulomas, entre outros. No caso de se tratar de uma neoplasia maligna, é possível existirem metástases noutros órgãos como, por exemplo, no fígado e invasão da veia cava caudal, bem como nos tecidos adjacentes (Peterson, 2007; Behrend *et al.*, 2013). Idealmente, estes animais devem ser submetidos a outros exames imagiológicos, nomeadamente a TC, para se avaliar melhor os órgãos e planear a abordagem cirúrgica (Behrend *et al.*, 2013).

2.6.2.3. Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A TC e a RM são métodos extremamente precisos e confiáveis para se visualizar, quer as GAs, quer a hipófise (Taoda *et al.*, 2011; Rodríguez Piñeiro *et al.*, 2011). Estes exames requerem anestesia geral prolongada, médicos com formação específica para os analisar e acarretam custos elevados (Rodríguez Piñeiro *et al.*, 2011).

A TC pode ser realizada com contraste iodado, obtendo-se informação sobre o tamanho da hipófise e a sua localização relativamente aos marcadores ósseos cirúrgicos necessários para a realização da intervenção cirúrgica. No entanto, quando os resultados deste exame não são suficientes para detetar as alterações compatíveis com os adenomas, particularmente os microadenomas, deve-se recorrer à TC dinâmica (Auriemma, Barthez, Van der Vlugt-Meijer, Voorhout & Meij, 2009). Contudo, a RM permite diferenciar com

mais exatidão a hipófise das estruturas circundantes, particularmente do tecido cerebral e dos vasos sanguíneos, bem como detetar neoplasias menores, nomeadamente os microadenomas (Van der Vlugt-Meijer, Voorhout & Meij, 2002).

Em 2013, Behrend *et al.* não recomendam nenhum exame imagiológico em específico, pois a escolha do mesmo deve ter em conta a sua disponibilidade e o tipo de informação que se pretende obter. No entanto, ressaltam que a avaliação imagiológica deve ser considerada em todos os cães com suspeita de HAC-HD, pois é fundamental obter-se uma imagem detalhada da hipófise para a escolha do protocolo terapêutico, particularmente no caso da hipofisectomia.

2.6.3. Testes da função endócrina

2.6.3.1. Teste de supressão com dexametasona em dose baixa (TSDDDB)

O TSDDDB é considerado o teste de eleição para o diagnóstico do HAC espontâneo, pois apresenta uma sensibilidade de 100% nos casos de HAC-AD e entre 90 a 95% no HAC-HD. Contudo, no caso do HAC-Ia este teste não apresenta utilidade. A sua especificidade é baixa, varia entre 44 a 73%, pelo que o diagnóstico de HAC não deve ser feito tendo por base unicamente este teste (Bennaim *et al.*, 2018).

A administração exógena de um glucocorticoide, particularmente a dexametasona, vai suprimir a secreção de ACTH através do mecanismo de *feedback* negativo exercido sobre a hipófise. Consequentemente, a secreção de cortisol pelo córtex adrenal também fica suprimida. Nos animais com HAC, o eixo H-H-A é resistente à supressão induzida pela administração de dexametasona (Behrend *et al.*, 2013). Existem dois protocolos que podem ser utilizados neste teste consoante a molécula escolhida, particularmente a dexametasona em polietilenoglicol ou a dexametasona em fosfato de sódio. Nestes protocolos mede-se o cortisol basal antes (t0), 4 (t4) e 8 (t8) horas depois da administração, por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). Quando não ocorre supressão da concentração de cortisol e o animal manifesta sintomatologia clínica compatível com HAC, obtém-se o diagnóstico definitivo (Bennaim *et al.*, 2018).

Este teste permite ainda diferenciar a causa do HAC, pois aproximadamente 30% dos animais com HAC-HD apresentam supressão do cortisol no t4 e um aumento no t8. Porém, quando não ocorre supressão em ambos t4 e t8, a causa do HAC não é identificada através deste teste (Peterson, 2007).

2.6.3.2. Concentração de cortisol basal

Uma vez que a secreção do cortisol basal ocorre de forma pulsátil, a sua concentração flutua ao longo do dia, quer nos animais saudáveis, quer nos animais com HAC. Assim, a medição do cortisol basal apresenta uma baixa sensibilidade e especificidade pelo que, quando utilizada isoladamente, não é fidedigna para a obtenção de um diagnóstico. Contudo, os valores da concentração de cortisol basal demonstram uma grande utilidade, quando utilizados conjuntamente com o teste de estimulação com ACTH (stACTH) ou os testes de supressão com dexametasona (Peterson, 2007).

2.6.3.3. Rácio cortisol/creatinina urinário

O rácio cortisol/creatinina urinário (UCCR) reflete a produção de cortisol, através da sua excreção na urina durante um período de tempo, minimizando o impacto das flutuações na concentração sanguínea ao longo do dia. Por padrão, divide-se a concentração de cortisol na urina pela concentração de creatinina, que é filtrada pelo rim a uma taxa constante, e obtém-se o UCCR. No entanto, o IR para o UCCR deve ser definido por cada laboratório e não devem ser comparados diretamente entre laboratórios diferentes (Gilor & Graves, 2011).

O UCCR pode variar diariamente pelo que deve ser complementado com outros testes endócrinos, pois podem existir falsos negativos ou resultados positivos sobrevalorizados (Smiley & Peterson, 1993). Desta forma, para aumentar a precisão do teste devem ser recolhidas 10 amostras da primeira urina da manhã, durante 10 dias consecutivos (Gilor & Graves, 2011). Estas amostras devem ser colhidas preferencialmente em casa e 1 a 2 dias após a consulta veterinária, pois o *stress* pode afetar os resultados do teste (Van Vonderen, Kooistra & Rijnberk, 1998).

As principais vantagens deste exame são o facto de ser um método não invasivo e que não despende muito tempo ao tutor e ao médico veterinário (Kooistra & Galac, 2012). Contudo, considera-se que a sua especificidade é bastante baixa, apesar de ter uma sensibilidade elevada, pois existem outros fatores que podem igualmente aumentar o UCCR, nomeadamente a DM, entre outros (Bruyette, 2020).

2.6.3.4. Teste de estimulação pela ACTH

Este teste é utilizado recorrentemente para o diagnóstico de HAC. Contudo, no último consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM),

recomendou-se a utilização do TSDDDB como o teste de eleição para o diagnóstico de HAC espontâneo, pois apresenta uma sensibilidade superior (Behrend *et al.*, 2013; Nivy *et al.*, 2018). No caso do HAC espontâneo, o stACTH apresenta uma sensibilidade entre 57 e 95% e a especificidade oscila entre 59 a 93% (Behrend *et al.*, 2013).

O stACTH avalia a capacidade que os animais com HAC espontâneo têm de secretar quantidades excessivas de cortisol, devido ao aumento da massa adrenocortical, sendo, por isso, considerado o teste de eleição para diferenciar do HAC-Ia, pois nestes casos apresentam níveis de cortisol basal baixos ou normais e pouca ou nenhuma resposta à estimulação com ACTH exógena (Peterson, 2007).

Desta forma, este teste consiste na administração de ACTH exógena, por via IV ou IM consoante a molécula escolhida (por exemplo, a cosintropina e a tetracosactida), pois esta vai promover a estimulação máxima da reserva adrenocortical de cortisol. Portanto, deve-se medir a concentração de cortisol basal antes e 60 a 90 minutos após a administração. Verifica-se que nos animais saudáveis pode haver um ligeiro aumento nos valores de cortisol sérico, porém, acima de um determinado limite e associado a sintomatologia clínica, obtém-se o diagnóstico de HAC (Nivy *et al.*, 2018).

Este teste apresenta inúmeras vantagens, nomeadamente a sua simplicidade e rapidez, bem como a possibilidade de realizar a administração por via IM, tal como no TSDDDB, facilitando a sua execução nos animais de pequeno porte, agressivos ou com difícil acesso venoso (Behrend, Kemppainen, Bruyette, Busch & Lee, 2006).

2.6.3.5. Teste de supressão com dexametasona em dose alta (TSDDA)

O TSDDA é semelhante ao TSDDDB, no entanto, apresenta a particularidade de conseguir diferenciar o HAC-HD do HAC-AD. No caso do HAC-HD, quando se utilizam doses altas, verifica-se que ocorre inibição do eixo H-H-A e a concentração de cortisol no sangue é baixa. Contudo, no HAC-AD, independentemente da dose de dexametasona utilizada, como a secreção de ACTH pela hipófise está de forma crónica suprimida devido à secreção de cortisol pela neoplasia adrenal, não se verifica uma supressão na concentração de cortisol basal (Peterson, 2007). No entanto, em cerca de 25% dos animais com HAC-HD não se verifica a supressão do cortisol independentemente da dose, particularmente quanto maior for a neoplasia hipofisária, menor é a probabilidade de ocorrer supressão. Assim, nestes casos deve-se realizar outros testes para confirmar a causa do HAC.

O protocolo de realização deste teste é semelhante ao protocolo do TSDDDB, no qual se mede a concentração de cortisol basal antes, 4 e 8 horas após a administração, variando apenas a dose de dexametasona utilizada (Behrend *et al.*, 2013).

2.6.3.6. Medição da ACTH endógena

A medição da concentração de ACTH basal endógena não é válida para o diagnóstico de HAC, uma vez que ocorre secreção pulsátil pela hipófise, quer em animais saudáveis, quer em animais com HAC-HD (Behrend *et al.*, 2013). Contudo, após a confirmação do diagnóstico através de outros métodos, este teste apresenta uma grande utilidade na identificação da causa do HAC. Assim, diferencia-se o HAC-AD do HAC-HD consoante a concentração de ACTH basal endógena, pois, no caso das neoplasias adrenais, os valores encontram-se diminuídos ou mesmo indetetáveis e, no caso do HAC-HD, estes valores encontram-se normais ou aumentados. No entanto, cerca de 20% dos casos pode apresentar uma concentração demasiado baixa para se considerar HAC-HD e demasiado alta para ser HAC-AD, pelo que nestes casos se deve repetir o teste ou optar por outro, nomeadamente o TSDDA (Peterson, 2007).

2.7. Tratamento

O objetivo do tratamento é, se possível, eliminar a causa, a sintomatologia e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida do animal. O tratamento cirúrgico é a única opção, atualmente, que consegue remover totalmente a causa, no entanto, acarreta vários riscos. Assim, o tratamento médico é muitas vezes a opção mais viável e tem como objetivo eliminar os sinais clínicos, através de fármacos que vão inibir enzimas responsáveis pela produção de cortisol (Figura 4) (Sanders, Kooistra & Galac, 2018).

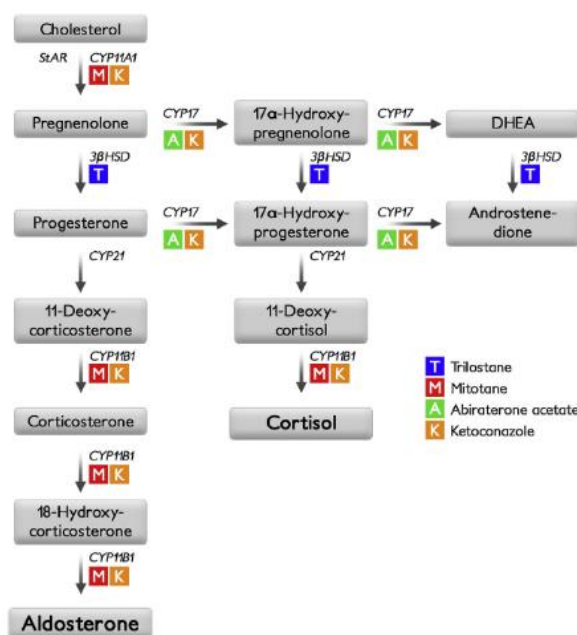


Figura 4 – Esquema do local de ação dos inibidores da esteroidogénese. (Sanders *et al.*, 2018).

2.7.1. Tratamento médico

2.7.1.1. Mitotano

O mitotano é um agente adrenocorticolítico, pelo que provoca irreversivelmente atrofia e necrose progressiva do córtex das GAs e contribui para a inibição da síntese das enzimas responsáveis pela produção de cortisol (Kroiss & Fassnacht, 2016; Sanders *et al.*, 2018). O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, porém apresenta uma elevada toxicidade e provoca efeitos adversos, nomeadamente anorexia, letargia, fraqueza e diarreia. Nestes casos, a terapêutica deve ser interrompida, pois pode provocar hipoadrenocorticism (HpAC) fatal. Devido à sua citotoxicidade, este fármaco não deve ser uma opção terapêutica quando existem crianças pequenas ou mulheres grávidas na casa onde o animal habita (Sanders *et al.*, 2018).

Assim, uma vez que o trilostano apresenta a mesma eficácia e menos efeitos secundários (Ramsey, 2010), recomenda-se que se inicie o protocolo terapêutico com esta opção (Sanders *et al.*, 2018). No entanto, o mitotano pode ser uma mais-valia nos casos de HAC-AD, pois este fármaco destrói as células dos tumores adrenocorticais (Galac, 2015). Contudo, em média, os animais submetidos a este tratamento sobrevivem entre 102 (Helm *et al.*, 2011) e 476 dias (Arenas, Melián & Pérez-Alenza, 2014), o que não difere muito da esperança média de vida com o trilostano.

Ressalva-se que, para que a sua absorção seja eficaz, este fármaco deve ser administrado juntamente com o alimento (Watson, Rijnberk & Moolenaar, 1987).

2.7.1.2. Trilostano

O trilostano é um análogo esteroide sintético que vai inibir a enzima fundamental para a síntese das hormonas adrenocorticais. Desta forma, inibe a produção de cortisol e o mecanismo de *feedback* negativo exercido sobre o eixo H-H-A, levando ao aumento compensatório da concentração de ACTH no plasma (Greco, 2007; Galac, 2015; Sanders *et al.*, 2018).

Este fármaco apresenta uma absorção rápida no trato gastrointestinal e deve ser sempre administrado juntamente com o alimento, pois este potencia a sua absorção (Ramsey, 2010). Normalmente, é bem tolerado pelos cães e, ao fim de apenas umas semanas, os animais apresentam melhorias significativas nos principais sinais clínicos. Por sua vez, a sintomatologia dermatológica pode demorar até meses para apresentar melhorias, podendo até, inicialmente, haver uma piora na qualidade do pelo (Galac, 2015; Sanders *et al.*, 2018). Contudo, por vezes, os animais podem apresentar efeitos secundários, nomeadamente HpAC transiente ou, nalguns casos, permanente, devido à necrose das GAs e, em casos severos, provocar a morte do animal (King & Morton, 2017).

O trilostano provoca uma supressão do cortisol durante menos de 12 horas, por isso, é aconselhado administrar-se duas vezes por dia (BID), o que pode melhorar a resposta clínica do animal e reduzir os potenciais efeitos secundários. É recomendado iniciar a terapêutica com uma dose de 0,5 a 1 mg/kg BID por via oral (PO) e, apenas quando não for possível, 1 a 2 mg/kg uma vez por dia (SID) (Sanders *et al.*, 2018). Estima-se que os animais de grande porte necessitem de doses iniciais inferiores aos de pequeno porte (Feldman & Kass, 2012). Em média, os animais que são submetidos a tratamento com trilostano sobrevivem entre 662 (Barker *et al.*, 2005) a 852 dias (Fracassi *et al.*, 2015), no caso do HAC-HD, e entre 353 (Helm *et al.*, 2011) a 427 meses (Arenas *et al.*, 2014) no HAC-AD. Assim, o tratamento deve ser monitorizado continuamente, através da avaliação dos sinais clínicos e do stACTH (Galac, 2015).

2.7.1.3. Cetoconazol

O cetoconazol é um derivado sintético do imidazol que foi inicialmente desenvolvido como um agente antifúngico. Este fármaco inibe várias enzimas envolvidas

na síntese de glucocorticoides, resultando na inibição da produção do cortisol (Creemers, Hofland, Lamberts & Feelders, 2015). Assim, foi utilizado no tratamento do HAC em cães, porém doses elevadas podem acarretar mais riscos do que benefícios para o paciente (Lien & Huang, 2008). Este fármaco não é utilizado frequentemente, pois provoca mais efeitos secundários do que o trilostano, nomeadamente anorexia severa, vômitos, letargia e diarreia (Greco, 2007; Lien & Huang, 2008).

Posto isto, desenvolveu-se o levocetoconazol que foi reportado como mais potente na inibição da produção de cortisol com redução da hepatotoxicidade *in vitro* e *in vivo* nos humanos (Fleseriu & Castinetti, 2016; Ciato, Mumbach, Paez-Pereda & Stalla, 2017).

2.7.1.4. Outros tratamentos

A investigação de novos fármacos com maior seletividade, eficiência e tolerância tem tido um papel fundamental, nomeadamente os antagonistas dos recetores de melanocortina 2, o acetato de abiraterona, os agonistas inversos do fator 1 estrogénico, os inibidores de esterol-o-aciltransferase 1, a cabergolina, a pasireotida, a octreotida, as quimeras da dopamina e da somatostatina e o ácido retinóico (Sanders *et al.*, 2018).

2.7.2. Tratamento cirúrgico

2.7.2.1. Adrenalectomia

A adrenalectomia é uma cirurgia realizada através de laparotomia ventral ou paracostal e é recomendada em cães com neoplasias uni ou bilaterais das GAs (Mayhew *et al.*, 2014). Recentemente, a realização deste procedimento por laparoscopia tem demonstrado apresentar benefícios, nomeadamente minimizar a manipulação de outros órgãos abdominais, uma excelente visualização das estruturas abdominais, redução das complicações intra-cirúrgicas e um melhor conforto pós-cirúrgico (Naan, Kirpensteijn, Dupré, Galac & Radlinsky, 2013). Existe ainda a possibilidade de HAC-AD recorrente após a remoção das GAs, o que se pode dever à existência de metástases ou à recidiva da neoplasia. No entanto, a cirurgia proporciona um melhor prognóstico do que o tratamento médico crónico (Anderson *et al.*, 2001).

Esta opção terapêutica não é recomendada em animais com metástases ou extensa invasão vascular (Lang *et al.*, 2011) e, por isso, é necessário que se realize previamente um estudo detalhado, recorrendo a meios imagiológicos (Kyles *et al.*, 2003).

As principais dificuldades intra-cirúrgicas são hemorragia e hipotensão (Schwartz *et al.*, 2008; Massari, Nicoli, Romanelli, Buracco & Zini, 2011). Por sua vez, no período pós-cirúrgico, a taquicardia, morte, pancreatite, pneumonia por aspiração, tromboembolismo e insuficiência renal aguda configuram as principais complicações (Schwartz *et al.*, 2008; Mayhew *et al.*, 2014). Quando os animais sobrevivem, o prognóstico a longo prazo é bom e estes animais vivem, em média, no caso particular dos carcinomas, 778 dias (Anderson *et al.*, 2001) e, quando presente outro tipo de neoplasia, 953 dias (Massari *et al.*, 2011).

2.7.2.2. Hipofisectomia

A hipofisectomia é uma cirurgia na qual se remove a totalidade da hipófise, através de uma abordagem transesfenoidal nos cães (Meij, Voorhout & Rijnberk, 2002). Em 2016, Van Rijn *et al.* concretizaram um estudo, no qual realizaram esta abordagem cirúrgica em 306 cães com HAC-HD. Verificaram que 84% dos animais apresentaram remissão do HAC, sem manifestações da doença, em média, durante 951 dias.

Contudo, esta cirurgia apresenta algumas complicações, nomeadamente morte durante o período peri-operatório, hipernatremia transiente durante o período pós-cirúrgico, redução transiente ou supressão da produção de lágrima, diabetes insípida (DI) prolongada ou permanente e recorrência de hipercortisolemia (Meij *et al.*, 2002). Após a hipofisectomia, estes animais necessitam de uma terapia de substituição com administração temporária de desmopressina ou contínua se a PU secundária à DI persistir. Necessitam, ainda, de administração de glucocorticoides, bem como de tiroxina para o resto da vida (Hanson *et al.*, 2005).

No caso de neoplasias de grandes dimensões, esta abordagem terapêutica é uma boa opção (Fracassi *et al.*, 2014). A principal limitação da realização desta cirurgia prende-se com o facto de ser necessária uma equipa médica especializada e qualificada composta por cirurgiões, anestesistas e endocrinologistas, bem como a existência de centros de atendimento médico-veterinários (CAMVs) especializados, o que se traduz em custos muito elevados (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

2.7.2.3. Outros tratamentos

Existe ainda a possibilidade de se realizarem outros tratamentos, nomeadamente a radioterapia. Esta tem como principal objetivo reduzir o tamanho da neoplasia (Fornel,

Delisle, Devauchelle & Rosenberg, 2007), contudo, na maioria das vezes, é necessário realizar adicionalmente tratamento médico de forma temporária ou permanente. No caso particular do HAC-AD são necessários mais estudos sobre a eficácia da radioterapia (Sanders *et al.*, 2018).

2.8. Seguimento

Devido às desvantagens suprarreferidas para os tratamentos cirúrgicos, em Portugal, opta-se maioritariamente pelo tratamento médico, particularmente com o trilostano. Assim, a monitorização do tratamento é essencial, sendo que a avaliação da evolução dos sinais clínicos é o primeiro passo.

O stACTH é o teste da função endócrina de excelência para a monitorização destes animais, pois avalia a capacidade de reserva de cortisol pelas GAs (Peterson, 2007). No entanto, este teste deve ser realizado entre 2 a 4 horas após a administração do trilostano para que este fármaco se encontre no seu ponto máximo de ação (Sanders *et al.*, 2018). Este teste, bem como as análises bioquímicas sanguíneas e o ionograma, devem ser repetidos aos 10 a 14 dias após o diagnóstico e início da terapêutica, mensalmente durante os primeiros 3 meses, passando para trimestral durante o primeiro ano, ajustando-se a dose do trilostano sempre que necessário. Posteriormente, estes animais devem ser avaliados a cada 4 a 6 meses para o resto da sua vida (Ramsey, 2010).

A dose do trilostano deve ser alterada consoante as necessidades do animal, particularmente observadas pelos tutores, e as alterações detetadas no exame físico, bem como tendo em conta o resultado do stACTH (Vaughan, Feldman, Hoar & Nelson, 2008). Desta forma, considera-se que a dose correta do trilostano é baseada na resolução dos sinais clínicos e nos valores de cortisol basal dentro do IR no stACTH (Galac, Buijtels, Mol & Kooistra, 2010).

Segundo Neiger *et al.* (2002), 45% dos cães submetidos ao tratamento com trilostano necessitaram de ajustes na dose durante o referido estudo. Contudo, 30% destes animais precisaram de aumentar a dose inicial e, pelo contrário, 15% requereram uma redução. Ressalva-se, ainda, que, no caso dos animais apresentarem níveis de cortisol sérico pós-ACTH dentro do IR, porém ainda com sintomatologia clínica persistente, pode-se aumentar a frequência, nomeadamente para três vezes por dia (TID) (Vaughan *et al.*, 2008).

Antes de se fazer qualquer alteração na dose é fundamental confirmar que os tutores estão a administrar o trilostano juntamente com a comida e que se certificam que o animal engole efetivamente a cápsula. Para além disso, caso se utilizem medicamentos manipulados ao invés do Vetoryl®, deve-se assegurar que a dosagem e o preparado se encontra de acordo com a prescrição médica. Sempre que possível, privilegia-se o recurso ao Vetoryl®, pois as cápsulas manipuladas estão sujeitas a erros e imprecisões que impossibilitam a garantia de que cada cápsula contém a quantidade de princípio ativo pressuposta. Na eventualidade de se verificar algum destes problemas, deve-se resolver o mesmo, manter o tratamento prescrito e reavaliar o animal após 4 semanas (Cho, Kang, Chang, Na & Yang, 2013).

No entanto, caso se verifique a correta administração de trilostano procede-se, se necessário, ao aumento ou diminuição da dose. Segundo Cho *et al.* (2013), se os cães demonstrarem uma melhoria ou desaparecimento dos sinais clínicos e um resultado de cortisol sérico no stACTH entre 2 e 5,5 µg/dL, mantém-se a dose de trilostano utilizada e assume-se que é a dose final do animal. Por sua vez, se os animais apresentarem uma resposta favorável ao tratamento e um resultado de cortisol sérico no stACTH superior a 5,5 µg/dL, a dose não deve ser alterada. No entanto, deve-se aumentar a dose 25 ou 50%, quando os animais continuam a apresentar sinais clínicos e o cortisol sérico no stACTH for entre 5,5 e 9,0 µg/dL ou superior a 9,0 µg/dL, respetivamente. Pelo contrário, se o valor de cortisol sérico no stACTH for inferior a 2,0 µg/dL, a dose do trilostano deve ser reduzida entre 25 a 50%, porém caso o animal apresente concomitantemente sintomatologia compatível com HpAC, deve-se interromper o tratamento e recomeçar após duas semanas com uma redução de 50% da dose.

2.9. Prognóstico

Avaliar a qualidade de vida destes animais é um fator fundamental para a tomada de decisões relativamente aos tratamentos e a uma eventual eutanásia por parte dos tutores (Schofield *et al.*, 2019). No entanto, a avaliação direta da qualidade de vida nos animais não é possível, uma vez que os mesmos não conseguem comunicar. Nesse sentido, Schofield *et al.* (2019) realizaram um estudo com o objetivo de desenvolver uma nova ferramenta que avaliasse a qualidade de vida destes animais, através de um questionário preenchido pelos tutores. Esse questionário avalia tópicos como: questões sobre os tutores (estilo de vida, tempo despendido com o cão e se são o cuidador principal do animal), questões sobre a doença em si, incluindo o tipo de tratamento realizado e, por fim,

questões sobre como é que a qualidade de vida do animal se alterou desde o diagnóstico. Contudo, esta ferramenta é sempre subjetiva às respostas do tutor, devendo ser utilizada como uma mais-valia na prática clínica, todavia os exames complementares de diagnóstico e de seguimento não devem ser desvalorizados.

O HAC é uma endocrinopatia crónica que, quando diagnosticada e devidamente tratada, não apresenta um risco de vida iminente para os animais. No entanto, algumas complicações secundárias à doença podem aumentar o seu risco de vida, particularmente o tromboembolismo pulmonar (Teshima *et al.*, 2008).

2.10. Complicações do hiperadrenocorticismismo

2.10.1. Hipoadrenocorticismismo iatrogénico

A administração de trilostano como terapêutica do HAC pode induzir HpAC iatrogénico e, conseqüentemente, a morte do animal. Contudo, este risco reduz quando são utilizadas doses baixas de trilostano BID (Feldman, 2011).

Num estudo realizado, King e Morton (2017) colocaram a hipótese do risco de HpAC aumentar com a dose do fármaco e com a condição corporal do animal. Contudo, não o conseguiram comprovar, pois outras variáveis, nomeadamente a idade dos animais e as conseqüentes doenças concomitantes renais e hepáticas, interferiram com a avaliação dos resultados obtidos relativamente à toxicidade do trilostano. Porém, confirmaram que, mesmo em doses baixas, este fármaco pode induzir o HpAC com efeitos secundários severos. Verificaram, ainda, que existe alguma evidência do risco de HpAC ser superior em animais com HAC-HD do que com HAC-AD.

2.10.2. Diabetes Mellitus

O excesso de glucocorticoides no sangue, devido ao HAC, provoca diversas alterações metabólicas crónicas, nomeadamente resistência à insulina devido ao seu efeito antagónico. Conseqüentemente, estes animais ficam predispostos para o desenvolvimento de DM. O excesso sanguíneo desta hormona provoca, ainda, dislipidemia (Miceli, Pignataro & Castillo, 2017), doenças cardiovasculares e fragilidade óssea (Di Dalmazi, Pagotto, Pasquali & Vicennati, 2012).

Num estudo realizado na cidade de Buenos Aires, entre 2011 e 2015, Miceli *et al.* (2017) determinaram que 13,61% dos animais com HAC tinham concomitantemente DM, sendo que os animais com HAC-HD e as fêmeas não esterilizadas apresentavam uma

maior predisposição. Assim, a DM é um fator que contribui para morbidade e mortalidade dos animais acometidos por HAC, reduzindo a sua esperança média de vida (Di Dalmazi *et al.*, 2012).

2.10.3. Hipertensão Sistémica

Nos animais com HAC, a HS apresenta uma prevalência entre 31 a 86%, contudo a sua patofisiologia ainda não é totalmente conhecida. No entanto, fatores como o aumento da atividade dos mineralocorticoides, a diminuição da concentração do óxido nítrico e o aumento da resistência vascular renal tendem a explicar a sua ocorrência (San José, Bermejo, Moral, Alvaro & Alenza, 2020).

De acordo com San José *et al.* (2020), verificou-se uma associação entre HS e trombocitose, hipocalemia e proteinúria. Assim, uma vez que quando ocorre HS esta é frequentemente severa, deve-se medir a pressão arterial rotineiramente nos animais suspeitos de HAC. Caso não seja possível avaliar a pressão arterial regularmente, deve-se ter em consideração a presença de trombocitose, hipocalemia e proteinúria como sinais clínicos suspeitos de HS. Contudo, ainda é necessário existir mais investigação sobre a correlação entre o HAC e a HS (San José *et al.*, 2020).

2.10.4. Alterações renais

Nos animais com HAC, a HS provoca um aumento da pressão hidrostática nos capilares, o que causa um aumento da filtração renal e pode levar a proteinúria, glomerulosclerose, glomerulonefrite e amiloidose (Smets, Meyer, Maddens & Daminet, 2010).

Apesar da nefrolitíase ser bastante rara nos cães, a presença de cálculos no trato urinário inferior ou urolitíase é um problema comum nos cães com HAC, particularmente os urólitos de oxalato de cálcio (Smets *et al.*, 2010).

O excesso de glucocorticoides tem um efeito prejudicial para a função renal e predispõe estes animais para a doença renal crónica (DRC), sendo a HS e a proteinúria os principais fatores que levam ao desenvolvimento desta doença (Smets *et al.*, 2012a). No entanto, é necessário realizar mais investigação para se poder caracterizar melhor quais as consequências do HAC ao nível da função renal (Pivonello *et al.*, 2007).

Alguns estudos verificam que os marcadores glomerulares e tubulares se encontram significativamente aumentados em animais com HAC, quando comparados

com animais saudáveis, o que indica que nestes casos existe disfunção glomerular e tubular (Smets *et al.*, 2009; Smets *et al.*, 2012b).

2.10.5. Miotonia

A rigidez muscular severa concomitante ao HAC é relativamente rara em cães, no entanto, quando ocorre caracteriza-se pela contração persistente, bilateral e não dolorosa dos membros torácicos (MTs), dos MPs ou dos quatro membros. Na histopatologia de amostras do músculo destes animais observa-se que existem variações no tamanho e divisões das fibras musculares, necrose focal e infiltrações de gordura. Em diversos estudos de condução nervosa, há evidência de desmielinização nalguns destes animais, o que é compatível com uma neuropatia crónica (Golinelli *et al.*, 2023).

Contudo, a patofisiologia desta doença associada ao HAC e o seu tratamento definitivo ainda não são conhecidos. Nagata & Yuki (2015) descreveram o prognóstico e o resultado do tratamento a longo prazo com trilostano em dois casos clínicos, concluindo que é fundamental realizar-se mais estudos sobre este tema, principalmente sobre a patofisiologia e o seu tratamento.

2.10.6. Tromboembolismo

A incidência e o risco de doenças tromboembólicas nos cães com HAC não está totalmente definida e a patofisiologia das mesmas também ainda não é completamente conhecida (Park *et al.*, 2013). No entanto, sabe-se que a ativação excessiva do sistema de coagulação do sangue devido ao excesso de cortisol aumenta o risco para trombozes e coloca a vida do animal em risco (Teshima *et al.*, 2008).

Pace, Creevy, Krimer & Brainard (2013) relatam que este estado de hipercoaguabilidade, devido ao aumento da atividade pró-coagulante e à diminuição da fibrinólise, predispõe os animais para tromboembolismo pulmonar e/ou trombose venosa profunda, nomeadamente nas veias esplénicas, na artéria aorta e nas artérias ilíacas (Park *et al.*, 2013).

3. Materiais e métodos

Nesta dissertação são apresentados sete casos clínicos de cães diagnosticados com HAC espontâneo acompanhados no GHVS – Hospital Veterinário, na Sobreda, durante o período de estágio. A seleção destes casos foi feita tendo por base a sua apresentação clínica com o intuito de diversificar a amostra.

Os dados e os exames complementares de diagnóstico descritos foram gentilmente cedidos pelo hospital suprarreferido, tendo sido recolhidos através do software Vet Manager®. Os testes endócrinos realizados nestes casos clínicos foram processados no laboratório interno do hospital – com a *Fuji Dri-Chem Immuno AU10V* – ou, excecionalmente, enviados para laboratório externo – DNAtch.

Ressalva-se, ainda que, todos os procedimentos realizados cumpriram as normas de ética e bem-estar animal, não tendo sido realizado nenhum procedimento que não fosse considerado indispensável para o diagnóstico e tratamento dos pacientes. Assim, apenas foi feita uma recolha de dados e discussão dos casos clínicos, sem interferir com o funcionamento e protocolo do hospital.

4. Casos clínicos

4.1. Caso clínico 1 – Matias

4.1.1. Paciente

Matias (Figura 5), canídeo, macho castrado, de raça indeterminada, com pelagem preta e 11 anos de idade. É *indoor* com acesso à rua controlado e único animal em casa. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. Alimentação à base de ração comercial e alguma alimentação caseira.

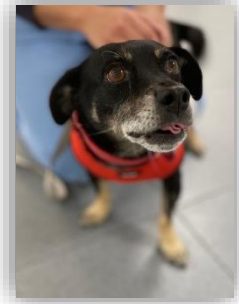


Figura 5 – Matias na primeira consulta de seguimento.

4.1.2. História clínica

Previamente, o Matias já tinha sido diagnosticado com estenose da traqueia através de um exame radiográfico (Figura 6) e manifestava dor articular.

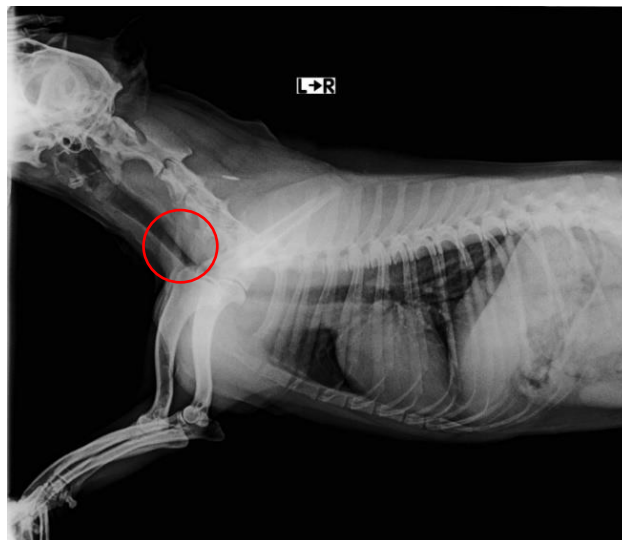


Figura 6 – Radiografia torácica, projeção laterolateral direita, onde se visualiza a estenose da traqueia (círculo). Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

Em Novembro de 2022, o Matias apresentou-se à consulta, uma vez que manifestava PU/PD há cerca de 6 meses. Os tutores relataram que era um animal muito nervoso e irrequieto e que, consequentemente, o observavam a lambar as extremidades dos membros durante os períodos de maior *stress*.

4.1.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, o paciente apresentava uma condição corporal de 4 em 5 e peso corporal 11,4kg, sendo que houve um aumento de 2,2kg nos últimos 4 meses. O Matias apresentava-se alerta e responsivo com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos e presença de periodontite moderada caracterizada por gengivite avançada com edema e deposição de cálculo grau II. À auscultação cardiorrespiratória, não se verificaram alterações dignas de registo e o pulso femoral encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. A palpação abdominal não revelou quaisquer alterações e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. Registou-se uma temperatura rectal de 36,7°C.

Durante o espaço de tempo de 15 minutos, durante a consulta, o paciente urinou duas vezes no consultório. A urina era clara e abundante.

4.1.4. Lista de problemas

Condição corporal elevada, PU/PD, lamber as extremidades dos membros e dor articular.

4.1.5. Diagnósticos diferenciais

ITU, DRC, HAC, DM, DI, hipotiroidismo, insulinoma, pododermatite secundária a dermatite alérgica (DA), osteoartrite, hipersensibilidade alimentar ou ansiedade e *stress*.

4.1.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar um perfil geral, constituído por hemograma e análises bioquímicas, com o intuito de avaliar se existiam parâmetros alterados indicadores de infeção, de lesão ou alteração da função hepática e renal.

Para se despistar ITU, realizou-se uma colheita de urina por cistocentese para análise de urina tipo II com urocultura. Recomendou-se que, no dia seguinte, o Matias voltasse para realizar uma ecografia abdominal, na qual se pretendia avaliar os órgãos abdominais, particularmente os rins, o fígado e a bexiga para identificar possíveis alterações compatíveis com ITU, DRC e HAC.

Por fim, sugeriu-se a realização de um TSDDDB para despistar o HAC.

4.1.7. Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, verificou-se a presença de eosinopenia ($0,01 \times 10^9/L$; IR: $0,04 - 1,62 \times 10^9/L$), linfopenia ($0,79 \times 10^9/L$; IR: $0,83 - 4,91 \times 10^9/L$) e um ligeiro aumento da concentração de hemoglobina ($20,9 \text{ g/dL}$; IR: $11,0 - 19,0 \text{ g/dL}$) (Tabela A1) e, por sua vez, nas análises bioquímicas, identificou-se a presença de hiperproteinemia ($8,7 \text{ g/dL}$; IR: $5,2 - 8,2 \text{ g/dL}$) e um aumento significativo da ALT (144 U/L ; IR: $0 - 88 \text{ U/L}$) (Tabela A2).

Relativamente à análise de urina tipo II, verificou-se a presença de proteinúria (300 mg/dL) (Tabela A3), no entanto na urocultura não foram identificadas bactérias. No que diz respeito ao exame ecográfico, visualizou-se uma ligeira perda de transição cortico-medular nos rins, achados compatíveis com hepatomegalia e aumento ligeiro da GA esquerda ($6,8\text{mm}$; IR: $\leq 6,4\text{mm}$) com a GA direita normodimensionada ($4,8\text{mm}$; IR: $\leq 7,5\text{mm}$) (Figura 7; Figura 8) (Tabela A4).



Figura 7 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com $7,6\text{mm}$ no polo cranial e $6,8\text{mm}$ no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.



Figura 8 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com $6,2\text{mm}$ no polo cranial e $4,8\text{mm}$ no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

Por fim, o resultado do TSDDDB revelou-se sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t_0 , t_4 e t_8 foram 6.5 , 7.4 e $11.6 \mu\text{g/dL}$, respetivamente (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, ao Matias, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t_0	$6,5 \mu\text{g/dL}$	$1 - 6 \mu\text{g/dL}$
Cortisol t_4	$7,4 \mu\text{g/dL}$	$1 - 6 \mu\text{g/dL}$
Cortisol t_8	$11,6 \mu\text{g/dL}$	$<1,4 \mu\text{g/dL}$

4.1.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, pois o Matias manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, não apresentou supressão do cortisol no TSDDDB e detetou-se achados compatíveis com hepatomegalia, bem como um ligeiro aumento da GA esquerda no exame ecográfico. Não foi possível presumir a etiologia da doença através da ecografia, pois apesar do ligeiro aumento da GA esquerda, não se verificaram outros marcadores de adrenomegalia, nem atrofia da glândula contralateral. Neste sentido, seria necessário realizarem-se outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

4.1.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 2mg/kg PO BID e recomendou-se voltar a consulta de seguimento, no mês seguinte, para realizar o stACTH.

4.1.10. Seguimento

Após um mês, o Matias voltou ao hospital para realizar a consulta de seguimento com o stACTH. A tutora relatou que o animal, após iniciar a medicação com trilostano, ficou aparentemente mais calmo, demonstrando menos alterações comportamentais e reduziu a PU/PD. Como o Matias ainda não apresentava os níveis de cortisol pré e pós-ACTH dentro do IR (15.9 e 16.8 µg/dL, respetivamente) (Tabela 6), alterou-se a dose do trilostano para 3mg/kg PO BID e recomendou-se que voltasse ao hospital, no mês seguinte, para realizar novamente o stACTH e, se necessário, reajustar a dose.

Tabela 6 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Matias, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	15,9 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	16,8 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Em Janeiro de 2023, os tutores do Matias optaram por ser acompanhados noutro CAMV mais perto da sua área de residência pelo que não foi possível acompanhar a evolução do paciente após a primeira consulta de seguimento.

4.2.Caso clínico 2 – Kika

4.2.1. Paciente

Kika (Figura 9), canídeo, fêmea esterilizada, de raça indeterminada, com pelagem cinzenta e 12 anos de idade. É *indoor* com acesso à rua controlado e único animal em casa. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. Alimentação à base de ração comercial.

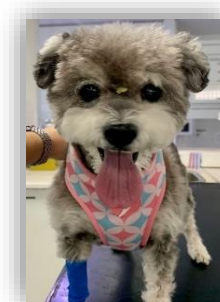


Figura 9 – Kika na primeira consulta de seguimento.

4.2.2. História clínica

Com 10 anos de idade, a Kika foi submetida a uma mastectomia parcial da cadeia mamária esquerda e a uma ovariosterectomia, noutra CAMV, onde se diagnosticou um adenoma mamário simples tubular. Após 1 ano, a paciente apresentava novamente nódulos em ambas as cadeias mamárias e, já no Hospital Veterinário – GHVS, recomendou-se e realizou-se a mastectomia total da cadeia mamária direita e a exérese do nódulo subcutâneo na região esquerda do tórax. Após histopatologia, verificou-se que se tratava de um adenoma mamário simples tubular, tal como anteriormente.

No último ano, a Kika apresentou um histórico de alterações gastrointestinais, com vómitos, anorexia e diarreia, sem diagnóstico definitivo. Manifesta, ainda, dor osteoarticular nos MPs, particularmente com subluxação da patela no MP direito.

Em Setembro de 2022, a Kika apresentou-se à consulta de dermatologia, pois manifestava muito prurido na região abdominal ventral, verificando-se ao exame físico várias regiões de alopecia simétrica e bilateral, pelo áspero e condição corporal aumentada. Iniciou-se tratamento com oclacitinib 0,4mg/kg PO BID e recomendou-se banhos dermatológicos semanais com Atop 7®. Após 10 dias, o prurido diminuiu e a paciente apresentava uma melhoria significativa pelo que se reduziu a dose do oclacitinib para 0,2mg/kg PO SID e manteve-se os banhos dermatológicos semanais. Após 25 dias, a Kika apresentou-se à consulta com eritema na região cervical e peitoral e piorou o prurido. Reajustou-se a dose do oclacitinib para 0,4mg/kg PO SID e recomendou-se realizar uma tosquia, uma vez que o pelo se encontrava demasiado comprido para que os banhos dermatológicos fossem eficazes.

Em Novembro de 2022, a Kika apresentou-se à consulta de dermatologia novamente, pois o prurido na região cervical e peitoral, bem como o eritema, mantinham-

se inalterados após a terapêutica iniciada há 2 meses. Desta forma, foi recomendado que a paciente fosse avaliada pela equipa de endocrinologia para descartar outras possíveis causas para a sintomatologia apresentada.

4.2.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, a paciente apresentava uma condição corporal de 4 em 5 e peso corporal 9kg. A Kika apresentava-se alerta e responsiva com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos e sem alterações dignas de registo à auscultação cardiorrespiratória. O pulso femoral encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. A palpação abdominal não revelou quaisquer alterações e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. A temperatura rectal era de 37,2°C.

A tutora relatou que, após as consultas de dermatologia, a paciente manteve o prurido e eritema na região cervical e peitoral. Ao exame físico, foi possível visualizar abdómen pendular com hiperpigmentação. Recomendou-se despistar possíveis patologias endócrinas, nomeadamente HAC.

4.2.4. Lista de problemas

Condição corporal elevada, prurido e eritema na região cervical e peitoral, abdómen pendular com hiperpigmentação.

4.2.5. Diagnósticos diferenciais

HAC, hipotiroidismo, DA, dermatite alérgica à picada de pulga (DAPP) e piodermatite secundária.

4.2.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar um perfil geral, constituído por hemograma e análises bioquímicas, com o intuito de avaliar se existiam parâmetros alterados indicadores de infeção, de lesão ou alteração da função hepática e renal. Recomendou-se que, no dia seguinte, a Kika voltasse para realizar uma ecografia abdominal, na qual se pretendia avaliar os órgãos abdominais, particularmente o fígado e as GAs, para identificar possíveis alterações compatíveis com HAC. Por fim, sugeriu-se a realização de um TSDDDB para despistar o HAC.

4.2.7. Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, verificou-se a presença de uma ligeira neutrofilia (84,7%; IR: 52,0 – 81,0%), uma ligeira linfopenia (10,0%; IR: 12,0 – 33,0%) e um ligeiro aumento da concentração de hemoglobina (19,2 g/dL; IR: 11,0 – 19,0 g/dL) (Tabela B1) e, por sua vez, nas análises bioquímicas, identificou-se um aumento significativo da ALT (141 U/L; IR: 0 – 88 U/L) e da ALP (442 U/L; IR: 0 – 212 U/L) e presença de hipofosfatemia no ionograma (2,4 mg/dL; IR: 2,5 – 6,8 mg/dL) (Tabela B2).

No que diz respeito ao exame ecográfico, visualizou-se uma ligeira perda de transição cortico-medular nos rins e achados compatíveis com hepatomegalia. Não foi possível visualizar a GA direita e visualizou-se a GA esquerda normodimensionada (4,7mm; IR: $\leq 5,5$ mm) (Figura 10) (Tabela B3).



Figura 10 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 3,8mm no polo cranial e 4,7 mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

Por fim, o resultado do TSDDDB revelou-se sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t0, t4 e t8 foram 157.2, 122.0 e 116.0 nmol/L, respetivamente (tabela 7).

Tabela 7 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Kika, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t0	157,2 nmol/L	20-250 nmol/L
Cortisol t4	122,0 nmol/L	<80 nmol/L
Cortisol t8	116,0 nmol/L	<50 nmol/L

4.2.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, pois a Kika manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, não apresentou supressão do cortisol no TSDDDB e detetaram-se achados compatíveis com hepatomegalia no exame ecográfico, bem como um aumento significativo da ALP. Não foi possível identificar a etiologia da doença, pois seria necessário realizarem-se outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

Como não foi possível visualizar a GA direita na ecografia, recomendou-se realizar este exame novamente dentro de 6 meses, contudo o plano terapêutico deve ser iniciado, pois independentemente da origem do HAC, o tratamento recomendado será idêntico.

4.2.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 2mg/kg PO BID e recomendou-se voltar a consulta de seguimento, no mês seguinte, para realizar o stACTH.

4.2.10. Seguimento

Após 2 meses, a Kika voltou ao hospital para realizar uma consulta de seguimento com o stACTH. A tutora relatou que, após iniciar a medicação e continuando o plano terapêutico já previamente prescrito pela dermatologista, a paciente se apresentava sem prurido, mais confortável e com menos eritema na região abdominal. Porém, ainda com hiperpigmentação e abdômen pendular (Figura 11; Figura 12).



Figura 11 – Kika na primeira consulta de seguimento com hiperpigmentação no abdômen.



Figura 12 – Kika na primeira consulta de seguimento com abdômen pendular.

Uma vez que, no stACTH se verificou que o cortisol pós-ACTH se encontrava inferior ao IR (121,0 nmol/L) (Tabela 8), reduziu-se a dose do trilostano para 1,5mg/kg PO BID e recomendou-se voltar, no mês seguinte, para repetir o stACTH.

Tabela 8 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Kika, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	88,0 nmol/L	13,8 – 110,4 nmol/L
Pós-ACTH	121,0 nmol/L	220,8 – 552 nmol/L

4.3. Caso clínico 3 – Brisa

4.3.1. Paciente

Brisa (Figura 13), canídeo, fêmea esterilizada, de raça indeterminada, com pelagem creme e 7 anos de idade estimados. Foi adotada com cerca de 5 anos de idade. É *indoor* com acesso à rua controlado e único animal em casa. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. A sua alimentação é à base de ração comercial e alimento caseiro.



Figura 13 – Brisa na primeira consulta de seguimento.

4.3.2. História clínica

Em Janeiro de 2021, a paciente apresentou um aumento de peso significativo, bem como o aparecimento de lesões dermatológicas de pequenas dimensões. Aconselhou-se a realização de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente o doseamento da tirotrófina ou hormona estimuladora da tiroide (TSH) (0,31 ng/ml; IR: <5 ng/ml) e tiroxina (T4) (1,29 µg/dL; IR: 1,3 – 2,9 µg/dL) (Tabela C1) e ecografia abdominal (Tabela C2) para despiste de possíveis patologias endócrinas, nomeadamente hipotiroidismo. Ambos os exames realizados não identificaram alterações dignas de registo, há exceção de uma ligeira gastrite identificada na ecografia, o que poderá justificar-se devido à indiscrição alimentar.

Iniciou-se terapia para as lesões na pele com banhos dermatológicos semanais com WeSkin Champô Pio M® e WeDerm® duas cápsulas SID durante 2 meses. No entanto, a *compliance* dos tutores não foi a mais desejada para o controlo das lesões dermatológicas e os mesmos voltaram ao hospital apenas na data da administração das vacinas (DHPPi+L e raiva).

A Brisa apresentou-se à consulta em Novembro de 2022, uma vez que manifestava PU/PD (inclusive urinava dentro de casa, o que anteriormente não era habitual) e lesões dermatológicas significativas. Os tutores afirmaram que a mesma se encontrava sempre nervosa e ansiosa, apresentando alterações comportamentais, nomeadamente vocalização durante a noite. Recomendou-se banhos dermatológicos com WeSkin Champô Pio M® mensalmente e reencaminhou-se para consulta de endocrinologia.

4.3.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, a paciente apresentava uma condição corporal de 3 em 5 e peso corporal 9,1kg, sendo que houve uma diminuição de 6kg no último ano, pois a Brisa apresentava excesso de peso e os tutores reduziram a sua indiscrição alimentar. A Brisa apresentava-se alerta e responsiva com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos, presença de periodontite moderada caracterizada por gengivite avançada com edema e deposição de cálculo grau II. À auscultação cardiorrespiratória, não foram detetadas alterações dignas de registo e o pulso encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. A palpação abdominal não revelou quaisquer alterações e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. A temperatura rectal era de 37,9°C.

A Brisa apresentava zonas de alopecia simétrica e bilateral na região dorsal (Figura 14) sem evidência de prurido, “cauda de rato” (Figura 15), fragilidade cutânea e dor osteoarticular em ambas as articulações coxofemorais.



Figura 14 – Brisa na primeira consulta de endocrinologia com alopecia simétrica e bilateral na região dorsal.

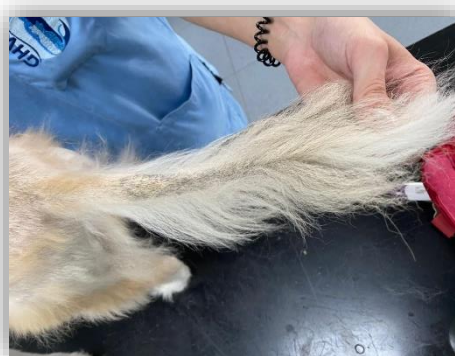


Figura 15 – Brisa na primeira consulta de endocrinologia com “cauda de rato”.

4.3.4. Lista de problemas

Alopecia simétrica bilateral na região dorsal sem evidência de prurido, fragilidade cutânea, “cauda de rato”, PU/PD, dor osteoarticular em ambas as articulações coxofemorais e histórico clínico de dermatites sem diagnóstico definitivo.

4.3.5. Diagnósticos diferenciais

HAC, hipotiroidismo, ITU, DM, DI, DA e insulinoma.

4.3.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar um perfil geral, constituído por hemograma e análises bioquímicas, com o intuito de avaliar se existiam parâmetros alterados indicadores de infeção, de lesão ou alteração da função hepática e renal. Recomendou-se que a Brisa realizasse uma ecografia abdominal, na qual se pretendia avaliar os órgãos abdominais, particularmente o fígado e as GAs, para identificar possíveis alterações compatíveis com HAC.

Por fim, sugeriu-se a realização de um TSDDDB para despistar o HAC.

4.3.7. Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, não se verificaram alterações dignas de registo (Tabela C3), contudo nas análises bioquímicas, identificou-se uma hiperglicemia ligeira (115 mg/dL; IR: 60 – 110 mg/dL), um aumento significativo da ALT (212 U/L; IR: 0 – 88 U/L) e da ALP (749 U/L; IR: 0 – 212 U/L) e um ligeiro aumento da amílase (1797 U/L; IR: 400 – 1500 U/L) (Tabela C4). No que diz respeito ao exame ecográfico, visualizaram-se achados compatíveis com hepatomegalia e a vesícula biliar cheia com sedimento. Verificou-se, ainda, um aumento da GA esquerda (7,2mm; IR: $\leq 5,5$ mm) com a GA direita normodimensionada (6,5mm; IR: $\leq 6,8$ mm) (Figura 16; Figura 17) (Tabela C5).

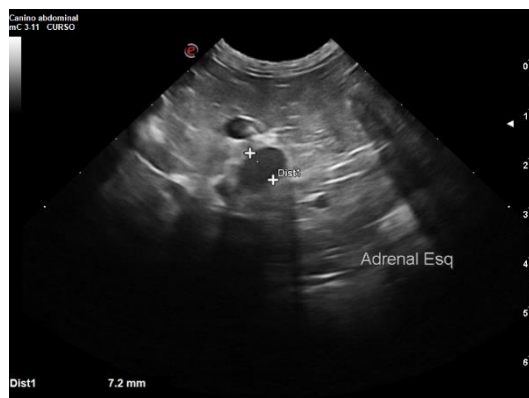


Figura 16 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 7,2 mm. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.



Figura 17 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 6,9mm no polo cranial e 6,5mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

Por fim, o resultado do TSDDDB revelou-se sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t0, t4 e t8 foram 6.7, 7.8 e 4.2 $\mu\text{g/dL}$, respetivamente (Tabela 9).

Tabela 9 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Brisa, 6 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t0	6,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t4	7,8 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t8	4,2 µg/dL	<1,4 µg/dL

4.3.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, pois a Brisa manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, não apresentou supressão do cortisol no TSDDb, detetaram-se achados compatíveis com hepatomegalia e um aumento da GA esquerda no exame ecográfico, bem como um aumento significativo da ALP. Não foi possível presumir a etiologia da doença através da ecografia, pois apesar do aumento da GA esquerda, não se verificaram outros marcadores de adrenomegalia, nem atrofia da glândula contralateral. Neste sentido, seria necessário realizarem-se outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

4.3.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 2mg/kg PO BID e recomendou-se voltar, no mês seguinte, a consulta de seguimento para realizar o stACTH.

4.3.10. Seguimento

Em Dezembro de 2022, os tutores da Brisa optaram por ser acompanhados noutra CAMV, pelo que não foi possível acompanhar a evolução do animal após o início da terapêutica.

4.4. Caso clínico 4 – Bigodes

4.4.1. Paciente

Bigodes (Figura 18), canídeo, macho castrado, de raça indeterminada, com pelagem cinzenta e 14 anos de idade. Foi adotado com cerca de 10 anos de idade pelo que a sua história clínica pregressa é desconhecida. É *indoor* com acesso à rua controlado e único animal em casa. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. A alimentação é à base de ração comercial.



Figura 18 – Bigodes na última consulta de seguimento em Dezembro de 2022.

4.4.2. História clínica

Aos 12 anos, o Bigodes apresentou-se à consulta com excesso de peso, fraqueza generalizada nos MTs e MPs, impossibilidade de se manter em estação e sialorreia. Ficou hospitalizado para estabilização do quadro clínico e investigação da causa da sintomatologia. Foram realizadas análises sanguíneas, doseamento da TSH e T4 e ecografia abdominal.

Nas análises bioquímicas, foi registado que as enzimas hepáticas (ALP e ALT) se encontravam significativamente aumentadas, no hemograma, registou-se a presença de neutrofilia e linfopenia, no doseamento das hormonas tiroideias, identificou-se que o valor da T4 era inferior ao IR (0,82 mg/dL; IR: 1,3 – 2,9 mg/dL), enquanto o valor da TSH se encontrava dentro do IR (0,3 ng/ml; IR: <5 ng/ml) (Tabela D1) e, por fim, na ecografia abdominal, verificou-se alterações ao nível do pâncreas, nomeadamente o lobo esquerdo e o lobo direito com espessura aumentada, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais com ligeira reatividade periférica (Tabela D2).

Após 1 dia de internamento, a sintomatologia neurológica foi revertida na totalidade e o Bigodes teve alta clínica, continuando apenas a medicação PO, nomeadamente omeprazol 1mg/kg SID, tramadol 2mg/kg BID, WePatic® dois comprimidos SID e dieta gastrointestinal.

Cerca de 15 dias depois, o Bigodes retomou ao hospital, uma vez que apresentou novamente um episódio súbito de fraqueza generalizada nos MTs e MPs, impossibilidade de se manter em estação e relutância ao movimento. Posto isto, foi reencaminhado para uma consulta de endocrinologia.

4.4.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, o paciente apresentava uma condição corporal de 4 em 5 e peso corporal 31,8kg, sendo que houve uma redução de 5kg no último mês. O Bigodes apresentava-se alerta e responsivo com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos, presença de tártaro abundante e auscultação cardiorrespiratória sem alterações dignas de registo. O pulso femoral encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. À palpação abdominal revelou alguma tensão e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. A temperatura rectal era de 38,1°C.

O paciente apresentava alguns sinais de dor ao longo da coluna vertebral, bem como sintomatologia neurológica, nomeadamente síndrome vestibular com *head tilt* para a esquerda, nistagmos verticais, fraqueza generalizada, défices proprioceptivos no MP direito e ligeiro estrabismo do olho esquerdo.

O tutor relatou, ainda que, nos últimos 2 dias, o Bigodes tinha tido alguns episódios de vómitos, contudo sem alterações na urina, fezes e apetite.

4.4.4. Lista de problemas

Condição corporal elevada, episódios agudos de fraqueza nos MTs e MPs, dor osteoarticular na coluna vertebral, relutância ao movimento, alterações neurológicas: síndrome vestibular e défices proprioceptivos no MP direito, e vómitos.

4.4.5. Diagnósticos diferenciais

Hipotiroidismo, HAC, otite, *shunt* portossistémico secundário a hipertensão portal crónica devido a fibrose do parênquima hepático (cirrose hepática) ou malformações hepáticas arteriovenosas, encefalopatia hepática, hipoadrenocorticismo, neoplasia intracraniana e/ou extracraniana e traumatismo.

4.4.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, sugeriu-se que o Bigodes ficasse internado, bem como a realização de exames complementares de diagnóstico novamente. Assim, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar um perfil geral, constituído por hemograma e análises bioquímicas, com o intuito de avaliar se existiam alterações hemodinâmicas, bem como parâmetros alterados indicadores de infeção e, ainda,

reavaliar as enzimas hepáticas. Recomendou-se também um ecocardiograma, uma vez que se tratava de um paciente geriátrico e um ionograma para avaliar o estado eletrolítico do animal.

Como já tinha sido realizado previamente o doseamento das hormonas tiroideias, recomendou-se o doseamento de anticorpos anti-tireoglobulina e, consoante o resultado deste exame, se necessário, a realização de um TSDDDB para despistar o HAC.

4.4.7. Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, verificou-se a presença de uma ligeira neutrofilia (84,5%; IR: 52,0 – 81,0%) e linfopenia (8,3%; IR: 12,0 – 33,0%) (Tabela D3) e, por sua vez, nas análises bioquímicas, identificou-se a presença de hipercolesterolemia (325 mg/dL; IR: 110 – 320 mg/dL) e um aumento significativo da ALT (172 U/L; IR: 0 – 88 U/L) e ALP (318 U/L; IR: 0 – 212 U/L) (Tabela D4).

Relativamente à ecocardiografia e ao ionograma, não se verificaram alterações dignas de registo (Tabela D5). Por sua vez, a análise de doseamento dos anticorpos anti-tireoglobulina foi enviada para laboratório externo e obteve-se um resultado negativo cerca de 10 dias depois (0,68%; IR: <10%) (Tabela D6).

Posto isto, realizou-se o TSDDDB que se revelou sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t0, t4 e t8 foram 13,0, 11,7 e 11,5 µg/dL, respetivamente (Tabela 10).

Tabela 10 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, ao Bigodes, na primeira consulta de endocrinologia no hospital, consequente ao internamento, em Dezembro de 2021.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t0	13,0 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t4	11,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t8	11,5 µg/dL	<1,4 µg/dL

4.4.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, pois o Bigodes manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, não apresentou supressão do cortisol no TSDDDB e verificou-se, ainda, um aumento significativo das enzimas hepáticas, particularmente da ALP.

Relativamente à sua etiologia, suspeitou-se de HAC-HD, particularmente devido à sintomatologia neurológica, contudo seria necessário realizarem-se outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente repetir a ecografia abdominal, após 6 meses, para avaliar a morfologia e o tamanho das GAs, uma vez que não foi possível visualizar as mesmas na ecografia abdominal realizada aquando do primeiro internamento. Ou, ainda, outros exames como: TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

4.4.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 1,85mg/kg PO BID e manteve-se a terapia que já estava previamente prescrita com tramadol e WePatic®. Recomendou-se voltar a consulta de seguimento no próximo mês para realizar o stACTH.

4.4.10. Seguimento

Após 1 mês, o Bigodes voltou ao hospital para realizar a consulta de seguimento e o stACTH. A tutora relatou que o animal atualmente manifestava PU/PD. Uma vez que, os valores pré e pós-ACTH se verificavam superiores ao IR (12.8 e 12.2 µg/dL, respetivamente) (Tabela 11), ajustou-se a dose de trilostano para 2mg/kg PO BID, tendo em consideração que o paciente à data desta consulta tinha reduzido 1kg de peso corporal. Recomendou-se voltar, no mês seguinte, para realizar novamente uma consulta de seguimento.

Tabela 11 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	12,8 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	12,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Dois meses depois, o Bigodes voltou ao hospital e realizou-se o stACTH. Uma vez que, os valores pré e pós-ACTH já se encontravam praticamente estáveis (4.3 e 6.2 µg/dL, respetivamente) (Tabela 12), manteve-se a dose de 2mg/kg PO BID e recomendou-se espaçar as consultas de seguimento para trimestrais.

Tabela 12 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	4,3 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	6,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL

O Bigodes regressou ao hospital, após 3 meses, para realizar novamente o stACTH. Os valores de cortisol pré e pós-ACTH encontravam-se inferiores ao valor mínimo do IR (ambos <1 µg/dL) (Tabela 13) pelo que se reduziu a dose do trilostano para 2mg/kg PO SID. Recomendou-se voltar a consulta de seguimento após 1 mês.

Tabela 13 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	<1 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	<1 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Por sua vez, no mês seguinte o Bigodes regressou ao hospital para realizar novamente uma consulta de seguimento. Como os resultados da medição de cortisol pré e pós-ACTH se mantinham inferiores ao IR (ambos <1 µg/dL) (Tabela 14), reduziu-se novamente a dose do trilostano para 1,5mg/kg PO SID e recomendou-se voltar a consulta dentro de 3 meses.

Tabela 14 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	<1 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	<1 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Em Dezembro de 2022, o Bigodes voltou ao hospital para realizar novamente o stACTH e os tutores relataram que o mesmo já não manifestava alterações neurológicas (Figura 19), nem PU/PD. Uma vez que, os valores da medição de cortisol pré e pós-ACTH se encontravam no limite inferior (ambos 1.2 µg/dL) (Tabela 15), reduziu-se novamente

a dose do trilostano para 1mg/kg PO SID e manteve-se as consultas de seguimento trimestrais.



Figura 19 – Bigodes na consulta de seguimento em Dezembro de 2022, sem lesões aparentes.

Tabela 15 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Bigodes, na quinta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	1,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	1,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL

4.5.Caso clínico 5 – Mel

4.5.1. Paciente

Mel (Figura 20), canídeo, fêmea esterilizada, de raça Bulldog Francês, com pelagem branca e 10 anos de idade. É *indoor* com acesso à rua controlado e coabita com outra cadela. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. A alimentação é à base de ração Farmina VetLife Struvite®.



Figura 20 – Mel na última consulta de seguimento em Janeiro de 2023.

4.5.2. História clínica

Até aos 9 anos de idade, a Mel sempre foi saudável, sem histórico de patologias anteriores e foi acompanhada regularmente nas consultas de medicina preventiva, particularmente para realizar o protocolo de vacinação e desparasitação.

Em Março de 2022, a Mel apresentou-se à consulta com PU/PD e hematúria. Neste sentido, realizaram-se análises sanguíneas que não demonstraram alterações dignas de registo (Tabela E1; Tabela E2) e realizou-se cistocentese para avaliar a urina tipo II (Tabela E3) e urocultura (Tabela E4). Uma vez que, se identificou a presença de *Proteus mirabilis* na urocultura, diagnosticou-se uma ITU com urolitíase e iniciou-se a terapêutica adequada, bem como uma alteração da dieta para a ração Farmina VetLife Struvite®, pois foram identificados cristais de estruvite na urina.

Em Abril de 2022, a Mel apresentou-se à consulta, uma vez que após o diagnóstico de ITU e a realização da terapêutica recomendada, mantinha a PU/PD e apresentava lesões dermatológicas dispersas pelo corpo, particularmente alopecia endócrina (simétrica e bilateral).

4.5.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, a paciente apresentava uma condição corporal de 4 em 5 e peso corporal 11,2kg. A Mel apresentava-se alerta e responsiva com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos e sem alterações dignas de registo à auscultação cardiorrespiratória. O pulso femoral encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. A palpação abdominal não revelou quaisquer alterações e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. A temperatura rectal era de 38,2°C.

Identificou-se uma piodermatite severa na região cervical com prurido, regiões de alopecia simétrica e bilateral (Figura 21; Figura 22), hiperpigmentação e placas de espessamento de pele na região perineal compatíveis com calcinose cutânea (Figura 23).



Figura 21 – Mel na consulta em Abril de 2022 com alopecia simétrica e bilateral (flanco direito).



Figura 22 – Mel na consulta em Abril de 2022 com alopecia simétrica e bilateral (flanco esquerdo).

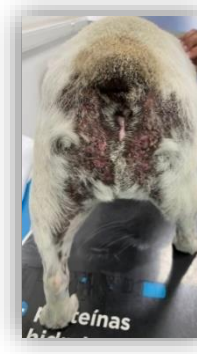


Figura 23 – Mel na consulta em Abril de 2022 com calcinose cutânea na região perineal.

4.5.4. Lista de problemas

PU/PD, piodermatite severa na região cervical com prurido, placas de espessamento de pele na região perineal compatíveis com calcinose cutânea, alopecia simétrica bilateral, hiperpigmentação e condição corporal elevada.

4.5.5. Diagnósticos diferenciais

HAC, hipotireoidismo, ITU, DM, piodermatite e DA.

4.5.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar um perfil geral, constituído por hemograma e análises bioquímicas, com o intuito de avaliar se existiam parâmetros alterados indicadores de infeção, de lesão ou alteração da função hepática e renal. Recomendou-se que a Mel voltasse, no dia seguinte, para realizar um TSDDDB para despistar o HAC.

Iniciou-se, de imediato, antibioterapia (amoxicilina com ácido clavulânico 20mg/kg PO BID), anti-inflamatório (robenacoxib 1,8mg/kg PO SID) e tratamento tópico com Pyoclean Shampoo® dia sim, dia não (QUOD).

4.5.7. Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, verificou-se a presença de leucopenia ($5,64 \times 10^9/L$; IR: $6,0 - 17,0 \times 10^9/L$), neutropenia ($2,21 \times 10^9/L$; IR: $3,62 - 12,3 \times 10^9/L$), eosinopenia ($0,00 \times 10^9/L$; IR: $0,04 - 1,62 \times 10^9/L$), linfocitose (58,6%; IR: 12,0 – 33,0%), monocitopenia ($0,13 \times 10^9/L$; IR: $0,14 - 1,97 \times 10^9/L$) e trombocitose ($603 \times 10^9/L$; IR: 117 – 490 $\times 10^9/L$) (Tabela E5) e, por sua vez, nas análises bioquímicas, identificou-se apenas a presença de hiperglicemia ligeira (127 mg/dL; IR: 60 – 110 mg/dL) (Tabela E6). Por fim, o resultado do TSDDDB revelou-se sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t0, t4 e t8 foram 6.5, 6.6 e 5.5 $\mu g/dL$, respectivamente (Tabela 16).

Tabela 16 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Mel, 2 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t0	6,5 $\mu g/dL$	1 – 6 $\mu g/dL$
Cortisol t4	6,6 $\mu g/dL$	1 – 6 $\mu g/dL$
Cortisol t8	5,5 $\mu g/dL$	<1,4 $\mu g/dL$

4.5.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, uma vez que a Mel manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, particularmente calcinose cutânea que é um sinal clínico patognomônico desta doença e não apresentou supressão do cortisol no TSDDDB. Quanto à etiologia da doença, suspeitou-se de HAC-HD, pois verificou-se a presença de adrenomegalia bilateral no exame ecográfico: GA esquerda (10,8mm; IR: $\leq 6,4mm$) e GA direita (9,9mm; IR: $\leq 7,5mm$) (Figura 24; Figura 25).



Figura 24 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 9,0mm no polo cranial e 10,8 mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.



Figura 25 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 7,5mm no polo cranial e 9,9mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

Porém, seria necessário confirmar esta etiologia com a realização de outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

4.5.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 1mg/kg PO BID e recomendou-se voltar a consulta de seguimento, no mês seguinte, para realizar o stACTH. Manteve-se o tratamento para as lesões dermatológicas previamente prescrito.

4.5.10. Seguimento

Os tutores só voltaram à consulta de seguimento após 2 meses, tendo interrompido a medicação com trilostano durante 1 semana. A Mel estava significativamente pior das lesões dermatológicas e no stACTH, verificou-se que os valores pré e pós-ACTH se encontravam superiores ao IR (7.7 e 24.0 µg/dL, respetivamente) (Tabela 17). Aumentou-se a dose para 2mg/kg PO BID e recomendou-se manter as consultas de seguimento mensais.

Tabela 17 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	7,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	24,0 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Após 1 mês, a Mel voltou ao hospital para realizar novamente o stACTH, o qual revelou que os valores pré e pós-ACTH se mantinham superiores ao IR (17.7 e 21.1 µg/dL, respetivamente) (Tabela 18).

Tabela 18 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	17,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	21,1 µg/dL	1 – 6 µg/dL

As lesões dermatológicas encontravam-se significativamente pior e a paciente aumentou 2,5kg de peso corporal. Iniciou-se tratamento com antibiótico (cefalexina

20mg/kg PO BID) e manteve-se os banhos dermatológicos com Pyoclean Shampoo® QUOD. Ajustou-se a dose do trilostano para 3mg/kg PO BID e manteve-se a recomendação das consultas mensais.

No mês seguinte, a Mel voltou ao hospital para realizar a consulta de seguimento e o stACTH. Este teste revelou que o HAC já se encontrava compensado, ou seja, que os valores de cortisol pré e pós-ACTH já se encontravam dentro do IR (2.9 e 5.9 µg/dL, respetivamente) (Tabela 19). Assim, manteve-se a dose do trilostano 3 mg/kg PO BID e recomendou-se que as consultas de seguimento espaçar as consultas para trimestrais.

Tabela 19 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	2,9 µg/Dl	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	5,9 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Após 3 meses, a paciente regressou a consulta para se monitorizar o tratamento do HAC com o stACTH, o qual revelou que o valor de cortisol pós-ACTH se encontrava abaixo do IR (61,5 nmol/L; IR: 220,8 – 552 nmol/L) (Tabela 20).

Tabela 20 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Mel, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	36,1 nmol/L	13,8 – 110,4 nmol/L
Pós-ACTH	61,5 nmol/L	220,8 – 552 nmol/L

Uma vez que, a tutora relatou que a Mel já não apresentava alterações em casa e se verificou melhorias significativas das lesões cutâneas (Figura 26; Figura 27), reduziu-se a dose do trilostano para 2,5 mg/kg PO BID e manteve-se as consultas de seguimento a cada 3 meses.



Figura 26 – Mel na consulta de seguimento em Janeiro de 2023 com melhorias significativas na calcinose cutânea da região perineal.



Figura 27 – Mel na consulta de seguimento em Janeiro de 2023 com melhorias significativas na alopecia simétrica e bilateral (flanco esquerdo).

4.6. Caso clínico 6 – Sissi

4.6.1. Paciente

Sissi (Figura 28), canídeo, fêmea esterilizada, de raça *Bichon Frise*, com pelagem branca e 9 anos de idade. Foi adquirida de um criador com 3 meses de idade. É *indoor* com acesso à rua controlado e único animal em casa. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. A alimentação é à base de granulado da Royal Canin *sterilized*®.

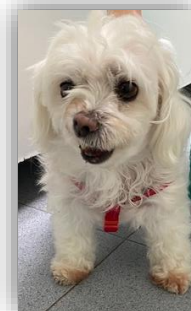


Figura 28 – Sissi na terceira consulta de seguimento.

4.6.2. História clínica

A Sissi apresenta um histórico de otites e inflamação das glândulas anais durante os primeiros 3 anos de vida. Realizou higienização profissional da cavidade oral com 4 anos devido à presença de periodontite moderada caracterizada por gengivite avançada com edema e deposição de cálculo grau II, procedimento este que repetiu com 6 anos de idade pelo mesmo motivo.

A partir dos 6 anos, constatou-se que apresentava uma condição corporal elevada e recomendou-se uma alteração da dieta para uma ração que favorecesse a perda de peso. Uma vez que a condição corporal da Sissi se mantinha inalterada, recomendou-se uma consulta de endocrinologia.

Assim, em Maio de 2022, a Sissi apresentou-se à consulta de endocrinologia com excesso de peso, tensão da parede abdominal e alteração na qualidade do pelo, bem como lesões dermatológicas.

4.6.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, a paciente apresentava uma condição corporal de 4 em 5 e peso corporal 7,7kg, continuamente a aumentar nos últimos 2 anos, mesmo após alteração da alimentação para uma ração de dieta. A Sissi apresentava-se alerta e responsiva com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos e sem alterações dignas de registo à auscultação cardiorrespiratória. O pulso femoral encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. Revelou rigidez e tensão à palpação abdominal e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. A temperatura retal era de 38,2°C.

Verificou-se, ainda, que a Sissi apresentava abdômen pendular, fragilidade cutânea, zonas de hipotricose na região dorsal sem evidência de prurido e alteração da qualidade do pelo.

4.6.4. Lista de problemas

Elevada condição corporal, rigidez e tensão abdominal, abdômen pendular, hipotricose na região dorsal sem evidência de prurido, fragilidade cutânea e má qualidade do pelo.

4.6.5. Diagnósticos diferenciais

HAC, hipotireoidismo, DAPP, dermatite atópica e hipersensibilidade alimentar.

4.6.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar um perfil geral, constituído por hemograma e análises bioquímicas, com o intuito de avaliar se existiam parâmetros alterados indicadores de infeção, de lesão ou alteração da função hepática e renal. Recomendou-se, também, realizar uma ecografia abdominal, na qual se pretendia avaliar os órgãos abdominais, particularmente os rins e o fígado. Sugeriu-se, ainda, a realização de um TSDDDB para despistar o HAC.

4.6.7. Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, não se verificaram alterações dignas de registo (Tabela F1) e, por sua vez, nas análises bioquímicas, identificou-se a presença de hiperglicemia (138 mg/dL; IR: 60 – 110 mg/dL) e hipofosfatemia (1,9 mg/dL; IR: 2,5 – 6,8 mg/dL) (Tabela F2). No que diz respeito ao exame ecográfico, visualizaram-se achados compatíveis com hepatomegalia e um ligeiro aumento da GA esquerda (5,7mm; IR: $\leq 5,5$ mm) (Figura 29) (Tabela F3).



Figura 29 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 4,6mm no polo cranial e 5,7mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

Por fim, o resultado do TSDDDB revelou-se sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t0, t4 e t8 foram 11.2, 6.7 e 3.7 µg/dL, respectivamente (Tabela 21).

Tabela 21 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, à Sissi, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t0	11,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t4	6,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t8	3,7 µg/dL	<1,4 µg/dL

4.6.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, pois a Sissi manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, não apresentou supressão do cortisol no TSDDDB e detetaram-se achados compatíveis com hepatomegalia, bem como um ligeiro aumento da GA esquerda no exame ecográfico. Não foi possível identificar a etiologia da doença através da ecografia, pois apesar do ligeiro aumento da GA esquerda, não se verificaram outros marcadores de adrenomegalia, nem foi possível visualizar a glândula contralateral. Desta forma, seria necessário realizarem-se outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

Neste caso, como não foi possível visualizar a GA direita na ecografia, recomendou-se realizar este exame novamente após 6 meses, contudo o plano terapêutico deve ser iniciado, pois independentemente da origem do HAC, o tratamento recomendado será idêntico.

4.6.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 2mg/kg PO SID e recomendou-se voltar a consulta de seguimento, no mês seguinte, para realizar o stACTH.

4.6.10. Seguimento

No mês seguinte, a Sissi não voltou ao hospital para realizar a consulta de seguimento, voltando apenas 2 meses após a realização do diagnóstico de HAC. A tutora afirmou que interrompeu a medicação após 1 mês do início do tratamento. Assim, realizou-se um stACTH, onde se verificou que, apesar do valor de cortisol pré-ACTH se

encontrar dentro do IR, o valor de cortisol pós-ACTH encontrava-se superior (6.7 µg/dL) (Tabela 22), pelo que se alterou a dose para 2mg/kg PO BID. Recomendou-se manter as consultas de seguimento mensais.

Tabela 22 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	4,1 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	6,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Após um mês e meio da consulta anterior, a Sissi regressou ao hospital para repetir o stACTH (Tabela 23), no qual se verificou que os valores de cortisol pré e pós-ACTH ainda não se encontravam dentro do IR (8.9 e 12.7 µg/dL, respetivamente).

Tabela 23 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	8,9 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	12,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Contudo, manteve-se a dose de 2mg/kg PO BID, uma vez que os tutores revelaram não ter realizado, mais uma vez, o plano terapêutico corretamente, nem realizaram os exames de seguimento no período de tempo recomendado. Desta forma, alertou-se os tutores para a importância de realizar a terapêutica adequadamente e recomendou-se retomarem ao hospital no mês seguinte.

Passado um mês e meio, a Sissi regressou ao hospital para realizar nova consulta de seguimento. A tutora relatou que a Sissi estava a reagir bem ao tratamento instituído e verificou-se que houve uma perda de peso de 500g, bem como uma melhoria na qualidade do pelo (Figura 30) e uma diminuição da tensão abdominal.



Figura 30 – Sissi na terceira consulta de seguimento com melhoria da qualidade do pelo e da hipotricose na região dorsal.

Como os valores de cortisol pré e pós-ACTH ainda não se encontravam dentro do IR (17.5 e 19.6 µg/dL, respetivamente) (Tabela 24), ajustou-se a dose para 3mg/kg PO BID. Recomendou-se voltar a consulta de seguimento no mês seguinte e alertou-se, novamente, a tutora para a importância de cumprir o tratamento prescrito, bem como o agendamento das consultas de especialidade.

Tabela 24 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	17,5 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	19,6 µg/dL	1 – 6 µg/dL

No mês seguinte, a Sissi regressou ao hospital para realizar a consulta de seguimento com o stACTH, o qual revelou que o HAC já se encontrava praticamente compensado, pois apenas o valor pós-ACTH se encontrava ligeiramente superior ao IR (6.2 µg/dL) (Tabela 25). Desta forma, manteve-se a dose do trilostano a 3 mg/kg PO BID e recomendou-se espaçar as consultas de seguimento para trimestrais.

Tabela 25 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, à Sissi, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	4,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	6,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL

4.7.Caso clínico 7 – Toti

4.7.1. Paciente

Toti (Figura 31), canídeo, macho castrado, da raça Lulu da Pomerânia, com pelagem branca, preta e cinzenta e 8 anos de idade. É *indoor* com acesso à rua controlado e coabita com outro canídeo em casa. Tem as profilaxias em dia, nomeadamente vacinação *core* e desparasitação interna e externa. A alimentação é à base de granulado da marca Royal Canin *hepatic*®.



Figura 31 – Toti na sétima consulta de seguimento.

4.7.2. História clínica

O Toti apresenta histórico de otites e queda de pelo desde o primeiro ano de idade. Com um ano e meio, começou a apresentar episódios descritos pelos tutores como “síncope” após o exercício físico, contudo sem perda de consciência. Uma vez que, não apresentava alterações à auscultação indicativas de patologia cardíaca, procedeu-se à realização de um exame radiográfico para avaliar possíveis alterações na traqueia, bem como análises sanguíneas (Tabela G1), onde se verificou apenas um aumento significativo da ALT (227 U/L; 17 – 78 U/L) nas análises bioquímicas. Realizou-se também uma ecografia abdominal e o doseamento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais (Tabela G2) descartando-se a possibilidade de *shunt portossistémico*.

Assim, iniciou-se um plano terapêutico com protetores hepáticos, nomeadamente WePatic® um comprimido PO SID e recomendou-se regressar após 6 meses para monitorização dos parâmetros hepáticos (Tabela G3), onde se verificou que a ALT se mantinha significativamente aumentada (161 U/L; 17 – 78 U/L). Posto isto, aconselhou-se alimentação hepática e manter os protetores hepáticos.

Aos 5 anos de idade, o Toti voltou a apresentar episódios descritos pelos tutores como “síncope” após períodos de excitação com hiperestesia dos membros, sem perda de consciência e sem excreção de urina e fezes involuntária. Realizou-se novamente análises sanguíneas que não demonstraram alterações dignas de registo pelo que não se iniciou nenhum plano terapêutico. Manteve-se apenas o protetor hepático WePatic® e recomendou-se WeDerm® uma cápsula SID para a contínua queda de pelo exacerbada manifestada pelo Toti. Após 2 meses, estes episódios começaram a tornar-se mais frequentes, tendo a tutora conseguido filmar. Através da visualização do vídeo, suspeitou-

se que fossem episódios convulsivos e ponderou-se o diagnóstico de epilepsia pelo que se recomendou a realização de TC, contudo a tutora optou por não realizar este exame.

Iniciou-se um plano terapêutico com diazepam 0,3mg/kg PO BID durante 6 dias e de seguida reduziu-se a frequência para SID. Recomendou-se WeCalm® um comprimido PO SID, pois os tutores referiram que as crises, tendencialmente, estavam associadas a períodos de excitação e ansiedade. Os episódios convulsivos cessaram durante 15 dias. Após este período, o Toti regressou ao hospital numa situação de urgência em episódio convulsivo há cerca de 20 minutos. Realizou-se uma colheita de sangue para avaliar o perfil de convulsões (Tabela G4). Dado o quadro clínico, iniciou-se um plano terapêutico com fenobarbital 1,8mg/kg PO BID, WeCalm® e Aktivait um comprimido PO SID e o paciente teve alta clínica. Recomendou-se voltar a consulta de seguimento após 3 dias, onde se repetiu a medição do cálcio sérico (Tabela G5), que se encontrava dentro do IR, pelo que se excluiu a hipocalcemia como fator predisponente para o quadro clínico. Aconselhou-se novamente a realização de TC, contudo os tutores mantiveram-se reticentes relativamente a este exame.

O Toti permaneceu sem episódios de convulsões durante 2 meses. Após uma situação de *stress* em casa, a tutora regressou ao hospital com o paciente, encontrando-se este em síndrome pré-convulsiva com uma glicemia de 78mg/dL. Foi mantido o mesmo plano terapêutico já previamente instituído e prescreveu-se diazepam retal para situações de emergência. Aconselhou-se evitar situações de *stress* e calor.

Em Janeiro de 2021, o Toti apresentou-se à consulta com colaretes epidérmicos dispersos pelo dorso e prurido. Realizou-se tratamento médico com administração de cefovecina por via subcutânea (SC) e fosfato de sódio de dexametasona IM, recomendou-se a realização de banhos dermatológicos de 4 em 4 dias com WeSkin PioM® e Uderm Omega Oral Gel® SID. Após 1 semana, verificou-se uma melhoria significativa das lesões dermatológicas e manteve-se o plano terapêutico previamente recomendado.

Em Fevereiro de 2021, 9 meses depois do início da terapêutica com fenobarbital, o Toti regressou ao hospital para realizar o doseamento do fenobarbital (Tabela G6) e um perfil hepático (Tabela G7), onde se verificou que as enzimas hepáticas: ALP (892 U/L; IR: 0 – 212 U/L), ALT (227 U/L; IR: 0 – 88 U/L), AST (55 U/L; IR: 0 – 50 U/L) e gama glutamil transpeptidase (GGT) (13 U/L; IR: 0 – 10 U/L) se encontravam todas aumentadas relativamente ao respetivo IR. Assim, recomendou-se continuar o plano

terapêutico já instituído com fenobarbital e reintroduziu-se a suplementação com Aktivait® e WePatic®.

No entanto, seria necessário realizarem-se mais exames complementares de diagnóstico, uma vez que o Toti apresentava um historial médico de convulsões, alterações hepáticas, lesões dermatológicas e pelo com má qualidade e queda abundante. Assim, em Abril de 2021, o Toti foi referenciado para consulta de endocrinologia para realizar o despiste de hipotireoidismo, HAC e reavaliar as enzimas hepáticas ALP e AST.

4.7.3. Exame de estado geral

Ao exame físico, o paciente apresentava uma condição corporal de 4 em 5 e peso corporal 4,1kg. O Toti apresentava-se alerta e responsivo com as mucosas rosadas, brilhantes e húmidas, o TRC <2 segundos e sem alterações dignas de registo à auscultação cardiorrespiratória. O pulso femoral encontrava-se forte, regular, igual, simétrico e síncrono. A palpação abdominal não revelou quaisquer alterações e os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis e não dolorosos. Registou-se uma temperatura retal de 38,5°C.

Apresentava regiões de lesões dermatológicas, nomeadamente colaretes epidérmicos com prurido na região dorsal e queda de pelo abundante.

4.7.4. Lista de problemas

Histórico de episódios convulsivos, condição corporal elevada, lesões dermatológicas (colaretes epidérmicos com prurido na região dorsal) e queda de pelo acentuada.

4.7.5. Diagnósticos diferenciais

HAC, hipotireoidismo, *shunt* portossistémico secundário a hipertensão portal crónica devido a fibrose do parênquima hepático (cirrose hepática) ou malformações hepáticas arteriovenosas, encefalopatia hepática, neoplasia intracraniana, DAPP, DA e hipersensibilidade alimentar.

4.7.6. Plano

Perante o quadro clínico descrito, procedeu-se a uma colheita de sangue para se realizar o doseamento das hormonas da tiroide e análises bioquímicas, com o intuito de

se despistar o hipotireoidismo e avaliar a evolução dos parâmetros hepáticos que, por sua vez, se verificavam alterados nas análises anteriores.

Consoante o resultado dos exames suprarreferidos, sugeriu-se a realização de um TSDDDB para despistar o HAC.

4.7.7. Exames complementares de diagnóstico

No doseamento das hormonas da tiroide, verificou-se que os valores da T4 e TSH se encontravam dentro do IR (1,37 ng/ml; IR: 1,3 – 2,9 ng/ml e 0,35 ng/ml; IR: <5 ng/ml, respetivamente) (Tabela G8) pelo que se descartou o hipotireoidismo. Contudo, as enzimas hepáticas, ALT e ALP, permaneceram significativamente aumentadas (120 U/L; 17 – 78 U/L e 169 U/L; 13 – 83 U/L, respetivamente) (Tabela G9). Desta forma, realizou-se o TSDDDB que se revelou sugestivo de HAC, uma vez que os valores de cortisol obtidos em t0, t4 e t8 foram 13,1, 8,7 e 9,9 µg/dL, respetivamente (Tabela 26).

Tabela 26 – Resultados do Teste de Supressão com Dexametasona a Doses Baixas realizado, ao Toti, 12 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Cortisol t0	13,1 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t4	8,7 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Cortisol t8	9,9 µg/dL	<1,4 µg/dL

4.7.8. Diagnóstico definitivo

Diagnosticou-se HAC, pois o Toti manifestava sintomatologia clínica compatível com a doença, não apresentou supressão do cortisol no TSDDDB e verificou-se, ainda, um aumento significativo das enzimas hepáticas, particularmente da ALP. Relativamente à sua etiologia, suspeitou-se de HAC-HD devido à sintomatologia neurológica apresentada, no entanto seria necessário realizarem-se outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente ecografia abdominal, TC ou RM, TSDDA e medição de ACTH endógena.

4.7.9. Tratamento

Iniciou-se o tratamento com trilostano 2mg/kg PO SID e manteve-se o plano terapêutico previamente prescrito com fenobarbital, Aktivait® e banhos dermatológicos semanais com WeSkin PioM®. Recomendou-se voltar a consulta de seguimento, no mês seguinte, para realizar o stACTH.

4.7.10. Seguimento

No mês seguinte, o Toti voltou ao hospital para realizar o stACTH e uma ecografia abdominal, na qual se verificou a presença de achados compatíveis com hepatomegalia e ambas as GA normodimensionadas (GA esquerda – 4,2mm; IR: $\leq 5,1$ mm e GA direita – 3,2mm; IR: 5,3mm) (Figura 32; Figura 33).



Figura 32 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda com 4,8mm no polo cranial e 4,2mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.



Figura 33 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita com 3,5mm no polo cranial e 3,2mm no polo caudal. Imagem gentilmente cedida pelo GHVS – Hospital Veterinário.

No stACTH, verificou-se que o valor pré-ACTH ainda não se encontrava dentro do IR (11.6 $\mu\text{g/dL}$) (Tabela 27). Assim, manteve-se a dose de 2mg/kg PO SID de trilostano, bem como a restante terapêutica. Recomendou-se espaçar as consultas de seguimento para trimestrais.

Tabela 27 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na primeira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	11,6 $\mu\text{g/dL}$	1 – 6 $\mu\text{g/dL}$
Pós-ACTH	2,5 $\mu\text{g/dL}$	1 – 6 $\mu\text{g/dL}$

Passados 4 meses, o Toti regressou ao hospital para realizar a consulta de seguimento. A tutora relatou que o animal manifestava mais prurido na região dorsal e nas extremidades dos quatro membros e afirmou, ainda, que terminou o tratamento com trilostano há 5 dias. Posto isto, recomendou-se adiar 1 mês a realização do stACTH e reiniciar corretamente a terapêutica com o trilostano. Nesta consulta, atualizou-se o protocolo vacinal, bem como a desparasitação.

No mês seguinte, a tutora relatou que em casa o paciente não teve mais manifestações para além do prurido já descrito anteriormente. Ao exame físico, verificou-se a presença de pápulas, queda intensa de pelo e um aumento de 300g no peso corporal. Realizou-se o stACTH e concluiu-se que os valores de cortisol pré e pós-ACTH não se encontravam dentro do IR (17.8 e 19 µg/dL, respetivamente) (Tabela 28) pelo que se alterou a terapêutica para 2mg/kg PO BID. Recomendou-se voltar ao hospital para uma nova consulta passado 1 mês.

Tabela 28 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na segunda consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	17,8 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	19 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Após um mês e meio, a tutora afirmou que interrompeu o fenobarbital em casa e que o Toti não manifestou mais episódios convulsivos, nem outras alterações significativas. Ao exame físico, verificou-se que o animal tinha zonas de hipotricose generalizada, eritema e pelagem rarefeita. Após a realização do stACTH, verificou-se que os valores de cortisol pré e pós-ACTH ainda não se encontravam dentro do IR (22.2 e 20.0 µg/dL, respetivamente) (Tabela 29) e aumentou-se a dose para 3,3mg/kg PO BID.

Tabela 29 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na terceira consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	22,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	20,0 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Após conversa telefónica com a tutora, no dia seguinte, sobre a importância de realizar a medicação corretamente, a mesma afirmou que até à data desta consulta tinha administrado o trilostano SID, mesmo após ter sido prescrito BID, uma vez que considera que este fármaco deixa o Toti mais prostrado. Foi, então, advertida dos riscos de não realizar a terapêutica de forma adequada e comprometeu-se a cumprir a posologia e a frequência correta do trilostano prescrito. Recomendou-se voltar a consulta de seguimento após 2 meses.

No mês seguinte, o Toti regressou ao hospital numa consulta antecipada, pois manifestava pústulas e eritema pelo corpo todo. Iniciou-se a terapêutica com cefalexina 18mg/kg PO BID, oclacitinib 0,4mg/kg PO BID e banhos dermatológicos de 3 em 3 dias com WeSkin PioM®. Após 2 dias, a tutora relatou que os episódios convulsivos que, o Toti já tinha tido previamente, retornaram e que cada vez se tornaram mais frequentes e mais longos. Assim, reiniciou-se a terapêutica previamente prescrita com fenobarbital 1,8 mg/kg PO SID e Aktivait®. Advertiu-se, uma vez mais, a tutora para a importância de realizar a terapêutica de forma adequada e sem interrupção do fenobarbital e do trilostano.

No mês seguinte, o Toti regressou ao hospital para realizar a consulta de seguimento do HAC com o stACTH, no qual se verificou que os valores de cortisol do Toti já se encontravam dentro do IR (ambos 2.5 µg/dL) (Tabela 30).

Tabela 30 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na quarta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	2,5 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	2,5 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Assim, manteve-se a terapêutica com trilostano e fenobarbital e interrompeu-se os restantes suplementos. Realizou-se uma administração de Cytopoint® 10mg devido às lesões dermatológicas e recomendou-se regressar após 1 mês para consulta de dermatologia e após 3 meses para consulta de endocrinologia.

Na data prevista, o paciente apresentou-se à consulta de dermatologia e a tutora relatou que o mesmo já não apresentava manifestações clínicas e que estava a cumprir a medicação prescrita. Contudo, ao exame físico, verificou-se a presença de pulgas dispersas por todo o corpo, prurido e colaretes na região cervical, lombar, abdominal e face externa da extremidade proximal dos MPs. Realizou-se uma administração de cefovecina SC e desparasitação externa. Recomendou-se reiniciar oclacitinib 0,4mg/kg PO BID dentro de 15 dias, caso o prurido persistisse. Após 15 dias, o Toti regressou ao hospital sem qualquer lesão dermatológica. Assim, manteve-se apenas a terapêutica já prescrita com fenobarbital e trilostano e recomendou-se regressar, dentro de 2 meses, para consulta de seguimento do HAC.

Após 2 meses, o Toti regressou ao hospital para realizar a consulta de seguimento com o stACTH. Verificou-se que o Toti apresentava lesões dermatológicas novamente e que o valor pós-ACTH não se encontrava dentro do IR (19.9 µg/dL) (Tabela 31).

Tabela 31 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na quinta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	4,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	19,9 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Assim, alterou-se a dose do trilostano para 3,5mg/kg PO BID, reiniciou-se oclacitinib 0,4mg/kg PO BID e manteve-se o fenobarbital previamente prescrito. Desta forma, manteve-se as consultas de endocrinologia trimestrais.

Quatro meses depois, o paciente regressou ao hospital para realizar novamente a consulta de seguimento com o stACTH e verificou-se que o animal se encontrava hormonalmente estável (2.6 e 2.2 µg/dL, respetivamente) (Tabela 32). Assim, manteve-se a dose de trilostano e manteve-se as consultas de seguimento trimestrais.

Tabela 32 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH realizado, ao Toti, na sexta consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH	2,6 µg/dL	1 – 6 µg/dL
Pós-ACTH	2,2 µg/dL	1 – 6 µg/dL

Para além disso, devido à sintomatologia dermatológica apresentada pelo animal no último ano, recomendou-se realizar um teste *screening* para alérgenos ambientais. Assim, no mês seguinte, o Toti realizou o teste *screening* para alérgenos ambientais, o qual se revelou positivo para alérgenos do ambiente doméstico, com origem em ervas e em arbustos (Tabela G10). Posto isto, sugeriu-se realizar outro teste para identificação exata dos alérgenos envolvidos no aumento da imunoglobulina E (IgE). Desta forma, identificou-se uma reatividade contra as espécies *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Aspergillus niger*, pólen do alfeneiro, plátano, vidoeiro, ambrósia, dente-de-leão e parietária (Tabela G11) pelo que se diagnosticou dermatite atópica concomitantemente ao HAC.

Após a conclusão do diagnóstico, alterou-se o plano terapêutico do Toti: introduziu-se ciclosporina PO 0,2ml SID, iniciou-se o esquema de imunoterapia - *artuvetrin therapy*® (Tabela G12) e manteve-se a terapêutica já prescrita com trilostano e fenobarbital.

Na data estipulada, o paciente voltou ao hospital para realizar a consulta de seguimento com o stACTH e o doseamento sanguíneo do fenobarbital (Tabela 33). No stACTH, verificou-se que o valor pós-ACTH se encontrava inferior ao IR (72.7 nmol/L; IR: 220,8 – 552 nmol/L) e reduziu-se a dose do trilostano para 2,8mg/kg PO BID. No doseamento sanguíneo do fenobarbital, verificou-se que o valor se encontrava inferior ao IR e alterou-se a dose do fenobarbital para 3,1mg/kg PO BID. Manteve-se a restante terapêutica previamente prescrita e sugeriu-se regressar para consulta de seguimento após 3 meses.

Tabela 33 – Resultados do Teste de Estimulação com ACTH e do doseamento do fenobarbital realizado, ao Toti, na sétima consulta de seguimento de endocrinologia no hospital.

Parâmetro	Valores	Intervalo de referência
Pré-ACTH (Cortisol)	57,8 nmol/L	13,8 – 110,4 nmol/L
Pós-ACTH (Cortisol)	72,7 nmol/L	220,8 – 552 nmol/L
Fenobarbital	13,9 mg/L	15 – 45 mg/L

O Toti regressou ao hospital para realizar o esquema de imunoterapia, nomeadamente a segunda, terceira, quarta e quinta administração. A tutora referiu que o animal não teve mais episódios convulsivos, nem prurido, manifestando apenas pequenas pápulas crostosas em cicatrização na região dorsal e na região dos flancos (Figura 34).

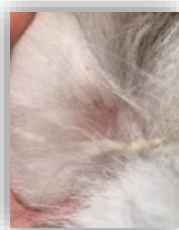


Figura 34 – Toti com pequenas pápulas crostosas em cicatrização na região dorsal.

5. Discussão

O HAC é uma doença que ocorre em animais adultos/geriátricos e desenvolve-se de forma progressiva e discreta durante anos ou meses. Posto isto, os tutores tendem a desvalorizar a sintomatologia inicial, atribuindo-a ao processo natural de envelhecimento, o que, conseqüentemente, atrasa o seu diagnóstico (Peterson, 2007; O'Neill *et al.*, 2016).

O desenvolvimento desta doença pode ocorrer devido a três principais etiologias, sendo duas de origem espontânea, nomeadamente o HAC-HD, no qual há um excesso de secreção da ACTH pela glândula pituitária, e o HAC-AD devido a neoplasia adrenocortical secretora de cortisol. O HAC-Ia, decorrente da administração exógena de glucocorticoides, perfaz a terceira etiologia (Caragelasco *et al.*, 2017). Os sete casos clínicos descritos no presente relatório são todos de origem espontânea.

Nos casos clínicos descritos, não foi possível identificar a etiologia, apesar desta ser importante para definir o tratamento e o prognóstico do animal (Bargellini *et al.*, 2013; Soulsby *et al.*, 2015). No entanto, através do exame ecográfico foi possível presumir a etiologia de dois dos casos clínicos, contudo sem confirmação exata, pois em nenhum animal foram realizados exames como medição da ACTH endógena, TSDDA, TC ou RM, particularmente devido aos custos elevados que acarretam.

No que diz respeito a estes exames, a TC ou a RM são exames que requerem anestesia geral prolongada, médicos e equipamentos especializados e acarretam custos elevados, podendo o seu resultado não ser conclusivo (Rodríguez Piñeiro *et al.*, 2011).

Assim, tendo em conta a capacidade financeira dos tutores e um método menos invasivo para o animal, pode-se recorrer à medição da ACTH endógena ou do TSDDA para diferenciar a etiologia do HAC. No primeiro exame, o valor da ACTH endógena encontra-se diminuído ou indetetável nos casos do HAC-AD e, por sua vez, no HAC-HD, encontra-se normal ou aumentado. No entanto, em cerca de 20% dos casos, pode-se verificar uma concentração demasiado baixa para se considerar HAC-HD e demasiado alta para ser HAC-AD (Peterson, 2007). Relativamente ao TSDDA, através do recurso ao uso de doses altas de dexametasona, no HAC-HD ocorre inibição do eixo H-H-A e a concentração de cortisol no sangue é baixa. Pelo contrário, no HAC-AD, independentemente da dose de dexametasona utilizada, não se verifica uma supressão na concentração de cortisol basal. Contudo, cerca de 25% dos animais com HAC-HD não

apresentam supressão do cortisol independentemente da dose utilizada (Behrend *et al.*, 2013).

Posto isto, caso existisse disponibilidade financeira dos tutores para a realização de mais exames complementares de diagnóstico, sugeria-se a realização da medição da ACTH endógena, uma vez que, dentro dos testes suprarreferidos, é o que apresenta maior probabilidade de se obter uma resposta conclusiva relativamente à etiologia do HAC nestes casos clínicos.

Relativamente ao exame ecográfico, determinou-se o tamanho das GAs através da medição da espessura no polo caudal num plano sagital. Quando estamos perante um caso de HAC-HD é expectável que se verifique um aumento bilateral destas glândula ou, por vezes, que as mesmas se apresentem normodimensionadas. Contudo, no HAC-AD, verifica-se uma assimetria moderada devido à presença de uma glândula hipertrofiada ou neoplásica e atrofia da glândula contralateral (Behrend *et al.*, 2013).

Neste relatório de casos, optou-se por não ter, exclusivamente, a medição da espessura das GAs como referência para a classificação de adrenomegalia. Assim, teve-se em conta outros achados ecográficos marcadores de adrenomegalia, nomeadamente a presença ou ausência de contornos irregulares ou pouco definidos, alteração da forma, ecotextura ou ecogenicidade heterogénea e possíveis focos de mineralização (Bueno *et al.*, 2022).

Segundo Melián *et al.* (2021), os animais podem ser divididos em quatro categorias consoante o seu peso corporal, particularmente entre os 2,5 a 5kg, 5 a 10kg, 10 a 20kg e, por fim, 20 a 40kg. Relativamente aos casos clínicos apresentados, apenas um animal se encontra na categoria de menor peso corporal, ou seja, o caso clínico 7, onde ambas as GAs estão normodimensionadas (GA esquerda – 4,2mm; IR: $\leq 5,1$ mm e GA direita – $\leq 3,2$ mm; IR: 5,3mm). Por sua vez, três dos casos clínicos enquadram-se na segunda categoria de peso, na qual as GAs esquerda e direita se encontram normodimensionadas com, respetivamente, $\leq 0,55$ e $\leq 0,68$: caso clínico 2, 3 e 6. No que diz respeito ao caso clínico 2, visualizou-se a GA esquerda normodimensionada, não sendo possível visualizar a GA direita. No caso clínico 3, verificou-se um aumento da GA esquerda (7,2mm) com a GA direita normodimensionada. Por fim, no caso clínico 6, visualizou-se um ligeiro aumento da GA esquerda (5,7mm), não sendo possível visualizar a GA direita. Os casos clínicos 1 e 5 inserem-se na terceira categoria de peso, na qual as

GAs esquerda e direita se encontram normodimensionadas com, respetivamente, $\leq 0,64$ e $\leq 0,75$. Assim, no caso clínico 1, verificou-se um aumento ligeiro da GA esquerda (6,8mm) com a GA direita normodimensionada e, por sua vez, no caso clínico 5, verificou-se a presença de adrenomegalia bilateral, uma vez que se mediu a GA esquerda com 10,8mm e a direita com 9,9mm. Relativamente à quarta categoria, apenas o caso clínico 4 se integraria, porém não foi possível medir as GAs neste animal.

Tendo em conta a avaliação ecográfica das GAs suprarreferida, foi possível presumir a etiologia do HAC no caso clínico 5, ou seja, potencialmente HAC-HD, pois verificou-se a presença de adrenomegalia bilateral. No que toca ao caso clínico 7, colocou-se a hipótese de HAC-HD, uma vez que ambas as GAs se encontravam normodimensionadas e o animal apresentou sintomatologia neurológica.

Relativamente aos restantes casos clínicos, a avaliação ecográfica não foi conclusiva. Nos casos clínicos 1 e 3, apesar do ligeiro aumento da GA esquerda, não se verificaram outros marcadores de adrenomegalia, nem atrofia da glândula contralateral. Por sua vez, nos casos clínicos 2 e 6, não foi possível visualizar a GA direita, potencialmente devido à intolerância da paciente à manipulação ou à possível atrofia da mesma, pelo que se recomendou repetir o exame ecográfico após 6 meses.

No que concerne ao caso clínico 4, devido ao historial médico longo e à contenção de custos por parte dos tutores, não se repetiu o exame ecográfico pelo que não se obteve medições das GAs. Contudo, neste caso, colocou-se a hipótese de HAC-HD devido à sintomatologia neurológica, potencialmente provocada pela compressão exercida pela neoplasia hipofisária.

Por fim, ressalva-se que, apesar da ecografia ser o meio imagiológico preferencial para avaliar as GAs em medicina veterinária, este método não é perfeito, pois os animais com HAC podem apresentar estas glândulas simétricas ou assimétricas, normodimensionadas ou com variação do tamanho. Este exame torna-se subjetivo, pois está sujeito à interpretação do médico que o realiza e, ainda, pelo facto de existirem diversos estudos com IR discrepantes para as GAs (Soulsby *et al.*, 2015). Posto isto, constata-se que nos relatórios clínicos das ecografias abdominais dos casos clínicos 1 e 3, a opinião da médica veterinária foi diferente da apresentada nesta dissertação, uma vez que a mesma considerou a presença de adrenomegalia bilateral.

Uma forma mais precisa de avaliar o tamanho das GAs do que a medição direta da espessura das GAs é a avaliação do rácio GA/Ao. Fatores como o sexo e a idade não influenciam diretamente o valor do rácio obtido pelo que a única variável que se deve ter em consideração é o peso/condição corporal (Agut *et al.*, 2019). Assim, sugere-se que a utilização deste rácio na prática clínica pode ser muito útil para reduzir as diferentes interpretações das medições das GAs, pois estas são subjetivas à opinião de cada profissional, como se verificou nesta dissertação.

Importa destacar que se detetaram achados compatíveis com hepatomegalia no exame ecográfico de cinco animais, nomeadamente aumento da distância entre o diafragma e o estômago, fígado com ecotextura normal e ecogenicidade normal ou alterada, bem como a presença de bordos arredondados (Kumar *et al.*, 2012), devido ao efeito dos glucocorticoides.

Epidemiologicamente, o HAC é diagnosticado maioritariamente entre os 8 e os 11 anos de idade (O'Neill *et al.*, 2016). Nos sete casos clínicos apresentados, verificou-se que três animais tinham idades compreendidas neste intervalo e os restantes animais apresentavam 6, 7 e dois com 12 anos. No entanto, ressalva-se que um dos animais com 12 anos e o animal com 7 anos foram adotados de associações sendo, por isso, a sua idade estimada. Contudo, apesar desta variabilidade das idades, corrobora-se que esta doença surge nos animais adultos/geriátricos.

Relativamente ao sexo, as fêmeas apresentam maior predisposição do que os machos e, particularmente, quando se encontram num estado reprodutivo não fértil face a um estado fértil (Carotenudo *et al.*, 2019). Desta forma, verificou-se que dos sete casos clínicos, quatro eram fêmeas e três eram machos, encontrando-se a totalidade dos animais em estado reprodutivo não fértil.

Apesar de diversos autores referirem uma predisposição racial para esta doença (O'Neill *et al.*, 2016; Hoffman *et al.*, 2018; Carotenudo *et al.*, 2019 & Schofield *et al.*, 2022), do total dos sete casos clínicos, apenas um caso se encontra entre as raças descritas, nomeadamente o *Bichon Frise*, e quatro casos são animais de raça indeterminada.

Por sua vez, em relação à condição corporal e/ou obesidade, a totalidade dos casos apresenta excesso de peso, sendo que se verificou que em dois animais também ocorreu perda de massa muscular e de peso, devido ao efeito catabólico provocado pelo excesso de glucocorticoides (Schofield *et al.*, 2022).

Quanto aos sinais clínicos podemos agrupá-los em mais comuns, menos comuns e raros, quando estes últimos advêm de possíveis complicações (Behrend *et al.*, 2013). Relativamente aos sinais clínicos mais comuns, verificou-se que todos os casos clínicos descritos apresentaram obesidade e/ou condição corporal elevada. No entanto, apenas se verificou PU/PD em quatro animais, alopecia endócrina (simétrica e bilateral) em três, distensão abdominal e/ou abdómen pendular em dois e fraqueza muscular num.

Por sua vez, no que concerne aos sinais clínicos menos comuns, constatou-se que as lesões dermatológicas assumem bastante relevância e, conseqüentemente, cinco dos casos clínicos apresentaram atraso no crescimento do pelo. Destaca-se o caso clínico 3 por manifestar “cauda de rato”, um sinal clínico pouco comum, porém bastante característico do HAC e, ainda, o caso clínico 5 pela presença de calcinose cutânea, sinal patognomónico desta doença. A hiperpigmentação, fragilidade cutânea, piodermatite e prurido foram sinais clínicos comuns a vários casos. Realça-se, ainda, o caso clínico 7, no qual se verificou a presença de lesões dermatológicas exuberantes caracterizadas por colaretes epidérmicos e prurido na região dorsal.

Nos animais com HAC-HD pode, ainda, ocorrer sintomatologia neurológica, particularmente alterações comportamentais, caracterizadas por nervosismo, que se verificou em dois casos clínicos, inapetência, relutância ao movimento, ataxia e/ou défices propriocetivos que, por sua vez, se verificaram em apenas um caso clínico. Por fim, um dos casos clínicos apresentava histórico de episódios convulsivos (Behrend *et al.*, 2013; Bennaïm *et al.*, 2019a). Ressalva-se, ainda, que três dos sete casos clínicos apresentam dores osteoarticulares, no entanto estas podem ser subsequentes às alterações derivadas do envelhecimento e não estar diretamente correlacionadas com o HAC.

No que toca aos sinais clínicos raros consequentes a complicações do HAC não diagnosticado, nomeadamente tromboembolismo, rutura de ligamentos, paralisia do nervo facial, pseudomiotonia, atrofia testicular e anestro persistente (Behrend *et al.*, 2013), nenhum dos sete casos clínicos manifestou estes sinais.

No caso dos animais com HAC, depois da realização da anamnese e exame físico detalhados, deve-se adotar uma abordagem inicial constituída por hemograma completo, análises bioquímicas e urianálise. Contudo, ressalva-se que nenhuma das alterações laboratoriais seguintes é patognomónica de HAC (Behrend *et al.*, 2013).

Os achados mais comuns no hemograma são uma moderada eritrocitose e trombocitose, bem como a presença de um “leucograma de *stress*” (Zur & White, 2011). Nas análises bioquímicas, as alterações que se verificam mais frequentemente é um aumento das enzimas ALP e ALT, hipercolesterolemia, diminuição da concentração da ureia, hiperglicemia e aumento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais (Bennaim *et al.*, 2019a). Por sua vez, na urianálise, pode-se verificar hipostenúria e proteinúria leve a moderada (Behrend *et al.*, 2013; Cavalcante *et al.*, 2013).

A eritrocitose ocorre com uma prevalência de 9,5 a 17% (Bennaim *et al.*, 2019a), devido à estimulação direta da medula óssea ou secundariamente à hipoxemia que ocorre nos animais com HAC devido à hipoventilação consequente à fraqueza muscular e à obesidade ou, ainda, devido ao tromboembolismo pulmonar (Berry *et al.*, 2000). Pode, igualmente, ocorrer eritrocitose relativa devido à desidratação secundária à PU. Desta forma, constatou-se que, contrariamente à literatura, em nenhum dos sete casos clínicos descritos se verificou eritrocitose, no entanto no caso clínico 1 e 2 constatou-se que houve um ligeiro aumento da concentração de hemoglobina.

Relativamente à trombocitose, tal como a eritrocitose, ocorre devido à estimulação direta da medula óssea, com uma prevalência de 37,9 a 78,6% (Berry *et al.*, 2000; Rose, Dunn & Bédard, 2013). No entanto, analisou-se que esta estava presente apenas no caso clínico 5.

Acredita-se que a linfopenia seja devido à linfólise induzida pelos esteroides e ocorre em 14 a 79,4% dos casos (Berry *et al.*, 2000; Bennaim *et al.*, 2019a). A eosinopenia é causada pelo sequestro dos eosinófilos na medula óssea com uma prevalência de 54 a 81,2%. Por fim, a neutrofilia e a monocitose, com uma prevalência de, aproximadamente 30%, ocorrem devido à diminuição da marginação destas células na parede dos capilares sanguíneos (Berry *et al.*, 2000). Quando estas alterações ocorrem em simultâneo denomina-se de “leucograma de *stress*” (Zur & White, 2011). Desta forma, verificou-se que nenhum dos animais apresentou efetivamente “leucograma de *stress*”, porém nos casos clínicos 1 e 5, constatou-se a presença de linfopenia e eosinopenia e, por sua vez, nos casos clínicos 2 e 4, linfopenia e neutrofilia.

O aumento da atividade da ALP deve-se à combinação do aumento da síntese da isoenzima ALP induzida pelos esteroides e da hepatopatia vacuolar, ocorrendo em 76 a 100% dos casos. Por sua vez, o aumento da atividade da ALT, pensa-se que seja

secundário à hepatopatia vacuolar, verificando-se em 80 a 95% dos casos (Bennaim *et al.*, 2019a). Deste modo, constatou-se que quatro animais apresentaram aumento da ALP e cinco animais da ALT. A hipercolesterolemia ocorre com uma prevalência de 73 a 90%, devido à lipólise induzida pelos esteroides (Behrend, 2015; Bennaim *et al.*, 2019a), posto isto constatou-se a presença desta alteração no único caso clínico em que o mesmo foi avaliado. Por sua vez, a diminuição da concentração de ureia, verifica-se em 34 a 56% dos casos, consequentemente à PU associada à diurese provocada pelas hormonas esteroides (Behrend, 2015). Contrariamente à literatura, não se constatou diminuição da concentração da ureia e creatinina em nenhum dos sete animais. Relativamente à hiperglicemia, ocorre devido ao aumento da gluconeogénese hepática e à redução da utilização periférica da glicose, em 20 a 57% dos casos (Behrend, 2015; Bennaim *et al.*, 2019a). Assim, verificou-se que três dos sete casos clínicos apresentaram esta alteração. A literatura refere que, nos cães com HAC ocorre um aumento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais em 11,8% e 37,5%, respetivamente. Contudo, a causa deste aumento ainda não é clara (Bennaim *et al.*, 2018). Quanto a esta análise, não existe informação disponível nos casos clínicos apresentados, uma vez que os ácidos biliares não foram avaliados durante o diagnóstico destes animais.

Posteriormente à abordagem inicial, devem ser realizados testes da função endócrina. Nos presentes casos clínicos apenas se realizou o TSDDDB e o stACTH. Optou-se pelo TSDDDB, uma vez que é considerado o teste de eleição para o diagnóstico de HAC espontâneo pelo ACVIM, e pelo stACTH para monitorizar a resposta à terapêutica iniciada após o diagnóstico definitivo.

Quando não ocorre supressão da concentração de cortisol no TSDDDB e existe sintomatologia clínica associada, bem como alterações nos exames complementares de diagnóstico suprarreferidos, obtém-se o diagnóstico definitivo de HAC (Bennaim *et al.*, 2018). Assim, verificou-se que os sete casos clínicos não apresentaram supressão do cortisol em t4 e t8, concluindo-se, desta forma, o seu diagnóstico. Uma vez que, para a realização deste teste, se mediu o cortisol previamente à administração de dexametasona, respeitando-se, assim, o protocolo, foi também possível confirmar que a concentração de cortisol basal se encontrava aumentada, face ao IR, em seis dos sete casos clínicos.

Quanto ao tratamento, optou-se pelo trilostano nos sete casos clínicos, pois este fármaco é bem tolerado pelos cães e ao fim de apenas umas semanas, os animais apresentam melhorias significativas, sendo que particularmente a sintomatologia

dermatológica pode demorar até meses para apresentar melhorias (Galac, 2015; Sanders *et al.*, 2018). Este fármaco pode apresentar efeitos secundários, nomeadamente HpAC transiente ou permanente, considerando-se que, em casos severos, pode provocar a morte do animal (King & Morton, 2017). Num estudo realizado por Clemente *et al.* (2007), 23% dos animais apresentaram sinais gastrointestinais e prostração secundariamente ao início do tratamento com trilostano. Contudo, dos sete casos clínicos apresentados, apenas se verificou um efeito adverso no caso clínico 7, nomeadamente prostração.

A ação de supressão do cortisol provocada pelo trilostano ocorre durante menos de 12 horas pelo que se recomenda a sua administração BID juntamente com o alimento, iniciando-se a terapêutica com uma dose de 0,5 a 1 mg/kg PO BID e, apenas quando não for possível, 1 a 2 mg/kg PO SID (Sanders *et al.*, 2018).

O trilostano, princípio ativo cujo nome comercial é o Vetoryl®, é fabricado sob a apresentação de cápsulas com cinco dosagens diferentes, nomeadamente 5mg, 10mg, 30mg, 60mg e 120mg. No entanto, pode-se, também, recorrer ao uso de medicamentos manipulados conforme a dose e peso de cada animal, o que permite ajustar a terapêutica às necessidades individuais de cada caso.

Segundo Cook *et al.* (2012), o conteúdo de trilostano nas cápsulas manipuladas pode variar da dosagem prescrita pelo médico veterinário. Esta variabilidade pode ocorrer devido a erros durante o processo de fabricação, por exemplo, utilização de substâncias ativas com uma fraca estabilidade, pesagem imprecisa do princípio ativo ou enchimento incorreto das cápsulas. Adicionalmente, depreenderam que, consoante o excipiente utilizado ou o método de preparação do mesmo, estas cápsulas podem não demonstrar as mesmas características de dissolução do que o Vetoryl®, comprometendo, assim, a sua biodisponibilidade. Desta forma, quando ocorre uma sobredosagem pode provocar HpAC iatrogénico, o que compromete o bem-estar do animal e exige intervenção médica. Pelo contrário, quando estes animais se encontram com subdosagens, os sinais clínicos de HAC persistem e os animais mantêm-se vulneráveis às possíveis complicações da doença, nomeadamente infeções, tromboembolismo e fraqueza generalizada progressiva. Posto isto, os tutores podem ficar reticentes e recusar a continuação dos tratamentos, uma vez que receiam possíveis complicações ou até por questões financeiras. Assim, neste estudo concluíram que o uso de medicamentos manipulados pode ter um impacto negativo no manejo dos animais com HAC.

Tendo em conta os argumentos suprarreferidos e, uma vez que no Hospital Veterinário – GHVS é recomendado o uso de cápsulas de trilostano manipulado, constata-se que a dificuldade de controlo dos casos clínicos apresentados poderá advir desse mesmo fator.

Nos casos clínicos 1, 2 e 3, iniciou-se o tratamento com uma dose de 2mg/kg PO BID e no caso clínico 4 com uma dose ligeiramente inferior de 1,85mg/kg PO BID. Posto isto, verifica-se que nestes quatro casos clínicos se utilizou uma dose superior à recomendada (Sanders *et al.*, 2018). Por sua vez, nos restantes três casos clínicos, constata-se que se iniciou o protocolo terapêutico com doses de acordo com a literatura (Sanders *et al.*, 2018), ou seja, no caso clínico 5 com uma dose de 1mg/kg PO BID e nos restantes casos clínicos 6 e 7 com uma dose de 2mg/kg PO SID, uma vez que os tutores manifestaram impossibilidade de realizar o tratamento BID.

Esta variabilidade na dose inicial do medicamento deveu-se ao facto dos animais não terem sido todos diagnosticados pelo mesmo médico veterinário, ou seja, a experiência pessoal de cada profissional resultou em diferentes abordagens terapêuticas. Contudo, a dose inicial de trilostano do caso clínico 2 foi reduzida na primeira consulta de seguimento, uma vez que o animal apresentava os valores de cortisol pós-ACTH inferiores ao IR, o que permite concluir que o animal se apresentava sobredosado. Relativamente aos dois animais que iniciaram a medicação SID, nas consultas de seguimento, foi necessário alterar a frequência para BID, o que pode ser explicado pelo facto do tempo de ação do trilostano ser inferior a 12 horas (Sanders *et al.*, 2018).

Segundo Pérez-Alenza *et al.* (2006), concomitantemente ao HAC, os animais podem manifestar outras patologias, particularmente neoplasia da glândula mamária e alterações dermatológicas crónicas de origem alérgica, tais como dermatite atópica. Quando a sintomatologia é exuberante, estes animais podem precisar de terapias coadjuvantes. Neste relatório de casos, constatou-se que foi diagnosticado adenoma mamário simples tubular em ambas as cadeias mamárias no caso clínico 2 e dermatite atópica no caso clínico 7 corroborando, desta forma, a literatura existente.

Assim, os casos clínicos 2, 4, 5 e 7 realizaram outros tratamentos devido a patologias concomitantes ou como terapia coadjuvante para a sintomatologia clínica apresentada. No caso clínico 2, realizou-se a terapêutica coadjuvante já previamente prescrita pela médica veterinária dermatologista com oclacitinib 0,4mg/kg PO SID e

banhos dermatológicos com Atop7®, a fim de se controlar as lesões dermatológicas. Particularmente no caso clínico 4, manteve-se a terapia já previamente prescrita com tramadol 2mg/kg PO BID para as dores osteoarticulares e WePatic® 2 comprimidos SID como suplemento devido aos parâmetros hepáticos alterados. Ressalva-se que, neste caso clínico, não foi realizada a avaliação da *canine pancreatic lipase immunoreactivity* (cPLI), na abordagem inicial, para despistar a possibilidade de pancreatite, apesar do mesmo apresentar achados ecográficos compatíveis com alterações no pâncreas. Por sua vez, no caso clínico 5, manteve-se o tratamento prescrito pela médica veterinária dermatologista, devido às lesões dermatológicas exuberantes, particularmente amoxicilina com ácido clavulânico 20mg/kg PO BID, robenacoxib 1,8mg/kg PO SID e banhos dermatológicos com Pyoclean Shampoo® QUOD. Por último, no caso clínico 7, manteve-se o plano terapêutico previamente prescrito com fenobarbital 1,8mg/kg PO BID e Aktivait® 1 comprimido SID devido aos episódios convulsivos anteriores e banhos dermatológicos semanais com WeSkin PioM® devido às alterações dermatológicas.

O stACTH é o teste de excelência para a monitorização do tratamento destes animais, pois avalia a capacidade de reserva de cortisol pelas GAs (Behrend, 2015). Desta forma, segundo Herrtage & Ramsey (2012) este teste, bem como as análises bioquímicas e o ionograma deveriam ser repetidos 10 dias após o início do tratamento, de seguida mensalmente e trimestralmente, ajustando-se a dose do trilostano, sempre que necessário. Contudo, em nenhum dos sete casos clínicos apresentados, foi realizado o ionograma nas consultas de seguimento, incorrendo-se, assim, no risco de HpAC iatrogénico.

Nestes casos clínicos, os animais voltaram a consulta de seguimento apenas um mês após o início da terapêutica e mantiveram estas consultas mensais até os valores do cortisol se encontrarem dentro do IR no stACTH. Após este período, as consultas de seguimento passaram a ser trimestrais. Ressalva-se que, sempre que necessário, as doses do trilostano foram ajustadas consoante o resultado dos testes. Nestas consultas, optou-se por realizar apenas o stACTH, maioritariamente por contenção de custos por parte dos tutores, uma vez que quer os exames complementares de diagnóstico, quer os tratamentos desta doença são bastante dispendiosos.

Durante o período de estágio, foi possível acompanhar unicamente a primeira consulta de seguimento dos casos clínicos 1 e 2, uma vez que no primeiro caso o paciente passou a ser seguido noutra CAMV e no segundo caso o diagnóstico definitivo foi realizado em Novembro, sendo que as consultas seguintes seriam mensais. Porém, a

tutora não cumpriu as datas estipuladas, realizando a primeira consulta de seguimento apenas 2 meses após o início da terapêutica e, por sua vez, na consulta seguinte também não cumpriu a data prevista. Relativamente ao caso clínico 3, não foi possível acompanhar a evolução do animal, pois os tutores optaram por ser acompanhados noutra CAMV, perdendo-se, assim, o contacto com o mesmo.

Os casos clínicos 4, 5, 6 e 7 já tinham sido diagnosticados previamente ao período de estágio curricular. No entanto, neste relatório, foi possível descrever as consultas de seguimento realizadas tendo em conta todo o historial clínico de cada animal, bem como os exames complementares de diagnóstico, que se encontravam devidamente documentados nos registos existentes no hospital. Assim, só foi possível acompanhar presencialmente a quinta consulta de seguimento do caso clínico 4, a terceira e quarta dos casos clínicos 5 e 6 e, por fim, a sétima consulta do caso clínico 7.

Posto isto, na primeira consulta de seguimento do caso clínico 1, optou-se por se aumentar a dose do trilostano para 3mg/kg PO BID, uma vez que ambos os valores de cortisol pré e pós-ACTH se encontravam fora do IR, particularmente superiores a 9µg/dL. Assim, o aumento da dose encontra-se de acordo com a literatura, pois quando os animais apresentam um valor de cortisol basal no stACTH superior a 9,0 µg/dL e sintomatologia concomitante, a dose deve ser aumentada 50% (Cho *et al.*, 2013). Ressalva-se que, neste primeiro mês, os tutores relataram que verificaram melhorias, particularmente ao nível das alterações comportamentais e da PU/PD, o que se enquadra com a literatura (Pérez-Alenza *et al.*, 2006). Por sua vez, no caso clínico 2, reduziu-se a dose do trilostano para 1,5mg/kg PO BID, pois o valor de cortisol pós-ACTH encontrava-se inferior ao IR (121,9 nmol/L; IR: 220,8 – 552 nmol/L). Contudo, quando se converte este valor para a unidade de medida utilizada na literatura, obtém-se um valor de cortisol basal de 4,39 µg/dL. Assim, segundo a literatura, a dose não deveria ter sido alterada, pois entre 2 e 5,5 µg/dL deve-se manter a dose, assumindo que esta é a dose final do animal (Cho *et al.*, 2013). À data desta consulta, a tutora relatou que verificou uma melhoria das lesões dermatológicas durante o último mês. Relativamente à sintomatologia dermatológica, é expectável que a sua recuperação possa demorar meses, podendo até inicialmente ocorrer alguma pioria. Contudo, maioritariamente nos primeiros 6 meses, as melhorias são bastante visíveis (Pérez-Alenza *et al.*, 2006). Em ambos os casos clínicos, manteve-se a recomendação das consultas de seguimento se realizarem mensalmente, o que vai de encontro ao recomendado (Ramsey, 2010).

Relativamente ao caso clínico 4, até à data de conclusão do estágio curricular, tinham sido realizadas cinco consultas de seguimento. Desta forma, 1 mês após o início da terapêutica, os tutores relataram que o animal atualmente manifestava PU/PD. O surgimento desta sintomatologia, após o início da terapêutica, não é comum, uma vez que, até pelo contrário, a PU/PD costuma ser o primeiro sinal clínico a melhorar desde a primeira semana de medicação e, inclusive, pode cessar por completo no primeiro mês de tratamento (Pérez-Alenza *et al.*, 2006). Contudo, este animal, apesar de ser *indoor*, tem acesso controlado à rua e os tutores podem não se ter apercebido previamente da PU/PD, ficando mais atentos a este sinal clínico após o diagnóstico, principalmente porque o animal passou a ter, menos frequentemente, acesso à rua. Optou-se por aumentar a dose do trilostano para 2mg/kg PO BID, uma vez que os valores de cortisol pré e pós-ACTH se encontravam fora do IR, particularmente superiores a 9 µg/dL. Neste caso, a dose deveria ter sido aumentada 50%, ou seja, para 2,8mg/kg PO BID (Cho *et al.*, 2013). Na consulta mensal seguinte, verificou-se que os valores de cortisol já estavam praticamente estáveis. Apesar do valor de cortisol pós-ACTH se encontrar superior a 5,5 µg/dL, uma vez que o animal apresentava uma resposta favorável ao tratamento, manteve-se a mesma dose, tal como está descrito (Cho *et al.*, 2013). Porém, recomendou-se a alteração da frequência das consultas para trimestral, o que não está de acordo com as recomendações, pois nos primeiros 3 meses os animais devem ser acompanhados mensalmente (Ramsey, 2010). Na terceira e quarta consulta, espaçadas por 2 meses, verificou-se que os valores de cortisol se encontravam inferiores ao valor mínimo do IR e optou-se primeiramente pela redução da frequência de administração do trilostano para SID. No entanto, como o animal não manifestava sintomatologia compatível com HpAC, ao invés da redução da frequência, deveria ter-se optado por uma redução entre 25 a 50% da dose (Cho *et al.*, 2013). Por sua vez, na quarta consulta, procedeu-se a uma redução de 25% da dose, ou seja, 1,5mg/kg PO SID. Aconselhou-se, ainda, a alteração da frequência das consultas de seguimento para trimestrais novamente. Por fim, na quinta consulta de seguimento, os tutores relataram que o animal já não manifestava alterações neurológicas, nem PU/PD, contudo os valores de cortisol, no stACTH, mantinham-se no limite inferior, particularmente inferiores a 2 µg/dL, pelo que se reduziu novamente a dose do trilostano para 1mg/kg PO SID e manteve-se as consultas de seguimento trimestrais.

Salienta-se, ainda, que Feldman & Kass (2012) preveem que os animais de grande porte necessitem de doses iniciais inferiores aos de pequeno porte. Desta forma, tendo em

conta os resultados do cortisol inferior ou no limite inferior do IR no stACTH durante a evolução clínica do caso clínico 4 e, uma vez que este é o único animal de grande porte apresentado neste relatório, corrobora-se a tese proposta pelos autores. Contudo, outros fatores podem ter influenciado os resultados obtidos, nomeadamente o facto de se utilizar cápsulas de trilostano manipulado e os ajustes das doses não terem ocorrido de acordo com a literatura.

Relativamente ao caso clínico 5, inicialmente houve dificuldades no maneio do caso relacionado com a *compliance* dos tutores. Assim, foi necessário explicar aos tutores a importância do acompanhamento apropriado quer da sua parte, quer da parte médico-veterinária para garantir uma melhora significativa no animal. Desta forma, na primeira consulta de seguimento, constatou-se que os valores do cortisol se encontravam muito elevados, bem como que o animal apresentava uma pioria severa das lesões dermatológicas, o que está de acordo com a literatura (Pérez-Alenza *et al.*, 2006). Optou-se por aumentar a dose do trilostano para 2mg/kg PO BID. No entanto, nestes casos não se deve alterar a dose, uma vez que a terapêutica não foi cumprida corretamente. Desta forma, deve-se alertar os tutores, mantendo a mesma dose durante mais 1 mês e só depois realizar o stACTH e, se necessário, ajustar a dose (Cho *et al.*, 2013). A partir desta data, os tutores passaram a cumprir as recomendações médico-veterinárias. Na consulta de seguimento seguinte, constatou-se que as lesões dermatológicas se encontravam significativamente piores e associou-se uma terapia coadjuvante com cefalexina 20mg/kg PO BID e banhos dermatológicos com Pyoclean Shampoo® QUOD. Verificou-se, também, que a paciente tinha aumentado 2,5kg de peso corporal e que os valores de cortisol se mantinham elevados, particularmente superiores a 9 µg/dL. Assim, aumentou-se novamente a dose do trilostano para 3mg/kg PO BID, mantendo-se as consultas mensais. Contudo, neste caso a dose deveria ter sido aumentada apenas 50% (Cho *et al.*, 2013). Posto isto, na terceira consulta de seguimento, constatou-se que os valores de cortisol no stACTH se encontravam dentro do IR pelo que se manteve a dose do trilostano e espaçou-se as consultas para trimestrais, tal como está recomendado (Ramsey, 2010). Por sua vez, na quarta consulta de seguimento, verificou-se melhorias significativas das lesões cutâneas, bem como da PU/PD, corroborando a literatura existente (Pérez-Alenza *et al.*, 2006). No entanto, constatou-se que o valor do cortisol basal pós-ACTH se encontrava inferior ao IR (61,5 nmol/L; IR: 220,8 – 552 nmol/L) pelo que se reduziu a dose do trilostano para 2,5 mg/kg PO BID e manteve-se as consultas de seguimento a

cada três meses. Contudo, quando se converte este valor para a unidade de medida utilizada na literatura, obtém-se um valor de 2,21 µg/dL. Deste modo, a dose não deveria ter sido alterada, pois entre 2 e 5,5 µg/dL deve-se manter a dose, assumindo que esta é a dose final do animal (Cho *et al.*, 2013).

No caso clínico 6, tal como no caso anterior, houve uma dificuldade acrescida devido à *compliance* da tutora, uma vez que a mesma afirmou ter interrompido a medicação após 1 mês e só retornou à consulta de seguimento 2 meses após o início da terapêutica. Nesta consulta, constatou-se que o valor do cortisol pós-ACTH se encontrava superior ao IR. Assim, aumentou-se a frequência de administração do trilostano para BID, mantendo-se a dose já prescrita, e recomendou-se nova consulta de seguimento no mês seguinte. Contudo, a abordagem terapêutica nesta consulta deveria ter sido diferente, uma vez que a medicação não foi administrada corretamente. Desta forma, não deveria ter sido realizado o stACTH e a tutora deveria ter sido alertada para a importância de cumprir as recomendações prescritas, voltando ao hospital após um mês do reinício da medicação na dose e frequência correta (Cho *et al.*, 2013). Ressalva-se que, apesar da terapêutica inicialmente ter sido prescrita SID, é preferível que os animais iniciem o tratamento BID, devido ao tempo de ação do trilostano (Sanders *et al.*, 2018). A *compliance* dos tutores é fundamental para se obter melhorias significativas no animal pelo que a comunicação entre o médico e o tutor deve ser clara. Na segunda consulta, constatou-se que ambos os valores de cortisol não se encontravam dentro do IR. Visto que os tutores relataram que, mais uma vez, não tinham realizado o plano terapêutico da forma prescrita, alertou-se novamente para a importância de o fazerem e optou-se por manter a dose do trilostano até à consulta seguinte. Desta forma, na terceira consulta de seguimento, a paciente apresentava melhorias da sintomatologia clínica, contudo ambos os valores de cortisol pré e pós-ACTH encontravam-se fora do IR, particularmente superiores a 9 µg/dL. Assim, aumentou-se a dose do trilostano 50%, para 3mg/kg PO BID, e manteve-se as consultas mensais. Na quarta consulta de seguimento, verificou-se que o valor de cortisol basal no stACTH já se encontrava dentro do IR e, apesar do valor pós-ACTH ser superior a 5,5 µg/dL, manteve-se a dose prescrita, pois o animal apresentava uma resposta favorável ao tratamento (Cho *et al.*, 2013). Posto isto, espaçou-se a frequência das consultas de seguimento para trimestrais.

Por último, no caso clínico 7, verificou-se que, na primeira consulta de seguimento, o valor pré-ACTH não se encontrava dentro do IR. Assim, optou-se por

manter a dose do trilostano previamente prescrita, bem como a restante terapêutica coadjuvante que o animal estava a realizar. Recomendou-se espaçar as consultas de seguimento para trimestrais, o que não vai de acordo às recomendações, pois durante os primeiros 3 meses, as consultas deviam ser realizadas mensalmente (Sanders *et al.*, 2018). Uma vez que, no mês seguinte, à semelhança dos casos anteriores, a *compliance* da tutora não foi a mais desejada e a mesma não realizou o plano terapêutico da forma prescrita, optou-se por adiar 1 mês a segunda consulta de seguimento, realizando-a após 5 meses da consulta anterior. Alertou-se a tutora para a importância de realizar de forma correta todas as recomendações médico-veterinárias. Novamente, salienta-se que a comunicação entre os médicos e os tutores deve ser clara e o mais explícita possível. Desta forma, na segunda consulta de seguimento, verificou-se que o paciente apresentava pápulas, queda intensa de pelo e um aumento de peso corporal. No stACTH, concluiu-se que ambos os valores de cortisol se encontravam superiores ao IR e alterou-se a frequência do trilostano para BID e das consultas para mensais. Uma vez mais, ressalva-se que, apesar da terapêutica inicialmente ter sido prescrita SID, é preferível que os animais iniciem o tratamento BID devido ao tempo de ação do trilostano (Sanders *et al.*, 2018). Para além disso, uma vez que o valor de cortisol basal se encontrava superior a 9 µg/dL, a dose deveria ter sido aumentada 50% (Cho *et al.*, 2013). Por sua vez, na terceira consulta de seguimento, constatou-se que ambos os valores de cortisol ainda não se encontravam dentro do IR e aumentou-se a dose do trilostano para 3,3mg/kg PO BID. A tutora, novamente, não administrou a terapêutica de forma correta pelo que foi advertida das possíveis consequências e a mesma comprometeu-se a fazê-lo de forma adequada. Neste caso, não é recomendado alterar a dose e deve-se adiar para o mês seguinte a realização do stACTH (Cho *et al.*, 2013). Devido à exacerbação da sintomatologia dermatológica, foi necessário iniciar uma terapia coadjuvante com cefalexina 18mg/kg PO BID, oclacitinib 0,4mg/kg PO BID e banhos dermatológicos de 3 em 3 dias com WeSkin PioM®. Na quarta consulta de seguimento, verificou-se que ambos os valores de cortisol basal no stACTH se encontravam dentro do IR pelo que se manteve a dose do trilostano, considerando-se, assim, a dose ideal para este animal. Devido às lesões dermatológicas, o paciente continuou a ser acompanhado em simultâneo pela médica veterinária dermatologista e realizou-se a administração de Cytopoint® 10mg. Posto isto, espaçou-se as consultas de seguimento do HAC para trimestrais, mantendo as consultas de dermatologia mensais até melhoria das lesões. Contudo, na quinta consulta de seguimento, verificou-se que o valor de cortisol basal pós-ACTH se encontrava fora do

IR, particularmente superior a 9 µg/dL. Desta forma, aumentou-se novamente a dose do trilostano para 3,5mg/kg PO BID e manteve-se as consultas trimestrais. Contudo, neste caso, o aumento da dose deveria ter sido de 50% (Cho *et al.*, 2013). Na sexta consulta de seguimento, concluiu-se que o animal se encontrava novamente com valores de cortisol pré e pós-ACTH dentro do IR e, por isso, manteve-se a dose do trilostano já instaurada e a frequência das consultas trimestrais. Ressalva-se que, devido à sintomatologia dermatológica apresentada pelo paciente, o mesmo realizou um teste *screening* para alérgenos ambientais e, posteriormente, um teste para identificação exata dos alérgenos envolvidos no aumento da IgE, no qual se identificou uma reatividade contra vários agentes e se diagnosticou dermatite atópica concomitantemente ao HAC. Desta forma, introduziu-se uma nova terapia coadjuvante com ciclosporina 0,2ml PO SID e iniciou-se o esquema de imunoterapia - *artuvetrin therapy*®, mantendo-se a restante terapêutica já prescrita. No entanto, na sétima consulta de seguimento, constatou-se que o valor de cortisol pós-ACTH se encontrava inferior ao IR (72,7 nmol/L; IR: 220,8 – 552 nmol/L) e reduziu-se a dose do trilostano para 2,8mg/kg PO BID, mantendo-se as consultas de endocrinologia trimestrais. Contudo, quando se converte este valor para a unidade de medida utilizada na literatura, obtém-se um valor de 2,64 µg/dL. Assim, a dose não deveria ter sido alterada, pois entre 2 e 5,5 µg/dL deve-se manter a dose, assumindo que esta é a dose final do animal (Cho *et al.*, 2013).

É importante salientar, ainda que, nas consultas de seguimento, o stACTH deve ser realizado entre 2 a 4 horas após a administração do trilostano para que este se encontre no seu ponto máximo de ação (Sanders *et al.*, 2018). Apesar dos tutores terem sido alertados para este facto e serem sempre questionados previamente sobre qual a hora de administração do fármaco, nem sempre este intervalo de tempo foi cumprido. Assim, até 6 horas após a administração do trilostano, optou-se por realizar o teste de monitorização, no entanto para intervalos superiores, solicitou-se que os tutores voltassem no dia seguinte. Na receção do hospital pode ser fornecido aos tutores o “*Vetoryl® Capsules (Trilostane) – Monitoring Form*” (Tabela 34), por forma a que estes anotem a data da próxima consulta de seguimento e registem as horas a que realizaram a última administração do trilostano, bem como se o mesmo foi fornecido juntamente com alimento.

Em nenhum dos sete casos clínicos descritos, foi constatado o desenvolvimento de complicações, nomeadamente HpAC iatrogénico (Feldman, 2011), DM (Miceli *et al.*,

2017), HS (San José *et al.*, 2020), alterações renais (Smets *et al.*, 2020), miotonia (Golinelli *et al.*, 2023) ou tromboembolismo (Teshima *et al.*, 2008).

No entanto, a medição da pressão arterial não foi realizada pelo que não se pode afirmar que nenhum animal apresentava HS. Ressalva-se, também que, nas consultas de seguimento não foi realizado o ionograma pelo que a avaliação dos eletrólitos após o início da terapêutica não foi executada. Contudo, tendo em conta a ausência de sintomatologia compatível com HpAC iatrogénico, bem como o resultado do stACTH, pressupôs-se que esta complicação não se visualizou em nenhum dos animais.

A urianálise nos animais com HAC é fundamental, pois é expectável que estes animais manifestem hipostenúria, uma vez que a sua capacidade de concentração da urina está reduzida. Para além disso, estes animais apresentam uma predisposição para ITU devido à retenção de urina e à imunossupressão (Zur & White, 2011). Na urocultura, 10 a 50% dos animais apresentam um resultado positivo (Forrester, Troy, Dalton, Huffman & Holtzman, 1999). Segundo Forrester *et al.* (1999) apenas 5% dos cães com urocultura positiva apresentam sinais compatíveis com ITU inferior, observando-se piúria e hematúria, em 60% e 50% dos casos, respetivamente. Este facto deve-se, possivelmente, devido ao efeito anti-inflamatório e imunossupressor dos glucocorticoides. Assim, a urina tipo II e a urocultura apresentam uma enorme relevância, pois as ITU inferiores podem ascender e originar pielonefrites (Pérez-Alenza & Melián, 2017). Ressalva-se que, o UPCR também deve ser avaliado, uma vez que 62 a 80% dos animais com HAC manifestam proteinúria (Bennaim *et al.*, 2018).

Porém, apenas os casos clínicos 1 e 5 foram submetidos a este exame, possivelmente devido a questões financeiras por parte dos restantes tutores. Constatou-se que, no caso clínico 1 apenas se detetou proteinúria e presença de células epiteliais transitórias na urina tipo II, sem crescimento microbiano na urocultura. Contrariamente, no caso clínico 5, diagnosticou-se ITU com urolitíase, pois identificou-se a presença de *Proteus mirabilis* na urocultura, cristais de estruvite e, ainda, hipostenúria na urina tipo II.

Nestes sete casos clínicos, constatou-se que o prognóstico de todos os animais foi favorável. Particularmente, nos casos clínicos 4, 5, 6 e 7, em que foi possível ter acesso ao historial clínico e acompanhar um maior número de consultas de seguimento, verificou-se que após o acerto da dose de trilostano para as necessidades de cada animal

e a correta *compliance* por parte dos tutores, todos os animais apresentaram melhorias das manifestações clínicas e uma boa qualidade de vida. Desta forma, corrobora-se que o HAC, apesar de ser uma endocrinopatia crónica, quando diagnosticado e devidamente tratado, não apresenta um risco de vida eminente para os animais (Teshima *et al.*, 2008).

No entanto, tal como se verificou nestes sete casos clínicos, os tutores têm um papel fundamental no sucesso do tratamento do HAC. Assim, recomenda-se a utilização do questionário (Tabela 35) desenvolvido por Schofield *et al.* (2019), que permite avaliar a qualidade de vida relativamente ao estado de saúde dos animais com HAC e facilita, ainda, a avaliação do estado clínico dos pacientes, por parte do médico veterinário. Esta ferramenta poderá ser muito útil na prática clínica e no dia-à-dia dos médicos veterinários endocrinologistas. Deverá ser entregue aos tutores quando chegam ao CAMV e preenchido enquanto aguardam pela consulta. Os médicos veterinários devem avaliar a pontuação obtida e guardar a informação para que, em cada consulta seguimento, seja possível comparar a evolução da qualidade de vida do animal.

O formulário da “Pontuação Clínica da Síndrome de *Cushing*” (Tabela 36) pode, também, ser entregue aos tutores, aquando da sua chegada ao hospital. Este formulário foi desenvolvido para facilitar a avaliação da evolução clínica dos pacientes, através da monitorização, o mais objetiva possível, dos principais sinais clínicos. Evitando-se, desta forma, uma perceção dos sinais clínicos subjetiva por parte do tutor.

6. Conclusão

O HAC é relativamente frequente na prática clínica, o que se corrobora neste relatório de casos clínicos.

Ao analisar o presente trabalho é possível concluir que os sinais clínicos iniciais da doença são comuns a várias outras patologias e, uma vez que o HAC ocorre em animais adultos/geriátricos, a sua sintomatologia muitas vezes é desvalorizada pelos tutores, pois associam-na ao processo natural do envelhecimento.

As lesões dermatológicas são frequentes e precisam regularmente de uma terapêutica coadjuvante. Assim, nestes casos é fundamental realizar-se um trabalho multidisciplinar entre os médicos veterinários endocrinologistas e dermatologistas. Estes animais podem, ainda, apresentar calcinose cutânea, um sinal clínico patognomónico e, por isso, um excelente indicador de HAC, porém pouco frequente. Por fim, um sinal clínico também pouco frequente é a “cauda de rato” que, apesar de não ser patognomónico do HAC, é bastante característico.

Particularmente nos animais com HAC-HD pode ocorrer sintomatologia neurológica, sendo necessário realizar-se uma terapêutica coadjuvante com o intuito de reduzir a sintomatologia, por exemplo, suplementos calmantes (Calmex®), no caso do nervosismo excessivo, ou anticonvulsivos (fenobarbital), no caso de episódios convulsivos.

A redução da sintomatologia clínica está relacionada com a secreção de cortisol de forma controlada, indicando, assim, uma boa resposta ao tratamento instaurado, tal como foi possível constatar nos casos clínicos apresentados.

O diagnóstico do HAC não se deve basear em apenas suspeitas, nem num só exame complementar de diagnóstico, pelo que se deve conjugar a presença de sintomatologia compatível com a doença, com os achados das análises sanguíneas, com os achados da ecografia e, por fim, com o resultado dos testes endócrinos. O TSDDDB é considerado o teste de eleição pelo ACVIM para o diagnóstico do HAC. No presente trabalho, não foi possível diferenciar, em nenhum caso clínico, a etiologia do HAC de forma completamente fidedigna, pois não foram realizados outros exames complementares, particularmente a medição da ACTH endógena.

Devido às opções terapêuticas existentes em Portugal, bem como às suas vantagens e desvantagens, o trilostano é a alternativa terapêutica utilizada mais recorrentemente. Os animais apresentam uma boa tolerância a este fármaco e, tal como foi possível validar neste relatório, todos os animais em que foi possível acompanhar a sua evolução clínica, apresentaram redução dos sinais clínicos, melhoria na qualidade de vida e um prognóstico favorável.

As consultas de seguimento assumem bastante relevância, uma vez que nestas consultas se deve realizar o stACTH, cujo resultado influencia o ajuste da dose do trilostano de maneira a assegurar que se suprime as necessidades do animal, sem que os animais se encontrem sobredosados. Contudo, nestes casos clínicos, verificou-se uma dificuldade acrescida no ajuste da dose consoante as necessidades do animal, devido ao recurso a medicamentos manipulados ao invés da fórmula comercial (Vetoryl®). Ressalva-se, ainda, que o diagnóstico de possíveis complicações como, por exemplo, DRC ou HS é fundamental.

Foi, então, possível concluir que o diagnóstico, o tratamento e as consultas de seguimento são bastante dispendiosos, o que se torna numa dificuldade acrescida. A *compliance* por parte dos tutores, por vezes, não é a mais adequada e, por isso, é necessário que ocorra uma comunicação permanente e eficaz entre os médicos veterinários e os tutores. Certas ferramentas como “*CushQol-pet: Cushing’s quality-of-life questionnaire*” e o formulário da “Pontuação Clínica da Síndrome de *Cushing*” podem e devem ser implementadas nos CAMVs, uma vez que irão melhorar a comunicação e compreensão entre o médico veterinário e o tutor.

É fundamental que os tutores tenham consciência de que se trata de uma doença crónica e que requer medicação para o resto da vida do animal, bem como visitas frequentes ao hospital veterinário. Contudo, não é uma doença incompatível com uma boa qualidade de vida, quando tratada e acompanhada devidamente.

7. Referências bibliográficas

Agarwal, M. K. & Mirshahi, M. (1999). General overview of mineralocorticoid hormone action. *Pharmacology & Therapeutics*, 84, 273-326.

Agut, A., Martinez, M., Anson, A. & Soler, M. (2019). Ultrasonographic measurement of adrenal gland-to-aorta ratio as a method of estimating adrenal size in dogs. *Veterinary Record*, 186 (19), 1-5.

Alkhazraji, K. I. A., Zghair, F. S. & Naser, R. A. A. (2023). Macro and Micromorphometric Study of the Adrenal Glands in Adult Male Local Dogs. *AIP Conference Proceedings*, 2475, 100004-1 – 100004-7.

Anderson, C. R., Birchard, S. J., Powers, B. E., Belandria, G. A., Kuntz, C. A. & Withrow, S. J. (2001). Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990–1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37 (1), 93-97.

Aniszewski, J. P., Young, W. F., Thompson, G. B., Grant, C. S. & Heerden, J. A. (2001). Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World Journal of Surgery*, 25 (7), 934–940.

Arenas, C., Melián, C. & Pérez-Alenza, M. D. (2014). Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 473-480.

Auriemma, E., Barthez, P. Y., van der Vlugt-Meijer, R. H., Voorhout, G. & Meij, B. P. (2009). Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235 (4), 409-414.

Bamberger, C. H., Schulte, H. M. & Chrousos, G. P. (1996). Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity to Glucocorticoids. *Endocrine reviews*, 17 (3), 245-261.

Barberet, V. & Saunders, J. H. (2010). Ultrasonographic examination of selected small structures in dogs and cats: thyroid glands, lymph nodes and adrenal glands. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 79, 147-155.

Bargellini, P., Orlandi, R., Paloni, C., Rubini, G., Fonti, P., Peterson, M. E. & Boiti, C. (2013). Contrast-enhanced ultrasonographic characteristics of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 54 (3), 283-292.

Barker, E. N., Campbell, S., Tebb, A. J., Neiger, R., Heritage, M. E., Reid, S. W. J. & Ramsey, I. K. (2005). A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 810-815.

Behrend, E. N., Kemppainen, R. J., Bruyette, D. S., Busch, K. A. & Lee, H. P. (2006). Intramuscular administration of a low dose of ACTH for ACTH stimulation testing in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229 (4), 528-530.

Behrend, E. N., Kooistra, H. S., Nelson, R., Reusch, C. E. & Scott-Moncrieff, J. C. (2013). Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1292-1304.

Behrend, E. N. (2015). Canine Hyperadrenocorticism. In: E. C. Feldman, R.W. Nelson, C. E. Reusch, J. C. R. Scott-Moncrieff, (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology* (4th ed.), (pp. 377-451). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Bennaim, M., Shiel, R. E., Forde, C. & Mooney, C. T. (2018). Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (3), 967-977.

Bennaim, M., Shiel, R. E. & Mooney, C. T. (2019a) Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *The Veterinary Journal*, 252: 105342.

Bennaim, M., Centola, S., Ramsey I. & Seth, M. (2019b). Clinical and Clinicopathological Features in Dogs with Uncomplicated Spontaneous Hyperadrenocorticism Diagnosed in Primary Care Practice (2013–2014). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55 (4), 178-186.

Berry, C. R., Hawkins, E. C., Hurley, K. J. & Monce, K. (2000). Frequency of Pulmonary Mineralization and Hypoxemia in 21 Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 151-156.

Bento, P. L., Center, S. A., Randolph, J. F., Yeager, A. E. & Bicalho, R. C. (2016). Associations between sex, body weight, age, and ultrasonographically determined adrenal gland thickness in dogs with non-adrenal gland illness. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248 (6), 652-660.

Birchall, D., English, P. & Tacconi, L. (2002). Non-invasive assessment of extracranial – intracranial bypass grafts using advanced ultrasound technology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 594-596.

Bruyette, D. (2015). Part 1: Comparative Epidemiology & Etiology in Dogs & Humans. Canine Pituitary Dependent Hyperadrenocorticism Series. *Today's Veterinary Practice*, 39-44.

Bruyette, D. S. (2020). Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs and Cats. In: D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (1st ed.) (pp. 49-63). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell.

Bueno, E. L., Rossetto, V. J. V. & Romão, F. G. (2022). Ultrasonographic findings in dogs diagnosed with hyperadrenocorticism – retrospective study (2013 to 2020). *Acta Veterinária Brasileira*, 16 (1), 65-70.

Caragelasco, D. S., Kogika, M. M., Martorelli, C. R., Kanayama, K. K., Simões, D. M. N. (2017). Urine protein electrophoresis study in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism during therapy with trilostane. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37 (7), 734-740.

Carotenuto, G., Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., Tosolini, P., et al. (2019). Cushing's syndrome – an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Veterinary Journal*, 9 (1), 27-32.

Cavalcante, C. Z., Kogika, M. M., Bacic, A., Santoro, M. L., Miyashiro, S. I., Sault, J. P., Oyafuso, M. K., et al. (2013). Avaliação da albuminúria e da eletroforese de proteínas urinárias de cães com hiperadrenocorticismismo e a relação com a pressão arterial sistêmica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33 (11), 1357-1363.

Cho, K. D., Kang, J. H., Chang, D., Na, K. J. & Yang, M. P. (2013). Efficacy of Low- and High-Dose Trilostane Treatment in Dogs (<5 kg) with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 91-98.

Ciato, D., Mumbach, A. G., Paez-Pereda, M. & Stalla, G. K. (2017). Currently used and investigational drugs for Cushing's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26, 75-84.

Clemente, M., De Andrés, P. J., Arenas, C., Melián, C., Morales, M. & Pérez-Alenza, M. D. (2007). Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*, 161, 805-809.

Cook, A. K., Nieuwoudt, C. D. & Longhofer, S. L. (2012). Pharmaceutical Evaluation of Compounded Trilostane Products. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48 (4), 228-233.

Creemers, S. G., Hofland, L. J., Lamberts, S. W. J. & Feelders, R., A. (2015). Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1-16.

Cunningham, J. G. (2004). O sistema endócrino. In: J. G. Cunningham (Ed). *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3th ed), (pp. 331-349). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Di Dalmazi, G., Pagotto, U., Pasquali, R. & Vicennati, V. (2012). Glucocorticoids and Type 2 Diabetes: From Physiology to Pathology. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 1-9.

Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2017). The endocrine glands. In: K. M. Dyce, W. O. Sack & C. J. G. Wensing (Eds). *Textbook of Veterinary Anatomy* (5th ed.) (pp. 203-209). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Ellis, H. (2012). Harvey Cushing: Cushing's disease. *Journal of perioperative practice*, 22 (9), 298-299.

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

Feldman, E. C. & Kass, P. H. (2012). Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1078–1080.

Fleseriu, M. & Castinetti, F. (2016). Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary*, 19 (6), 643-653.

Ford, S. L., Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (1993). Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: four cases (1983-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (5), 789-792.

Fornel, P., Delisle, F., Devauchelle, P. & Rosenberg, D. (2007). Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: A retrospective study of 12 cases. *Canadian Veterinary Journal*, 48, 481-486.

Forrester, S. D., Troy, G. C., Dalton, M. N., Huffman, J. W. & Holtzman, G. (1999). Retrospective Evaluation of Urinary Tract Infection in 42 Dogs with Hyperadrenocorticism or Diabetes Mellitus or Both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 557-560.

Fracassi, F., Mandrioli, L., Shehdula, D., Diana, A., Grinwis, G. C. M. & Meij, B. P. (2014). Complete Surgical Removal of a Very Enlarged Pituitary Corticotroph Adenoma in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50 (3), 192-197.

Fracassi, F., Corradini, S., Floriano, D., Boari, A., Aste, G., Pietra, M., Bergamini, P. F., et al. (2015). Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Veterinary Record*, 176 (2), 49.

Galac, S., Kooistra, H. S., Voorhout, G., Van den Ingh, T. S. G. A. M., Mol, J. A., Van den Berg, G. & Meij, B. P. (2005). Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domestic Animal Endocrinology*, 28, 338-358.

Galac, S., Buijtel, J. J. C. W. M., Mol, J. A., & Kooistra, H. S. (2010). Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *The Veterinary Journal*, 183 (1), 75-80.

Galac, S. (2015). Selecting the best treatment option for a dog with cushing's syndrome. *Acta Veterinaria-Beograd*, 65 (1), 1-19.

Gilor, C. & Graves, T. K. (2011). Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's syndrome. *Topics in companion animal medicine journal*, 26 (2), 98-108.

Gimpl, G. & Fahrenholz, F. (2001). The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological reviews*, 81 (2), 629-683.

Golinelli, S., Fracassi, F., Bianchi, E., Pöppel, A. G., Miceli, D. D., Benedicenti, L., De Marco, V., et al. (2023). Clinical features of muscle stiffness in 37 dogs with concurrent naturally occurring hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37, 578-585.

Goy-Thollot, I., Péchereau, D., Kéroack, S., Dezempte, J. C. & Bonnet, J. M. (2002). Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous

pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 43, 489-492.

Greco, D. S., Peterson, M. E., Davidson, A. P., Feldman, E. C. & Komurek, K. (1999). Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214 (9), 1349-1353.

Greco, D. S. (2007). Hyperadrenocorticism Associated with Sex Steroid Excess. *Clinical techniques in small animal practice*, 22 (1), 12-17.

Grossman, A. B. (2004). Harvey Cushing and Cushing's Syndrome. *Grand Rounds*, 4, L10- L11.

Hanson, J. M., Van't Hoofd, M. M., Voorhout, G., Teske, E., Kooistra, H. S. & Meij, B. P. (2005). Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19 (5), 687-694.

Helm, J. R., Mclauchlan, G., Boden, L. A., Frowde, P. E., Collings, A. J., Tebb, C. M, Elwood, M. E., et al. (2011). A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 251–260.

Herrtage, M. & Ramsey, I. (2012). Canine hyperadrenocorticism. In: C. Mooney & M. Peterson (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline endocrinology* (4th ed.) (pp. 167-187). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Hjemdahl, P., Belfrage, E. & Daleskog, M. (1979). Vascular and Metabolic Effects of Circulating Epinephrine and Norepinephrine: concentration-effect study in dogs. *Journal of Clinical Investigation*, 64, 1221-1228.

Hoffman, J. M., Lourenço, B. N., Promislow, D. E. L. & Creevy, K. E. (2018). Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*, 59 (11), 681-690.

Javadi, S., Galac, S., Boer, P., Robben, J. H., Teske, E. & Kooistra, H. S. (2006). Aldosterone-to-Renin and Cortisol-to-Adrenocorticotrophic Hormone Ratios in Healthy Dogs and Dogs with Primary Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 556-561.

Junqueira, L. & Carneiro, J. (2017). Glândulas Endócrinas. In: L. Junqueira & J. Carneiro (Eds.). *Histologia básica* (13th ed.), (pp. 386-398). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

King, J. B. & Morton, J. M. (2017). Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. *The Veterinary Journal*, 230, 24-29.

Kishimoto, W., Hiroi, T., Shiraishi, M., Osada, M., Imaoka, S., Kominami, S., Igarashi, T., et al. (2004). Cytochrome P450 2D Catalyze Steroid 21-Hydroxylation in the Brain. *Endocrinology*, 145 (2), 699-705.

Konig, H. E., & Liebich, H. G. (2016). Glândulas endócrinas. In: H. E. König & H. G. Liebich (Eds). *Anatomia dos animais domésticos* (6th ed.), (pp. 569-578). São Paulo: Artmed.

Kooistra, H. S. & Galac, S. (2012). Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27 (1), 21-24.

Kroiss, M. & Fassnacht, M. (2016). Inhibition of cholesterol esterification in the adrenal gland by ATR101/PD132301-2, a promising case of drug repurposing. *Endocrinology*, 157, 1719-1721.

Kumar, V., Kumar, A., Varshney, A. C., Tyagi, S. P., Kanwar, M. S. & Sharma, S. K. (2012). Diagnostic Imaging of Canine Hepatobiliary Affections: A Review. *Veterinary Medicine International*, 1-15.

Kyles, A. E., Feldman, E. C., De Cock, H. E. V., Kass, P. H., Mathews, K. G., Hardie, E. M., Nelson, R. W., et al. (2003). Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223 (5), 654-662.

Labelle, P., Kyles, A. E., Farver, T. B. & De Cock, E. V. (2004). Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index. *Veterinary Pathology*, 41, 490-497.

Lang, J. M., Schertel, E., Kennedy, S., Wilson, D., Barnhart, M. & Danielson, B. (2011). Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999–2006). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47 (6), 42-435.

Machida, T., Uchida, E., Matsuda, K., Hirayama, K., Yoshii, K., Takiguchi, M. & Taniyama, H. (2008). Aldosterone-, Corticosterone- and Cortisol-Secreting Adrenocortical Carcinoma in a Dog: Case Report. *Journal of Veterinary Science*, 70 (3), 317-320.

Martins, F. S. M., Carvalho, G. L. C., Jesus, L., Poppl, A. G. & González, F. H. D. (2019). Epidemiological, clinical, and laboratory aspects in a case series of canine hyperadrenocorticism: 115 cases (2010-2014). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39 (11), 900-908.

Massari, F., Nicoli, S., Romanelli, G., Buracco, P. & Zini, E. (2011). Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239 (2), 216-221.

Mayhew, P. D., Culp, W. T. N., Hunt, G. B., Steffey, M. A., Mayhew, K. N., Fuller, M., Della-Maggiore, A., et al. (2014). 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*, 245 (9), 1028-1035.

Meij, B. P., Voorhout, G. & Rijnberk, A. (2002). Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 89-96.

Melián, C., Pérez-López, L., Saavedra, P., Ravelo-García, A. G., Santos, Y. & Jaber, R. J. (2021). Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*, 188 (8), 1-9.

Miceli, D. D., Blatter, C., Gallelli, M. F., Pignataro, O. P. & Castillo, V. A. (2014). Involvement of glucagon-like peptide 1 in the glucose homeostasis regulation in obese and pituitary-dependent hyperadrenocorticism affected dogs. *Research in Veterinary Science*, 97 (2), 1-7.

Miceli, D. D., Pignataro, O. P. & Castillo, V. A. (2017). Concurrent Hyperadrenocorticism and Diabetes Mellitus in dogs. *Research in Veterinary Science*, 115, 425-431.

Mitani, F. (2014). Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 90 (5), 163-183.

Naan, E. C., Kirpensteijn, J., Dupré, G. P., Galac, S. & Radlinsky, M. G. (2013). Innovative approach to laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenal gland tumors in dogs. *Veterinary Surgery*, 42(6), 710-715.

Nagata, N. & Yuki, M. (2015). Long-term outcome of myotonia associated with hyperadrenocorticism in 2 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 56, 931–933.

Neiger, R., Hurley, K., O’Conner, J., Hurley, K. J. & Ramsey, I. (2002). Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record*, 150 (6), 799-804.

Nivy, R., Refsal, K. R., Ariel, E., Kuzi, S., Yas-Natan, E. & Mazaki-Tovi, M. (2018). The interpretive contribution of the baseline serum cortisol concentration of the ACTH stimulation test in the diagnosis of pituitary dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (6), 1897-1902

O’Neill, D. G., Scudder, C., Faire, J. M., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C. & Brodbelt, D. C. (2016). Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *Journal of Small Animal Practice*, 57 (7), 365-373.

Owens, J. M. & Drucker, W. D. (1977). Hyperadrenocorticism in the Dog: Canine Cushing's Syndrome. *Veterinary Clinics of North America*, 7 (3), 583-602.

Pace, S. L., Creevy, K. E., Krimer, P. M. & Brainard, B. M. (2013). Assessment of Coagulation and Potential Biochemical Markers for Hypercoagulability in Canine Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1113-1120.

Pagani, E., Tarducci, A., Borrelli, A., Iotti, B., Tursi, M. & Zanatta, R. (2016). Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Adrenal Glands in Dogs: Comparison with Necroscopic Findings. *Anatomia, Histologia, Embryologia: Journal of Veterinary Medicine*, 46 (2), 187-194.

Park, F. M., Blois, S. L., Abrams-Ogg, A. C. G., Wood, R. D., Allen, D. G., Nykamp, S. G. & Downie, A. (2013). Hypercoagulability and ACTH-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1136-1142.

Pérez-Alenza, D., Arenas, C., Lopez, M. L. & Melián, C. (2006). Long-Term Efficacy of Trilostane Administered Twice Daily in Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 269-276.

Pérez-Alenza, D. & Melián, C. (2017). Hyperadrenocorticism in Dogs. In: S. J. Ettinger, E. C. Feldman & E. Côte (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed.) (pp. 4345-4389). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Perez-Castro, C., Renner, U., Haedo, M. R., Stalla, G. K. & Arzt, E. (2012). Cellular And Molecular Specificity Of Pituitary Gland Physiology. *Physiological Reviews*, 92, 1-38.

Peterson, M. E. (2007). Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22 (1), 2-11.

Pivonello, R., De Martino, M. C., De Leo, M., Tauchmanová, L., Faggiano, A., Lombardi, G. & Colao, A. (2007). Cushing's syndrome: aftermath of the cure. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51 (8), 1381-1391.

Ramsey, I. K., Tebb, A., Harris, E., Evans, H. & Herrtage, M. E. (2005). Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 531-536.

Ramsey, I. K. (2010). Trilostane in dogs. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, 40, 269–283.

Reece, W. (2017). Endocrine System. In: W. Reece (Ed.), *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals* (4th ed.) (pp. 160-173). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.

Rizzoti, K. (2010). Adult pituitary progenitors/stem cells: from in vitro characterization to in vivo function. *European Journal of Neuroscience*, 32, 2053-2062.

Rodríguez Piñeiro, M. I., de Fornel-Thibaud, P., Bencheikroun, G. Garnier, F., Maurey-Guenec, C., Delisle, F. & Rosenberg, D. (2011). Use of computed tomography adrenal gland measurement for differentiating ACTH dependence from ACTH independence in 64 dogs with hyperadenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1066-1074.

Rose, L., Dunn, M. E. & Bédard, C. (2013). Effect of Canine Hyperadrenocorticism on Coagulation Parameters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 207-211.

Rosol, T. J., Yarrington, J. T., Latendresse, J. & Capen, C. C. (2001). Adrenal Gland: Structure, Function, and Mechanisms of Toxicity. *Toxicologic pathology*, 29 (1), 41-48.

Rosso, L. & Mienville, J. (2009). Pituicyte modulation of neurohormone output. *Glia*, 57 (3), 235-243.

Sanders, K., Kooistra H. S. & Galac, S. (2018). Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. *The Veterinary Journal*, 241, 42-51.

San José, P. G., Bermejo, C. A., Moral, I. C., Alvaro, P. C. & Alenza, M. D. P. (2020). Prevalence and risk factors associated with systemic hypertension in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34, 1768-1778.

Schofield, I., O'Neill, D. G., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Geddes, R. F. & Niessen, S. J. M. (2019). Development and evaluation of a health-related quality-of-life tool for dogs with Cushing's syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33, 2595-2604.

Schofield, I., Brodbelt, D. C., Niessen, S. J. M., Church, D. B., Geddes R. F. & O'Neill, D. G. (2022). Frequency and risk factors for naturally occurring Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care practices. *Journal of Small Animal Practice*, 63, 265-274.

Schotanus, B. A., Meij, B. P., Vos, I. H. C. & Everts, M. E. (2006). Na⁺, K⁺-ATPase content in skeletal muscle of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Domestic Animal Endocrinology*, 30, 320-332.

Schwartz, J. & Reid, I. A. (1983) Role of vasopressin in blood pressure regulation in conscious water-deprived dogs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 244 (1), 74-77.

Schwartz, P., Kovak, J. R., Koprowski, A., Ludwig, L. L., Monette, S. & Bergman, P. J. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232 (1), 77-84.

Smets, P. M. Y., Meyer, E., Maddens, B. E. J., Croubels, S., Lefebvre, H. P. & Daminet, S. (2009). Urinary markers and plasma iohexol clearance in healthy dogs and dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 754.

Smets, P., Meyer, E., Maddens, B. & Daminet, S. (2010). Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *General and Comparative Endocrinology*, 169, 1-10.

Smets, P. M. Y., Lefebvre, H. P., Kooistra, H. S., Meyer, E., Croubels, S., Maddens, B. E. J., Vandenabeele, S., et al. (2012a). Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. *The Veterinary Journal* 192, 532-534.

Smets, P. M. Y., Lefebvre, H. P., Meij, B. P., Croubels, S., Meyer, E., Van de Maele, I. & Daminet, S. (2012b). Long-Term Follow-Up of Renal Function in Dogs after Treatment for ACTH-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 565-573.

Smiley, L. E. & Peterson, M. E. (1993). Evaluation of a Urine Cortisol: Creatinine Ratio as a Screening Test for Hyperadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7 (3), 163-168.

Soulsby, S. N., Holland, M., Hudson, J. A. & Behrend, E. N. (2014). Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 56 (3), 317-326.

Taoda, T., Hara, Y., Masuda, H., Teshima, T., Nezu, Y., Teramoto, A., Orima, H., et al. (2011). Magnetic Resonance Imaging Assessment of Pituitary Posterior Lobe Displacement in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73, 725-731.

Taves, M. D., Gomez-Sanchez, C. E. & Soma, K. K. (2011). Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301, E11-E24.

Teshima, T., Hara, Y., Taoda, T., Koyama, H., Takahashi, K., Nezu, Y., Harada, Y., et al. (2008). Cushing's disease complicated with thrombosis in a dog. *Journal of veterinary medical science*, 70 (5), 487–491.

Teske, E., Rothuizen, J., Bruijne, J. J. & Rijnberk, A. (1989). Corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. *The Veterinary Record*, 125, 12-14.

Van der Vlugt-Meijer, R. H., Voorhout, G. & Meij, B. P. (2002). Imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 81-87.

Van Rijn, S. J., Galac, S., Tryfonidou, M. A., Hesselink, J. W., Penning, L. C., Kooistra, H. S. & Meij, B. P. (2016). 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*, 30, 989–995.

Van Vonderen, I. K., Kooistra, H. S. & Rijnberk, A. (1998). Influence of Veterinary Care on the Urinary Corticoid:Creatinine Ratio in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12, 431-435.

Vassiliou, A. G., Athanasiou, N., Vassiliadi, D. A., Jahaj, E., Keskinidou, C., Kotanidou, A. & Dimopoulou, I. (2021). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in critical illness: A narrative review. *World Journal of Critical Care Medicine*, 10 (4), 102-111.

Vaughan, M. A., Feldman, E. C., Hoar, B. R., & Nelson, R. W. (2008). Evaluation of twice-daily low dose trilostane treatment administered orally in dogs with natural occurring hyperadrenocorticism. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 232 (9), 1321-1328.

Watson, A. D., Rijnberk, A. & Moolenaar, A. J. (1987). Systemic availability of o,p'-DDD in normal dogs, fasted and fed, and in dogs with hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 43, 160-165.

Yamanaka, K., Okuda, M. & Mizuno, T. (2019). Functional characterization of canine wild type glucocorticoid receptor and an insertional mutation in a dog. *BMC Veterinary Research*, 15, 1-9.

Yeung, C., Chana, C., Leung, P. & Chenga, C. H. K. (2006). Cells of the anterior pituitary. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38, 1441-1449.

Zur, G. & White, S. D. (2011). Hyperadrenocorticism in 10 Dogs with Skin Lesions as the Only Presenting Clinical Signs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47, 419-427.

8. Anexos

8.1. Anexo A – Caso clínico 1

Tabela A1 – Resultados do hemograma realizado, ao Matias, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

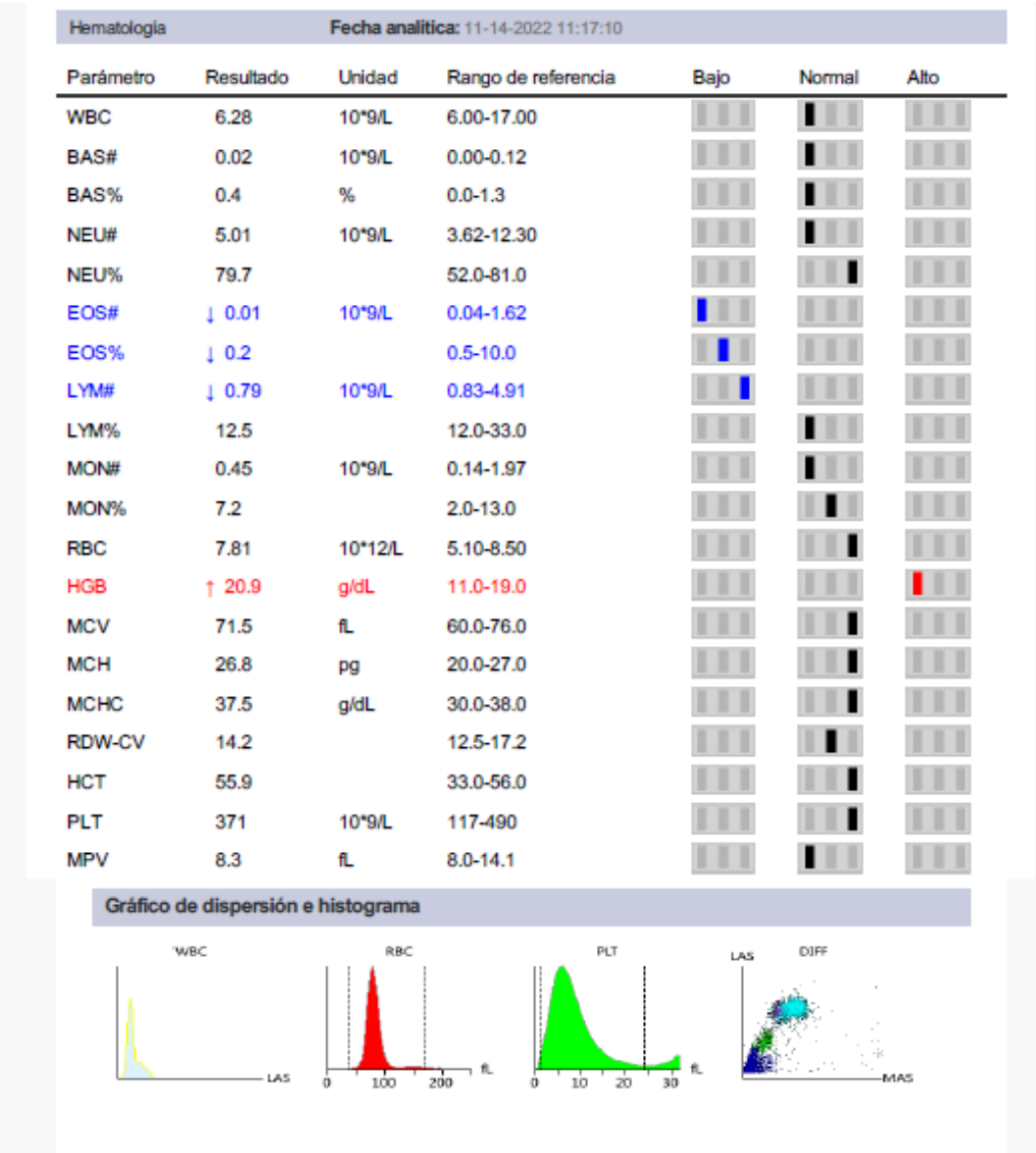


Tabela A2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, ao Matias, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1		Fecha analítica: 2022-11-14 13:41:57			
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#Na/K	33.8				
ALB	%4.1 g/dL	2.6-4.6			
TP	↑8.7 g/dL	5.2-8.2			
GLU	%99 mg/dL	60-110			
ALP	%103 U/L	0-212			
ALT	↑%144 U/L	0-88			
TBIL	%0.9 mg/dL	0.0-0.9			
AMY	%788 U/L	400-1500			
BUN	15.8 mg/dL	6.0-26.0			
CREA	%1.25 mg/dL	0.40-1.60			
Ca	10.2 mg/dL	7.9-12.0			
PHOS	4.8 mg/dL	2.5-6.8			
Na	%143 mmol/L	138-160			
K	%3.5 mmol/L	3.5-5.8			
#GLOB	%4.6 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	33.8 mg/dL	12.8-55.6			
#C-Ca	33.8 mg/dL				
#A/G	33.8				
#B/C	33.8				

Tabela A3 – Resultados da análise de urina tipo II realizada, ao Matias, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Análise	Resultado	Un.	Ref.	Histórico
URINAS				
URINA TIPO II (Espectrofot. de reflectância/Microscopia)				
CARACTERES GERAIS				
Cor	Amarelo claro			
Aspecto	Transparente			
Cheiro	Normal			
Sedimento	Sem sedimento macroscópico			
Bloquímica Urinaria				
Glucose	Negativo		Negativo	
Billirrubina	Negativa		Negativo	
Corpos cetónicos	Negativo		Negativo	
Densidade	1,012		1.012-1.050	
pH	7,0		5,0-7,0	
Proteínas	> =300 mg/dl		Negativo	
Urobilinogénio	Negativo		0,2-1	
Nitritos	Negativo		Negativo	
EXAME MICROSCÓPICO DO SEDIMENTO				
Leucocitos	Ausentes		0-5/campo	
Eritrócitos	Ausentes		0-5/campo	
Cel. Epiteliais	Raras		Raras	
Cilindros	Ausentes		Ausentes	
Cristais	Ausentes		Ausentes	
Muco	Ausentes		Ausente	
Bactérias	Ausentes		Ausentes	
OBSERVAÇÕES:				
Células epiteliais transicionais				

O Analista

Maria Marcelino

DIREÇÃO TÉCNICA



Doutora Ângela Xufre

Data de fecho 14-11-2022

Documento processado electrónicamente (e-DeiaLab Slice)

Página 1 de 1

DNAtch, Lda.

Estrada do Paço do Lumiar, 22

1649-038 Lisboa

Tabela A4 – Relatório da ecografia abdominal realizada, ao Matias, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Bexiga	Cheia, com paredes de espessura normal, sem sedimento.
Órgãos reprodutores	Sem alterações dignas de registo
Rins	Normodimensionados, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima cortical. Ligeira perda de transição cortico-medular.
Baço	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima, sem alterações focais.
Pâncreas	Lobo esquerdo não visível. Lobo direito de espessura normal, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais, sem reactividade periférica
Fígado	Aumentado, com ecotextura em grão fino e ecogenicidade normal em todo o parênquima, sem alterações focais. Vesícula biliar cheia, sem sedimentos. Espessura da parede normal.
Estômago	Paredes com espessura normal, com boa transição entre camadas murais. Conteúdo gasoso e alimentar. Movimentos gástricos normais e regulares. Píloro normal, sem espessamentos.
Ansas Intestinais	Paredes de espessura normal em todo o sistema intestinal, com boa transição entre camadas murais. Movimentos peristálticos presentes e regulares. Conteúdo alimentar e gasoso. Maioritariamente gás a nível de cólon.
Outras	Aumento bilateral das glândulas adrenais. Ausência de líquido livre abdominal. Sem outras alterações dignas de registo.

CONCLUSÕES ECOGRÁFICAS

As alterações encontradas no fígado são sugestivas de quadro inflamatório e/ou fígado esteroide.

As alterações encontradas nos rins são sugestivas de ligeiro envelhecimento orgânico

As alterações encontradas nas glândulas adrenais podem ser sugestivas de doença metabólica em curso.

COMENTÁRIOS

Recomenda-se despiste de hiperadrenocorticismismo.

O Médico Veterinário

8.2.Anexo B – Caso clínico 2

Tabela B1 – Resultados do hemograma realizado, à Kika, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

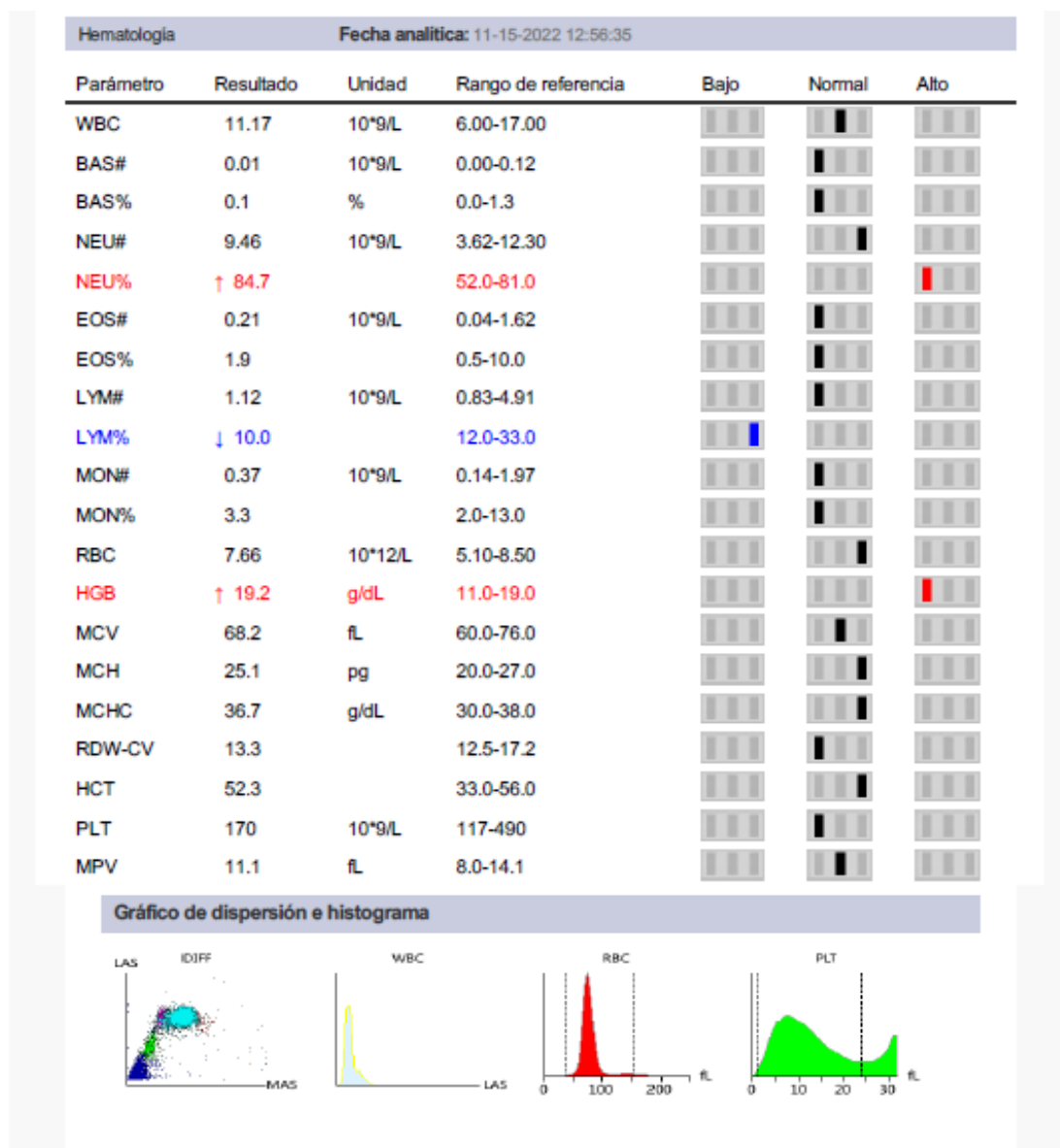


Tabela B2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Kika, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1			Fecha analítica: 2022-11-15 15:10:31		
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#Na/K	39				
ALB	3.6 g/dL	2.6-4.6			
TP	8.0 g/dL	5.2-8.2			
GLU	102 mg/dL	60-110			
ALP	↑442 U/L	0-212			
ALT	↑141 U/L	0-88			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
AMY	422 U/L	400-1500			
BUN	11.9 mg/dL	6.0-26.0			
CREA	0.83 mg/dL	0.40-1.60			
Ca	10.0 mg/dL	7.9-12.0			
PHOS	↓2.4 mg/dL	2.5-6.8			
Na	148 mmol/L	138-160			
K	3.8 mmol/L	3.5-5.8			
#GLOB	4.4 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	25.5 mg/dL	12.8-55.6			
#C-Ca	10.3 mg/dL				
#A/G	0.8				
#B/C	14.3				

Tabela B3 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Kika, no dia seguinte à primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Motivo ecográfico: Avaliação Geral

Bexiga	Cheia, com paredes de espessura normal, sem sedimento.
Órgãos reprodutores	Sem alterações dignas de registo.
Rins	Normodimensionados, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima cortical. Ligeira perda de transição cortico-medular.
Baço	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima, sem alterações focais.
Pâncreas	Lobo esquerdo não visível. Lobo direito de espessura normal, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais, sem reactividade periférica.
Fígado	Aumentado, com ecotextura normal e ecogenicidade diminuída em todo o parênquima, sem alterações focais. Vesícula biliar cheia, sem sedimentos. Espessura da parede normal.
Estômago	Paredes com espessura ligeiramente aumentado, com boa transição entre camadas murais. Conteúdo gasoso e alimentar. Movimentos gástricos normais e regulares. Píloro normal, sem espessamentos.
Ansas Intestinais	Paredes de espessura normal em todo o sistema intestinal, com boa transição entre camadas murais. Movimentos peristálticos presentes e regulares. Conteúdo alimentar e gasoso. Maioritariamente gás a nível de cólon.
Outras	Ausência de líquido livre abdominal. Sem outras alterações dignas de registo.

CONCLUSÕES ECOGRÁFICAS

As alterações encontradas nos rins são indicativas de envelhecimento orgânico.

As alterações encontradas no fígado são sugestivas de quadro inflamatório.

As alterações encontradas no estômago e intestino sugestivas de quadro inflamatório.

O Médico Veterinário

8.3. Anexo C – Caso clínico 3

Tabela C1 – Resultados do doseamento de TSH e T4 realizado, à Brisa, na consulta de dermatologia, em Janeiro de 2021, no hospital.

PARÂMETRO	VALORES DE REFERÊNCIA - CÃO	VALORES DE REFERÊNCIA - GATO	UNIDADES	RESULTADOS
TSH	< 5	-	ng/ml	0.31
T4	1.3 – 2.9	0.6 – 3.9	µg/dl	1.29

Assinatura/Carimbo

Tabela C2 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Brisa, na consulta de dermatologia, em Janeiro de 2021, no hospital.

Motivo ecográfico: Avaliação Geral

Bexiga	Cheia, com paredes de espessura normal, sem sedimento.
Órgãos reprodutores	Sem alterações dignas de registo
Rins	Normodimensionados, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima cortical. Boa transição cortico-medular.
Baço	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima, sem alterações focais.
Pâncreas	Lobo esquerdo não visível. Lobo direito de espessura normal, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais, sem reactividade periférica
Fígado	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normal em todo o parênquima, sem alterações focais. Vesícula biliar cheia, sem sedimentos. Espessura da parede normal.
Estômago	Paredes com espessura ligeiramente aumentado, com boa transição entre camadas murais. Conteúdo gasoso e alimentar. Movimentos gástricos normais e regulares. Píloro normal, sem espessamentos.
Ansas Intestinais	Paredes de espessura normal em todo o sistema intestinal, com boa transição entre camadas murais. Movimentos peristálticos presentes e regulares. Conteúdo alimentar e gasoso. Maioritariamente gás a nível de cólon.
Outras	Ausência de líquido livre abdominal. Sem outras alterações dignas de registo.

CONCLUSÕES ECOGRÁFICAS

As alterações encontradas são sugestivas de ligeira gastrite

O Médico Veterinário

Tabela C3 – Resultados do hemograma realizado, à Brisa, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Hematologia		Fecha analítica: 10-27-2022 18:34:18				
Parâmetro	Resultado	Unidad	Rango de referencia	Bajo	Normal	Alto
WBC	10.17	10*9/L	6.00-17.00			
BAS#	0.01	10*9/L	0.00-0.12			
BAS%	0.1	%	0.0-1.3			
NEU#	7.25	10*9/L	3.62-12.30			
NEU%	71.3		52.0-81.0			
EOS#	0.13	10*9/L	0.04-1.62			
EOS%	1.3		0.5-10.0			
LYM#	2.35	10*9/L	0.83-4.91			
LYM%	23.1		12.0-33.0			
MON#	0.43	10*9/L	0.14-1.97			
MON%	4.2		2.0-13.0			
RBC	6.68	10*12/L	5.10-8.50			
HGB	17.9	g/dL	11.0-19.0			
MCV	70.9	fL	60.0-76.0			
MCH	26.8	pg	20.0-27.0			
MCHC	37.8	g/dL	30.0-38.0			
RDW-CV	12.9		12.5-17.2			
HCT	47.4		33.0-56.0			
PLT	308	10*9/L	117-490			
MPV	10.6	fL	8.0-14.1			

Gráfico de dispersión e histograma

LAS

DIFF

MAS

WBC

LAS

RBC

fl

PLT

fl

Tabela C4 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Brisa, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1		Fecha analítica: 2022-10-27 19:50:21			
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#Na/K	32				
ALB	3.5 g/dL	2.6-4.6			
TP	6.0 g/dL	5.2-8.2			
GLU	↑115 mg/dL	60-110			
ALP	↑749 U/L	0-212			
ALT	↑212 U/L	0-88			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
AMY	↑1797 U/L	400-1500			
BUN	22.8 mg/dL	6.0-26.0			
CREA	%0.72 mg/dL	0.40-1.60			
Ca	10.3 mg/dL	7.9-12.0			
PHOS	3.7 mg/dL	2.5-6.8			
Na	141 mmol/L	138-160			
K	4.4 mmol/L	3.5-5.8			
#GLOB	2.5 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	48.8 mg/dL	12.8-55.6			
#C-Ca	10.7 mg/dL				
#A/G	1.4				
#B/C	1.4				

Tabela C5 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Brisa, 15 dias após a primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Motivo ecográfico: Avaliação Geral

Bexiga	Cheia, com paredes de espessura normal, sem sedimento.
Órgãos reprodutores	Sem alterações dignas de registo
Rins	Normodimensionados, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima cortical. Boa transição cortico-medular.
Baço	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima, sem alterações focais.
Pâncreas	Lobo esquerdo não visível. Lobo direito de espessura normal, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais, sem reactividade periférica
Fígado	Aumentado, com ecotextura em grão fino e ecogenicidade mista em todo o parênquima, sem alterações focais. Vesícula biliar cheia, com sedimentos. Espessura da parede normal.
Estômago	Paredes com espessura ligeiramente aumentado, com boa transição entre camadas murais. Conteúdo gasoso e alimentar. Movimentos gástricos normais e regulares. Píloro normal, sem espessamentos.
Ansas Intestinais	Paredes de espessura normal em todo o sistema intestinal, com boa transição entre camadas murais. Movimentos peristálticos presentes e regulares. Conteúdo alimentar e gasoso. Maioritariamente gás a nível de cólon.
Outras	Glândulas adrenais aumentadas bilateralmente. Ausência de líquido livre abdominal. Sem outras alterações dignas de registo.

CONCLUSÕES ECOGRÁFICAS

As alterações encontradas no fígado são compatíveis com fígado esteróide que pode ser sugestivo de doença metabólica.

As alterações encontradas nas glândulas adrenais são sugestivas de doença metabólica.

O aumento do baço pode ser sugestivo de stress e/ou hemoparasitas.

COMENTÁRIOS

Recomenda-se despiste de hiperadrenocorticismo.

O Médico Veterinário

8.4. Anexo D – Caso clínico 4

Tabela D1 – Resultados do doseamento de TSH e T4 realizado, ao Bigodes, na consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.

PARÂMETRO	VALORES DE REFERÊNCIA - CÃO	VALORES DE REFERÊNCIA - GATO	UNIDADES	RESULTADOS
TSH	< 5	-	ng/ml	0.3
T4	1.3 – 2.9	0.6 – 3.9	µg/dl	0.82

CONCLUSÃO:

Assinatura/Carimbo

Tabela D2 – Relatório da ecografia abdominal realizada, ao Bigodes, na consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.

Motivo ecográfico: Sinais neurológicos, dor abdominal

Bexiga	Cheia, com paredes de espessura normal, sem sedimento.
Órgãos reprodutores	Sem alterações dignas de registo
Rins	Normodimensionados, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima cortical. Boa transição cortico-medular.
Baço	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima, sem alterações focais.
Pâncreas	Lobo esquerdo e direito de espessura aumentada, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais, com ligeira reactividade periférica.
Fígado	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normal em todo o parênquima, sem alterações focais. Vesícula biliar cheia, sem sedimentos. Espessura da parede normal.
Estômago	Paredes com espessura normal, com boa transição entre camadas murais. Conteúdo gasoso e alimentar. Movimentos gástricos estão normais e regulares. Píloro normal, sem espessamentos.
Ansas Intestinais	Paredes de espessura normal, com boa transição entre camadas murais. Movimentos peristálticos regulares. Conteúdo alimentar e gasoso. Maioritariamente gás a nível de cólon.
Outras	Ausência de líquido livre abdominal. Sem outras alterações dignas de registo.

CONCLUSÕES ECOGRÁFICAS

As alterações encontradas ao nível do pâncreas são compatíveis com pancreatite de estadió inicial, possivelmente devido a intoxicação/indiscrição alimentar.

COMENTÁRIOS

Recomenda-se controlo ecográfico, caso sinais de dor e/ou neurológico persistam.

O Médico Veterinário

Tabela D3 – Resultados do hemograma realizado, ao Bigodes, durante o internamento após a consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.

Hematologia		Fecha analítica: 12-18-2021 23:31:02				
Parámetro	Resultado	Unidad	Rango de referencia	Bajo	Normal	Alto
WBC	12.42	10 ⁹ /L	6.00-17.00			
BAS#	0.01	10 ⁹ /L	0.00-0.12			
BAS%	0.1	%	0.0-1.3			
NEU#	10.49	10 ⁹ /L	3.62-12.30			
NEU%	↑ 84.5		52.0-81.0			
EOS#	0.24	10 ⁹ /L	0.04-1.62			
EOS%	1.9		0.5-10.0			
LYM#	1.03	10 ⁹ /L	0.83-4.91			
LYM%	↓ 8.3		12.0-33.0			
MON#	0.65	10 ⁹ /L	0.14-1.97			
MON%	5.2		2.0-13.0			
RBC	6.34	10 ¹² /L	5.10-8.50			
HGB	15.5	g/dL	11.0-19.0			
MCV	67.0	fL	60.0-76.0			
MCH	24.4	pg	20.0-27.0			
MCHC	36.4	g/dL	30.0-38.0			
RDW-CV	13.3		12.5-17.2			
HCT	42.5		33.0-56.0			
PLT	275	10 ⁹ /L	117-490			
MPV	9.7	fL	8.0-14.1			

Gráfico de dispersión e histograma

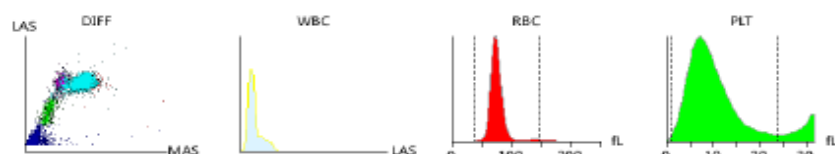


Tabela D4 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, ao Bigodes, durante o internamento após a consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1		Fecha analítica: 2021-12-19 00:43:34			
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#A/G	1.3				
ALB	3.6 g/dL	2.6-4.6			
TP	6.3 g/dL	5.2-8.2			
CHOL	↑325 mg/dL	110-320			
ALP	↑318 U/L	0-212			
ALT	↑172 U/L	0-88			
AST	28 U/L	0-50			
GGT	<10 U/L	0-10			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
BA	<5.0 umol/L	0.0-25.0			
BUN	10.0 mg/dL	6.0-26.0			
#GLOB	2.7 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	21.4 mg/dL	12.8-55.6			
Comentarios analíticos (bioquímica): Condición de muestra LIP: 67 (0) HEM: 0 (0) ICT: 0 (0) Observación: Si los resultados del análisis muestran 'N.A.', es posible que los valores no estén dentro del rango de medición o que haya un problema con la muestra de sangre. Se recomienda una consulta adicional con un médico. Como el diagnóstico de enfermedades implica individualidad y complejidad, es necesario que lo realicen y juzguen los médicos. Los resultados de las pruebas aquí son estrictamente solo de referencia, no se pueden utilizar como diagnóstico de base única.					

Tabela D5 – Resultados do ionograma realizado, ao Bigodes, durante o internamento após a consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.

FDC NX500i		19-12-2021 18:02:19	
Patient ID:		Sample ID: 784	
Na	147.00 mmol/l	141,00	152,00 
K	4.30 mmol/l	3,80	5,00 
Cl	110.00 mmol/l	102,00	117,00 
Na/K	34.20	29,90	39,20 

Tabela D6 – Resultados do doseamento de anticorpos anti-tireoglobulina realizado, ao Bigodes, após o internamento decorrente da consulta de urgência, em Dezembro de 2021, no hospital.

	Resultado	Valor de referência
ENDOCRINOLOGIA		
Anticorpos Anti-Tireoglobulina		
Título:	0,68	%
		< 10% - Negativo
		10 - 25% - Duvidoso
		> 25% - Positivo

Médico Veterinário

Constança Ferreira Pomba

Constança Ferreira Pomba
OMV 1252

8.5. Anexo E – Caso clínico 5

Tabela E1 – Resultados do hemograma realizado, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital.

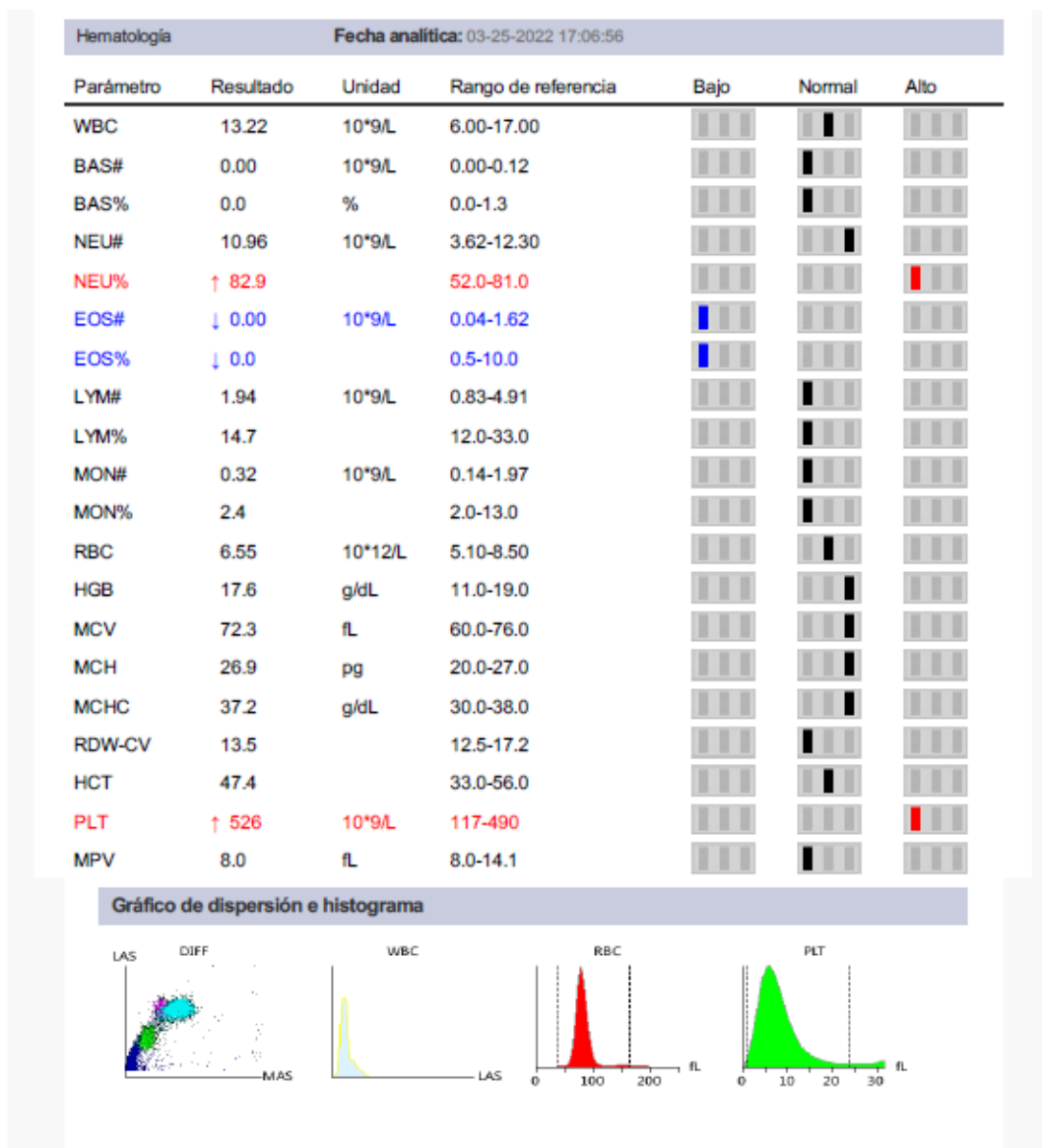


Tabela E2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1		Fecha analítica: 2022-03-25 18:17:02			
It	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#Na/K	24				
ALB	3.7 g/dL	2.6-4.6			
TP	6.1 g/dL	5.2-8.2			
GLU	↑126 mg/dL	60-110			
ALP	86 U/L	0-212			
ALT	↑155 U/L	0-88			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
AMY	442 U/L	400-1500			
BUN	17.1 mg/dL	6.0-26.0			
CREA	0.98 mg/dL	0.40-1.60			
Ca	9.6 mg/dL	7.9-12.0			
PHOS	4.9 mg/dL	2.5-6.8			
Na	140 mmol/L	138-160			
K	↑5.9 mmol/L	3.5-5.8			
#GLOB	2.4 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	36.6 mg/dL	12.8-55.6			
#C-Ca	9.8 mg/dL				
#A/G	1.5				
#B/C	17.4				

Tabela E3 – Resultados da análise de urina tipo II realizada, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital.

Análise	Resultado	Un.	Ref.	Histórico
URINAS				
URINA TIPO II (Espectrofot. de reflectância/Microscopia)				
CARACTERES GERAIS				
Cor	Avermelhado			
Aspecto	Transparente			
Cheiro	Normal			
Sedimento	Com sedimento macroscópico			
Bióquímica Urinária				
Glucose	Negativo		Negativo	
Billirrubina	Negativa		Negativo	
Corpos cetónicos	Negativo		Negativo	
Densidade	1006		1.012-1.050	
pH	7,5		5,0-7,0	
Proteínas	30 mg/dl		Negativo	
Urobilinogénio	Negativo		0,2-1	
Nitritos	Positivo		Negativo	
EXAME MICROSCÓPICO DO SEDIMENTO				
Leucocitos	6-20		0-5/campo	
Eritrócitos	6-20		0-5/campo	
Cel. Epiteliais	Ausentes		Raras	
Cilindros	Ausentes		Ausentes	
Cristais	Abundantes		Ausentes	
Tipologia Cristais	Estruvite			
Muco	Discretos		Ausente	
Bactérias	Discretos		Ausentes	

O Analista

Dr. Bruno Arez

DIRECÇÃO TÉCNICA



Doutora Ângela Xufre

Tabela E4 – Resultados da urocultura realizada, à Mel, na consulta de medicina interna, em Março de 2022, no hospital.

Análise	Resultado	Un.	Ref.	Histórico
MICROBIOLOGIA				
UROCULTURA				
EXAME BACTERIOLÓGICO CULTURAL				
Microrganismo isolado	<i>Proteus mirabilis</i>			
Contagem de colónias	10 ⁶	UFC/mL		
TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS				
Sensível (S):	Ampicilina, Amoxicilina+Ácido Clavulânico, Cefalotina, Cefpodoxima, Cefovecina, Ceftiofur, Imipenem, Amicacina, Gentamicina, Neomicina, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Pradofloxacin, Cloranfenicol, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Amoxicilina, Cefadroxil			
Resistente (R):	Doxiciclina, Tetraciclina, Nitrofurantoina			

O Analista

Dr. Bruno Arez

DIRECÇÃO TÉCNICA



Doutora Ângela Xufre

Data de fecho

29/03/2022

Documento processado electrónicamente (e-DeiaLab Slice)

Página 1 de 2

DNAtech, Lda.

Estrada do Paço do Lumiar, 22

1649-038 Lisboa

Tabela E5 – Resultados do hemograma realizado, à Mel, na primeira consulta de endocrinologia no hospital, um mês após a consulta de medicina interna, em Março de 2022.

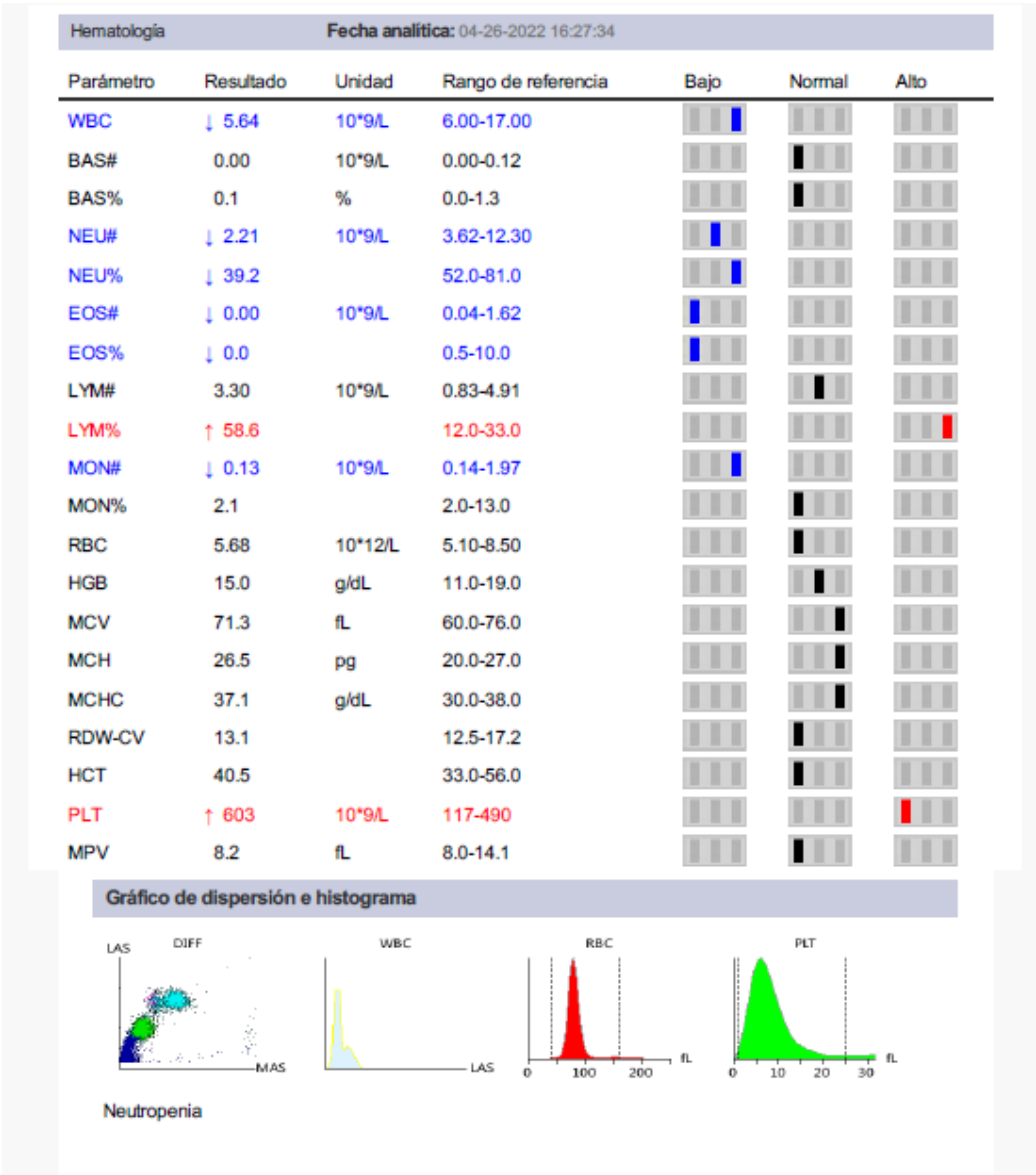


Tabela E6 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Mel, na primeira consulta de endocrinologia no hospital, um mês após a consulta de medicina interna, em Março de 2022.

Bioquímica Skylla Vb1			Fecha analítica: 2022-04-26 16:37:09		
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#Na/K	27				
ALB	3.1 g/dL	2.6-4.6			
TP	5.4 g/dL	5.2-8.2			
GLU	↑127 mg/dL	60-110			
ALP	66 U/L	0-212			
ALT	77 U/L	0-88			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
AMY	436 U/L	400-1500			
BUN	11.4 mg/dL	6.0-26.0			
CREA	0.89 mg/dL	0.40-1.60			
Ca	9.1 mg/dL	7.9-12.0			
PHOS	3.5 mg/dL	2.5-6.8			
Na	141 mmol/L	138-160			
K	5.3 mmol/L	3.5-5.8			
#GLOB	2.3 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	24.4 mg/dL	12.8-55.6			
#C-Ca	9.8 mg/dL				
#A/G	1.3				
#B/C	12.8				

8.6. Anexo F – Caso clínico 6

Tabela F1 – Resultados do hemograma realizado, à Sissi, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

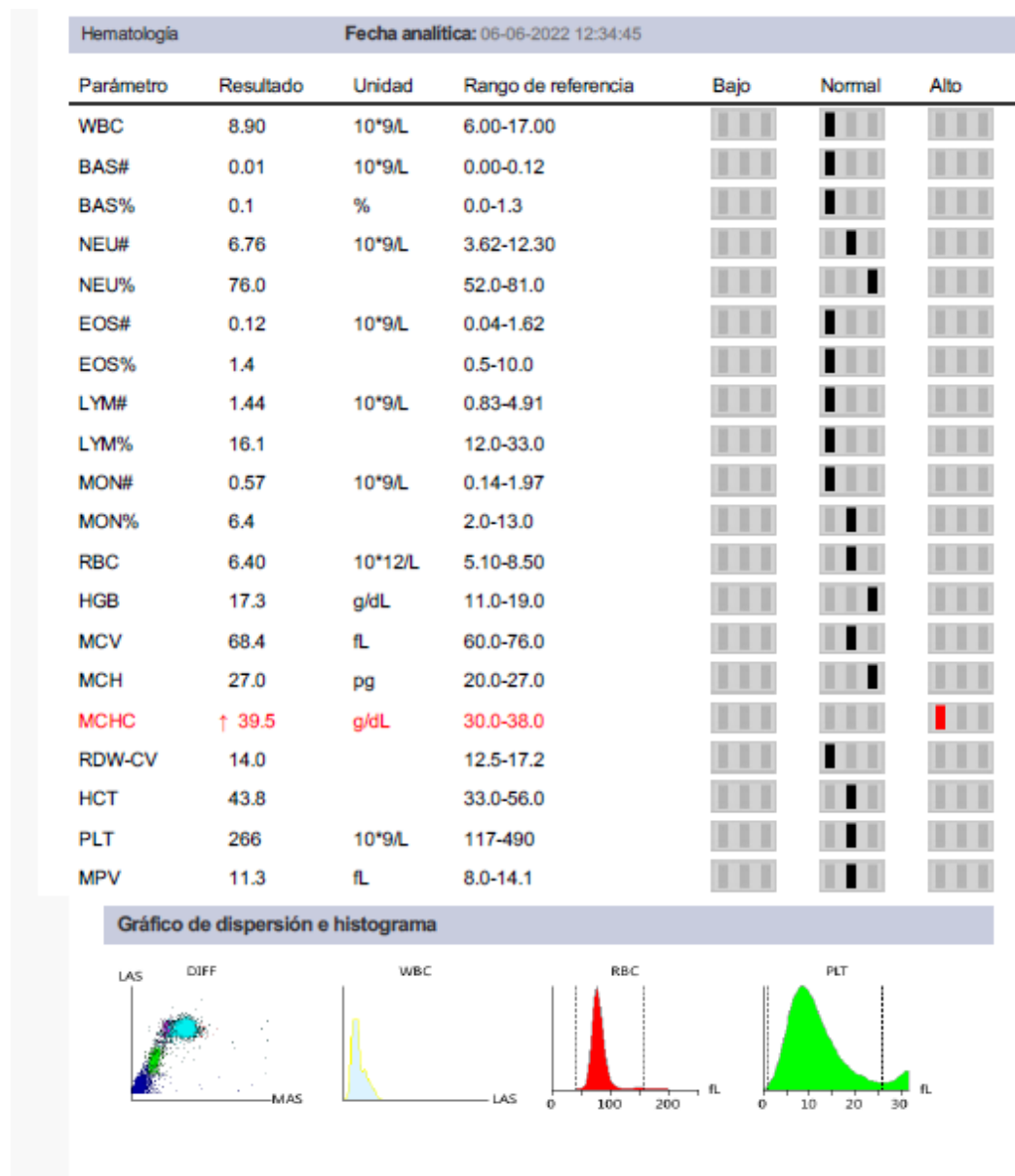


Tabela F2 – Resultados das análises bioquímicas realizadas, à Sissi, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1		Fecha analítica: 2022-06-06 13:49:20			
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#Na/K	35				
ALB	4.4 g/dL	2.6-4.6			
TP	7.1 g/dL	5.2-8.2			
GLU	↑138 mg/dL	60-110			
ALP	121 U/L	0-212			
ALT	86 U/L	0-88			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
AMY	721 U/L	400-1500			
BUN	15.2 mg/dL	6.0-26.0			
CREA	0.92 mg/dL	0.40-1.60			
Ca	11.6 mg/dL	7.9-12.0			
PHOS	↓1.9 mg/dL	2.5-6.8			
Na	152 mmol/L	138-160			
K	4.3 mmol/L	3.5-5.8			
#GLOB	2.7 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	32.5 mg/dL	12.8-55.6			
#C-Ca	11.3 mg/dL				
#A/G	1.6				
#B/C	16.5				

Tabela F3 – Relatório da ecografia abdominal realizada, à Sissi, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

Bexiga	Cheia, com paredes de espessura normal, sem sedimento.
Órgãos reprodutores	Sem alterações dignas de registo.
Rins	Normodimensionados, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima cortical. Sem perda de transição cortico-medular.
Baço	Normodimensionado, com ecotextura e ecogenicidade normais em todo o parênquima, sem alterações focais.
Pâncreas	Lobo esquerdo não visível. Lobo direito de espessura normal, com ecogenicidade e ecotextura dentro dos parâmetros normais, sem reactividade periférica
Fígado	Aumentado, com ecotextura em grão fino e ecogenicidade normal em todo o parênquima, sem alterações focais. Vesícula biliar cheia, sem sedimentos. Espessura da parede normal.
Estômago	Paredes com espessura normal, com boa transição entre camadas murais. Conteúdo gasoso e alimentar. Movimentos gástricos normais e regulares. Píloro normal, sem espessamentos.
Ansas Intestinais	Paredes de espessura normal em todo o sistema intestinal, com boa transição entre camadas murais. Movimentos peristálticos presentes e regulares. Conteúdo alimentar e gasoso. Maioritariamente gás a nível de cólon.
Outras	Glândula adrenal esquerda aumentada. Ausência de líquido livre abdominal. Sem outras alterações dignas de registo.

CONCLUSÕES ECOGRÁFICAS

As alterações encontradas no fígado são sugestivas de quadro inflamatório e/ou fígado esteroide.

As alterações encontradas na glândula adrenal podem ser sugestivas de doença metabólica em curso.

COMENTÁRIOS

Recomenda-se despiste de hiperadrenocorticismismo.

O Médico Veterinário

8.7. Anexo G – Caso clínico 7

Tabela G1 – Resultados do hemograma e análises bioquímicas realizadas, ao Toti, na consulta de urgência, em Julho de 2016, no hospital.

FDC NX500i				27-07-2016 20:28:00
Patient ID:		Sample ID: 109		
TP	6.80 g/dl	5,00	7,20	
ALB	3.80 g/dl	2,60	4,00	
ALP	43.00 U/l	13,00	83,00	
GLU	120.00 mg/dl	75,00	128,00	
TBIL	0.20 mg/dl	0,10	0,50	
IP	3.00 mg/dl	1,90	5,00	
TCHO	193.00 mg/dl	111,00	312,00	
GGT	<10.00 U/l	5,00	14,00	
GPT	227.00 U/l H	17,00	78,00	
Ca	11.30 mg/dl	9,30	12,10	
CRE	0.90 mg/dl	0,40	1,40	
BUN	20.90 mg/dl	9,20	29,20	
Na	142.00 mmol/l	141,00	152,00	
K	3.80 mmol/l	3,80	5,00	

scil Vet abc				27-07-2016 20:50:00
Patient ID: T		Sample ID:		
WBC	9.12 10 ³ /mm ³	6,00	12,00	
LYM	2.50 10 ³ /mm ³	1,00	3,60	
MON	0.50 10 ³ /mm ³	0,00	0,50	
GRA	6.10 10 ³ /mm ³	3,00	10,00	
LYM%	28.10 %	0,00	100,00	
MON%	6.50 %	0,00	100,00	
GRA%	65.40 %	0,00	100,00	
EOS%	3.40 %	0,00	100,00	
RBC	7.89 10 ⁶ /mm ³	5,50	8,50	
HGB	15.91 g/dl	15,00	20,00	
HCT	56.45 %	37,00	57,00	
MCV	72.00 µm ³	60,00	77,00	
MCH	20.16 pg	17,00	26,00	
MCHC	28.18 g/dl I	31,00	38,00	



© scil animal care company GmbH

1 / 2

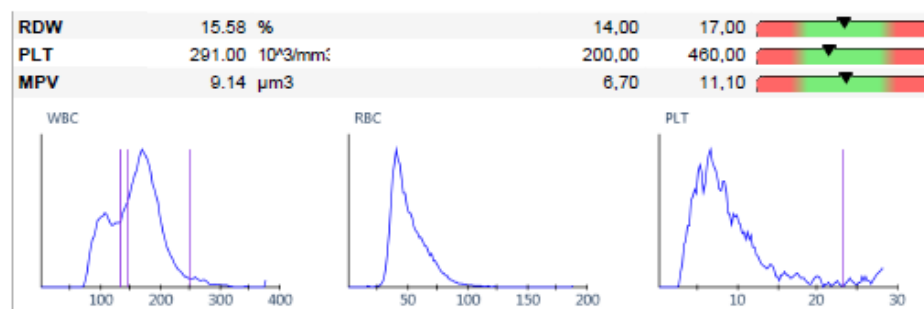
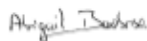


Tabela G2 – Resultados do doseamento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais realizado, ao Toti, 3 dias após a consulta de urgência, em Julho de 2016, no hospital.

Parâmetro	Unidade	Resultado	Valor Referência Min Max	%
Bioquímica				
Ácidos Biliares(jejum)	µmol/l	2,0	<10,0	
Ácidos Biliares(pós-prandial)	µmol/l	6,9	<20	



Directora Técnica
(Abigail Barbosa)



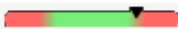
Chefe de Serviço
(Vanessa Silva)

O Relatório só pode ser reproduzido na íntegra e com autorização do laboratório.
Os resultados referem-se apenas aos itens ensaiados. O laboratório não é responsável pela coleta e envio dos itens ensaiados.

Pág. 1 / 1

1248325 - 1544524 : 30-07-2016 17:54:10 V.4.3-2104m-1

Tabela G3 – Resultados do hemograma e análises bioquímicas realizadas, ao Toti, 6 meses após a consulta de urgência, em Julho de 2016, no hospital.

FDC NX500i				26-04-2017 20:56:00
Patient ID:		Sample ID: 5592		
ALB	4,00 g/dl	2,60	4,00	
GLU	125,00 mg/dl	75,00	128,00	
TBIL	<0,20 mg/dl	0,10	0,50	
GGT	<10,00 U/l	5,00	14,00	
ALP	48,00 U/l	13,00	83,00	
GPT	161,00 U/l H	17,00	78,00	

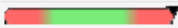
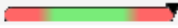
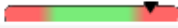
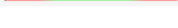
scil Vet abc				26-04-2017 22:15:00
Patient ID: T		Sample ID:		
WBC	16.17 10 ³ /mm ³ h	6,00	12,00	
LYM	4,00 10 ³ /mm ³ h	1,00	3,60	
MON	1,00 10 ³ /mm ³ h	0,00	0,50	
GRA	11,20 10 ³ /mm ³ h	3,00	10,00	
LYM%	25,00 %	0,00	100,00	
MON%	6,80 %	0,00	100,00	
GRA%	68,20 %	0,00	100,00	
EOS%	3,80 %	0,00	100,00	
RBC	6,91 10 ⁶ /mm ³	5,50	8,50	
HGB	14,11 g/dl I	15,00	20,00	
HCT	48,96 %	37,00	57,00	
MCV	71,00 µm ³	60,00	77,00	
MCH	20,42 pg	17,00	26,00	
MCHC	28,81 g/dl I	31,00	38,00	
RDW	15,08 %	14,00	17,00	
PLT	426,00 10 ³ /mm ³	200,00	460,00	
MPV	9,05 µm ³	6,70	11,10	

Tabela G4 – Resultados do perfil de convulsões, composto por hemograma e alguns parâmetros bioquímicos, realizado, ao Toti, na consulta de urgência, em Maio de 2020, no hospital.

HEMATOLOGIA		
HEMOGRAMA		
	Resultado	Valor de referência
Eritrócitos ($\times 10^{12}$ células/L)	6,03	5,5 – 8,5
Hemoglobina (g/dL)	18,3	12,0 – 18,0
Hematócrito (%)	44,3	37 – 55
V.C.M. (fL)	73,4	60,0 – 77,0
H.C.M. (pg)	30,4	19,5 – 25,5
C.H.C.M. (g/dL)	41,4	30,0 – 38,0
Leucócitos ($\times 10^9$ células/L)	13,52	6,0 – 15,0
Neutrófilos não-segmentados ($\times 10^9$ células/L)	0,0	0 – 0,3
Neutrófilos segmentados ($\times 10^9$ células/L)	11,69	3,0 – 11,5
Linfócitos ($\times 10^9$ células/L)	1,43	1,0 – 4,8
Monócitos ($\times 10^9$ células/L)	0,30	0,2 – 1,4
Eosinófilos ($\times 10^9$ células/L)	0,10	0,1 – 1,2
Basófilos ($\times 10^9$ células/L)	0,00	0,0 – 0,1
Plaquetas ($\times 10^9$ células/L)	288	200 – 500
Observações	Observação de linfócitos reactivos.	

Pág. 1

Médico Veterinário

Constança Ferreira Pomba

Constança Ferreira Pomba
OMV 1252

BIOQUÍMICA

	Resultado	Valor de referência
Ácidos biliares		
- Pré-prandial (μmol/L)	1,33	0 – 20
Alanina Aminotransferase (ALT) (U/L)	76	< 100
Albumina (g/dL)	3,7	2,8 – 3,9
Cálcio Total (mmol/L)	1,58	2,00 – 2,88
Creatinina (mg/dL)	0,7	<1,4
Fosfatase Alcalina (U/L)	41	12 – 121
Glucose (mg/dL)	70	63 – 118
Globulinas (g/dL)	2,3	1,9 – 3,4
Proteínas Totais (g/dL)	6,0	4,9 – 7,1
Rácio A:G	1,61	
Ureia (mg/dL)	41	15 – 33
Ionograma		
- Sódio (mmol/L)	152	140 – 150
- Potássio (mmol/L)	4,9	3,5 – 5,5
- Cloro (mmol/L)	113	107 – 113

Pág. 2

Médico Veterinário

Constança Ferreira Pomba

Constança Ferreira Pomba
OMV 1252

L.D.M.V., Laboratório de Diagnóstico Molecular Veterinário Lda.

Rua Quinta da Nora, 3B, 2790-140 Carnaxide
Tel 214139730; Telex 912800936

www.genevet.pt
geral@genevet.pt

Tabela G5 – Resultado do doseamento do cálcio realizado, ao Toti, 3 dias após a consulta de urgência, em Maio de 2020, no hospital.

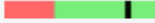
FDC NX500i		11-05-2020 11:18:00	
Patient ID:		Sample ID: 13326	
Ca	11.30 mg/dl	9,30	12,10 

Tabela G6 – Resultado do doseamento do fenobarbital realizado, ao Toti, na consulta de seguimento, em Fevereiro de 2021, no hospital.

Análise	Resultado	Un.	Ref.	Histórico
TOXICOLOGIA				
FENOBARBITAL	19,2	mg/L	15 - 45	

O Analista

Eng. Sónia Lopes

DIRECÇÃO TÉCNICA



Doutora Ângela Xufre

Data de fecho11/02/2021

Documento processado eletronicamente (e-DeiaLab Slice)

Página 1 de 1

Tabela G7 – Resultado das análises bioquímicas realizadas, ao Toti, na consulta de seguimento, em Fevereiro de 2021, no hospital.

Bioquímica Skyla Vb1			Fecha analítica: 2021-02-11 11:23:43		
it	Resultado	Rango de referencia	Baja	Normal	Alto
#A/G	1.4				
ALB	4.3 g/dL	2.6-4.6			
TP	7.3 g/dL	5.2-8.2			
ALP	↑892 U/L	0-212			
ALT	↑227 U/L	0-88			
AST	↑55 U/L	0-50			
GGT	↑13 U/L	0-10			
TBIL	<0.4 mg/dL	0.0-0.9			
BUN	18.7 mg/dL	6.0-26.0			
#GLOB	3.0 g/dL	2.2-4.6			
#UREA	40.0 mg/dL	12.8-55.6			
Comentarios analíticos (bioquímica): Condición de muestra LIP: 74 (0) HEM: 22 (0) ICT: (0) Observación: Si los resultados del análisis muestran 'N.A', es posible que los valores no estén dentro del rango de medición o que haya un problema con la muestra de sangre. Se recomienda una consulta adicional con un médico.Como el diagnóstico de enfermedades implica individualidad y complejidad, es necesario que lo realicen y juzguen los médicos. Los resultados de las pruebas aquí son estrictamente solo de referencia, no se pueden utilizar como diagnóstico de base única.					

Tabela G8 – Resultados do doseamento de TSH e T4 realizado, ao Toti, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

PARÂMETRO	VALORES DE REFERÊNCIA - CÃO	VALORES DE REFERÊNCIA - GATO	UNIDADES	RESULTADOS
TSH	< 5	-	ng/ml	0.35
T4	1.3 – 2.9	0.6 – 3.9	µg/dl	1.37

CONCLUSÃO:

Assinatura/Carimbo

Tabela G9 – Resultado das análises bioquímicas, particularmente dos parâmetros hepáticos, realizadas, ao Toti, na primeira consulta de endocrinologia no hospital.

FDC NX500i				15-04-2021 12:01:15			
Patient ID:				Sample ID: 401			
GPT	120.00	U/l	H	17,00	78,00		
ALP	169.00	U/l	H	13,00	83,00		

Tabela G10 – Resultados do teste *screening* para alérgenos ambientais realizado, ao Toti, na consulta de seguimento de dermatologia, em Outubro de 2022, no hospital.

Relatório

Screening por E-SCREEN

RESULTADO DO SCREENING ALLERCEPT® HESKA

Screening para alérgenos ambientais: positivo.

Classes de alérgenos testados:

Alérgenos do ambiente doméstico	positivo
Alérgenos com origem em ervas	positivo
Alérgenos com origem em arbustos	positivo
Alérgenos com origem em árvores	negativo

Comentário: o Toti apresenta resultado positivo no screening de IgE nas categorias dos alérgenos do ambiente doméstico e pólenes com origem em ervas e arbustos. Tendo em conta, o resultado da análise, sugere-se o Painei Nacional para identificação exacta dos alergenoi envolvidos no aumento da IgE. O Painei Nacional inclui os ácaroi da casa, os ácaroi de armazenamento, os pólenes das árvores, arbustos e ervas e os fungoi ambientais. O resultado do screening é sugestivo de dermatite atópica, pese embora, o diagnóstico final seja baseado em critérios clínicos. Temos soro suficiente para a testagem do Painei Nacional. Para tal, basta solicitar a análise aos nossos serviços.

O ANALISTA



Data de fecho 04/11/2022

Documento Processado por computador (e-DeiaLab Sllce)

Página 1 de 1

DNAtch, Lda.

Estrada do Paço do Lumiar, 22

1649-038 Lisboa

Tabela G11 – Resultados do teste para identificação exata dos alérgenos envolvidos no aumento da IgE realizado, ao Toti, na consulta de seguimento de dermatologia, em Novembro de 2022, no hospital.

Relatório	
Allercept PAINEL NACIONAL	
Alergia Painei Nacional (Allercept®, HESKA®)	
ALERGENIO	Unidades HERBU
Acarus siro	6
Tyrophagus putrescentiae	31
Dermatophagoides pteronyssinus	29
Dermatophagoides farinae	26
Penicilium notatum	0
Alternaria alternata	2
Aspergillus niger	15
Alfeneiro/Alfena (Ligustrum vulgare)	15
Plátano (Platanus hybrida)	11
Vidoeiro/Bétula (Betula alba)	10
Pinheiro (Pinus sp.)	5
Cipreste (Cupressus sp.)	9
Oliveira (Olea europea)	0
Ambrósia (Ambrosia elatior)	12
Urtiga (Urtica dioica)	9
Dente-de-Leão (Taxacarum vulgare)	16
Parietária (Parietaria officinalis)	22
Quenopódio (Chenopodium album)	7
Artemisia (Artemisia vulgaris)	8
Tanchagem/Erva-de-orelha (Plantago lanceolata)	6
Azedas (Rumex crispus)	0
Relva comum (Cynodon dactylon)	8
Azevém (Lolium perenne)	9
Flôr do prado/Erva timótea (Phleum pratense)	0

Valores acima das 10 unidades HERBU podem ser considerados positivos desde que haja correlação com a história e quadro clínico do paciente.

O ANALISTA



Ana Oliveira, Dip ECVD
Especialista em Dermatologia

Data de fecho 11/11/2022

Documento Processado por computador (e-DeiaLab Slice)

Página 1 de 2

DNAtch, Lda.

Estrada do Paço do Lumiar, 22

1649-038 Lisboa

Relatório

Comentário: o Toti apresenta aumento do nível de IgE específica contra pólenes, ácaros e fungos ambientais. Na categoria dos ácaros foi detetada reatividade contra as espécies *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*. Na categoria dos fungos observou-se reatividade contra a espécie *Aspergillus niger*. Na categoria dos pólenes foi detetado o aumento de IgE contra o pólen do alfeneiro, plátano, videiro, ambrósia, dente-de-leão e parietária. Estes aeroalergenos estão frequentemente envolvidos na dermatite atópica canina. O diagnóstico final deve ser baseado na história pregressa, sintomatologia compatível e após exclusão de outros diferenciais. Foram pesquisados anticorpos tipo IgE com bloqueamento para carboidratos inespecíficos.

O ANALISTA

Ana Oliveira, Dip ECVD
Especialista em Dermatologia

Data de fecho 11/11/2022

Documento Processado por computador (e-DelaLab Sllce)

Página 2 de 2

DNAtech, Lda.

Estrada do Paço do Lumiar, 22

1649-038 Lisboa

Tabela G12 – Esquema de imunoterapia - *artuvetrin therapy*®.

	DATA	DOSE	EXECUTOR
1ª ADMINISTRAÇÃO	23.12.2022	0.2ML	
2ª ADMINISTRAÇÃO	06.01.2023	0.4ML	
3ª ADMINISTRAÇÃO	20.01.2023	0.6ML	
4ª ADMINISTRAÇÃO	03.02.2023	0.8ML	
5ª ADMINISTRAÇÃO	24.02.2023	1.0ML	
6ª ADMINISTRAÇÃO	17.03.2023	1.0ML	
7ª ADMINISTRAÇÃO	14.04.2023	1.0ML	
8ª ADMINISTRAÇÃO	12.05.2023	1.0ML	
9ª ADMINISTRAÇÃO	09.06.2023	1.0ML	
10ª ADMINISTRAÇÃO	07.07.2023	1.0ML	
11ª ADMINISTRAÇÃO	04.08.2023	1.0ML	
12ª ADMINISTRAÇÃO	01.09.2023	1.0ML	

8.8. Anexos – Discussão

Tabela 34 – “Vetoryl® Capsules (trilostane) – Monitoring Form”. Formulário gentilmente cedido pela Dechra Veterinary Products.

VETORYL® CAPSULES (trilostane) Monitoring Form



Date: _____

Client Name: _____

Patient Name: _____

Phone Number: _____

Your dog is coming in to assess the effectiveness of treatment with VETORYL® CAPSULES (trilostane).

Date medication was last given: _____

Time medication was last given: _____

Was the medication given with food: ☐ YES ☐ NO

Has your pet experienced any of the following (Please circle if Yes):

Vomiting

Diarrhea

Lethargy

Decreased Appetite

Other _____

Have the clinical signs of Cushing's Syndrome your dog was experiencing improved?

☐ YES

☐ NO

Signature: _____


VETORYL® CAPSULES
(trilostane)

Available in 5, 10, 30, 60, and 120 mg

VETORYL is a trademark of Dechra LTD.
©2015, Dechra Ltd.
NADA 141-291, Approved by FDA

As with all drugs, side effects may occur. In field studies and post-approval experience, the most common side effects reported were: anorexia, lethargy/ depression, vomiting, diarrhea, elevated liver enzymes, elevated potassium with or without decreased sodium, elevated BUN, decreased Na/K ratio, hypoadrenocorticism, weakness, elevated creatinine, shaking, and renal insufficiency. In some cases, death has been reported as an outcome of these adverse events. VETORYL Capsules are not for use in dogs with primary hepatic or renal disease, or in pregnant dogs. Refer to the prescribing information for complete details or visit www.dechra-us.com.

Dechra is a registered trademark of Dechra Pharmaceuticals PLC. Vetoryl is a registered trademark of Dechra Limited.




Dechra
Veterinary Products

01CA-VET50032-1019

Tabela 35 – “CushQol-pet: Cushing’s quality-of-life questionnaire”. Questionário gentilmente cedido pela Dechra Veterinary Products.



CushQoL-pet: Cushing’s Quality-of-life Questionnaire

Completing this questionnaire will help your vet understand how your dog is progressing and how Vetoryl® is working to bring back health and restore life.

Please choose the category that best describes how your dog is currently for each question.

	Never	Occasionally	Often	All the time
CLINICAL IMPACT	0	1	2	3
My dog is excessively thirsty				
My dog urinates in the house				
My dog is excessively hungry				
My dog pants excessively				
DOG’S DEMEANOUR	0	1	2	3
My dog is depressed and quiet				
My dog has no energy				
My dog doesn’t want to interact with other people/dogs				
My dog is reluctant to play with me				
My dog seems disorientated/confused				
PHYSICAL IMPACT	0	1	2	3
I struggle with my dog’s weight				
My dog’s hair coat is in a poor condition				
My dog’s skin appears to be uncomfortable (e.g. dry/tight)				
My dog appears to be in a poor physical condition (e.g. muscle loss/pot bellied)				
My dog struggles to walk very far				
OWNER IMPACT	0	1	2	3
I worry about the future health of my dog				
Mine and my dog’s daily routine is disrupted				
I feel I am struggling to manage my dog’s health				
I feel the bond between me and my dog is lacking				
I feel my dog’s appearance attracts negative comments				
TOTAL SCORE				

To find out more visit www.canine-cushings.co.uk/monitoring

VETORYL: Vetoryl contains trilostane

Dechra Veterinary Products A/S, Møllevej 9, 7171 Uldum, Denmark
Dechra Veterinary Products A/S is a trading business of Dechra Pharmaceuticals PLC
www.dechra.com ©Dechra Veterinary Products A/S March 2020





This page is for your vet's interpretation only

Total score: _____ =
57

Scores nearest to 0 indicate the best possible quality-of-life.
Scores nearest to 3 indicate the worst possible quality-of-life.

Changes in the score can be monitored over time.
To help you interpret the changes in score, please see the scale below:



To find out more visit www.canine-cushings.co.uk/monitoring

VETORYL: Vetoryl contains trilostane

Dechra Veterinary Products A/S, Meluvej 9, 7171 Uldum, Denmark
Dechra Veterinary Products A/S is a trading business of Dechra Pharmaceuticals PLC
www.dechra.com ©Dechra Veterinary Products A/S March 2020



Tabela 36 – “Pontuação Clínica da Síndrome de *Cushing*”. Formulário gentilmente cedido pela Dechra Veterinary Products.



Pontuação Clínica da síndrome de Cushing

Estes são os sinais clínicos mais importantes a controlar num cão com síndrome de Cushing. Por favor, complete esta folha e entregue-a ao seu médico veterinário para a consulta de monitorização do tratamento.

Escolha o número que melhor descreva como está o seu cão em cada categoria.

Consumo de água / Produção de urina					Pontuação do seu cão
	0	1	2	3	
	Bebe e urina uma quantidade normal	É possível que beba e urine mais	Bebe e urina mais	Bebe e urina de forma constante	
Apetite					Pontuação do seu cão
	0	1	2	3	
	Come uma quantidade normal	Acaba a comida rapidamente	Acaba a comida rapidamente e pede mais	Está muito obcecado com a comida	
Aspeto					Pontuação do seu cão
	0	1	2	3	
	Aspeto normal	Um pouco menos de pelo e má qualidade da pele	Pouco pelo +/- algo de barriga	Muito pouco pelo +/- barriga	
Atitude / atividade					Pontuação do seu cão
	0	1	2	3	
	Atitude e atividade normais	Não é o mesmo	Não é o mesmo +/- respiração ofegante em repouso	Não é o mesmo, débil +/- respiração ofegante constante	
Outros sinais clínicos observados (ex: vômitos, diarreia, não come,...)					